

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XVIII Seminario Nazionale

**La valutazione dell'uso
e della sicurezza dei farmaci:
esperienze in Italia**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 14 dicembre 2009

RIASSUNTI

A cura di
Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
09/C14

Istituto Superiore di Sanità

XVIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14 dicembre 2009. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2009, vi, 85 p. ISTISAN Congressi 09/C14

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Quest'anno il Seminario si articola in tre sessioni, che intendono rappresentare le aree più rilevanti nel campo della ricerca sul farmaco in Italia. Nella prima sessione sarà presentato il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) sull'andamento della prescrizione nei primi nove mesi del 2009. Nella stessa sessione su "Uso e appropriatezza dei farmaci" verranno esposte esperienze locali di approfondimento su specifiche categorie di farmaci utilizzati nella pratica clinica corrente con particolare riguardo a quelle indicate in prevenzione secondaria dopo un evento cardiovascolare. Nella seconda sessione verranno presentati studi relativi alla valutazione della sicurezza di farmaci, vaccini e prodotti di origine naturale. Nell'ultima sessione verrà affrontato un argomento di particolare attualità quale la vaccinazione contro il virus dell'influenza H1N1, l'utilizzo dei farmaci antivirali e la farmacovigilanza in corso di pandemia.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Reazioni avverse da farmaci, Influenza H1N1.

Istituto Superiore di Sanità

XVIII National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 14, 2009. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2009, vi, 85 p. ISTISAN Congressi 09/C14 (in Italian)

This book includes the abstract that will be presented during the Seminar as oral communications or posters. This year the Seminar, divided in three sessions, will focus on some of the main research topics on drugs in Italy. In the first session the report on drug use in Italy, related to the first nine months of 2009, issued by the National Medicine Utilization Monitoring Centre (OsMed) will be presented. In the same session on "Use and appropriateness of drugs" local experiences on drug use on specific drug categories in the current clinical practice will be exposed, with particular reference to categories of drugs indicated in secondary prevention after cardiovascular event. The third session will focus on risk profile of drugs, vaccine and natural health products. In the last session as "hot topic" vaccination against virus H1N1, use of neuraminidase inhibitors and the pharmacovigilance activities during the pandemic was chosen.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, H1N1 Influenza.

Per informazioni su questo documento scrivere a: paola.ruggeri@iss.it

Il rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2009 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vi
Prima sessione	
L'uso e l'appropriatezza dei farmaci	1
Seconda sessione	
La valutazione della sicurezza dei farmaci	9
Poster	19
Indice degli autori	83

PROGRAMMA

Lunedì 14 dicembre 2009

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
Enrico Garaci
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
- 9.15 Presentazione del Seminario
Roberto Raschetti
- 9.30 *Il ruolo dell'epidemiologia nell'accertamento dei nessi causali
in sede giudiziaria*
Luca Maserà

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinatore: Giuseppe Traversa

- 10.15 *Il rapporto OsMED*
Anna Maria Marata
- 10.30 *Consumo dei farmaci nella popolazione
di Stranieri Temporaneamente Presenti nella città di Napoli*
Claudia De Marino
- 10.45 *Influenza del sesso del medico sulla terapia prescritta a pazienti
con scompenso cardiaco: dati del registro IN-HF online*
Martina Ceseri
- 11.00 Intervallo
- 11.30 *Confronto tra misure di esposizione al trattamento farmacologico
in pazienti dimessi dopo infarto acuto del miocardio:
come valutare l'offerta di terapie singole e politerapie?*
Valeria Belleudi
- 11.45 *Prevenzione secondaria in pazienti con ictus:
dalle raccomandazioni evidence-based alla pratica clinica*
Rachele Giuliani

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinatore: **Fernanda Ferrazin**

- 12.15 *Valutazione del profilo di rischio teratogeno da farmaci nei registri italiani delle malformazioni congenite. Uno studio esplorativo e di fattibilità*
Pierpaolo Mastroiacovo
- 12.30 *Effetti collaterali della terapia neurolettica in pazienti dementi di età superiore a 65 anni*
Franco Rossi
- 12.45 *Tollerabilità dei farmaci per il trattamento dell'ADHD nella popolazione pediatrica della Regione Campania*
Giovanna Basilicata
- 13.00 Intervallo e visione poster
- 15.00 *Studio osservazionale sulla sicurezza d'uso di prodotti di origine naturale ed integratori alimentari in Italia: valutazione tossicologica, casistica ed epidemiologia del Centro Antiveleni di Milano*
Paola Angela Moro
- 15.15 *Sorveglianza degli eventi avversi occorsi dopo vaccinazione in età 0-17 anni segnalati in Regione Emilia-Romagna negli anni 2006-2007*
Maria Giulia Gatti
- 15.30 *Informazione sulla sicurezza dei farmaci attraverso Internet. Esperienza di un sito web italiano*
Giovanni Polimeni
- 15.30 *Cascata prescrittiva: una modalità non inusuale di mancato riconoscimento delle reazioni avverse da farmaci*
Oreste Capelli

Terza sessione

IL VACCINO E I FARMACI ANTIVIRALI IN CORSO DI PANDEMIA INFLUENZALE

Coordinatore: **Donato Greco**

- 16.10 *Trattamento e profilassi dell'infezione da virus dell'influenza H1N1 con farmaci antivirali*
Giovanni Rezza

- 16.30 *Sistemi di monitoraggio per la vaccinazione pandemica*
Stefania Salmaso
- 16.50 *La farmacovigilanza in corso di pandemia*
Carmela Santuccio
- 17.10 Discussione
- 18.00 Chiusura della giornata

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XVIII Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". Alcuni di questi, che riguardano argomenti di particolare interesse, sono stati scelti per la presentazione orale.

Per comodità di consultazione gli abstract delle comunicazioni orali sono presentati nell'ordine previsto dal programma all'interno di ciascuna sessione, mentre i poster sono raccolti in fondo al volume in ordine alfabetico del primo autore; i poster esposti sono contrassegnati dalla lettera "P". Per la terza sessione non sono previsti abstract.

Alla fine del lavoro è comunque incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

Prima sessione

L'uso e l'appropriatezza dei farmaci

Coordinatore

Giuseppe Traversa

CONSUMO DEI FARMACI NELLA POPOLAZIONE DI STRANIERI TEMPORANEAMENTE PRESENTI NELLA CITTÀ DI NAPOLI

De Marino Claudia, Creazzola Simona, Margiotta Giovanna, Costanzo Rita, Covuccia Clara, Mazzella Marialuisa, Troncone Chiara, La Bella Gaetana

Unità Operativa Centrale Complessa, Assistenza Farmaceutica Convenzionata e Farmacovigilanza, ASL NA 1 Centro, Napoli

Premessa. La gestione dell'assistenza agli Stranieri Temporaneamente Presenti (STP) nella città di Napoli rappresenta un problema corposo che ha richiesto una riorganizzazione funzionale interdisciplinare coinvolgendo anche il Servizio Assistenza Farmaceutica. L'analisi delle prescrizioni farmaceutiche erogate agli STP oltre che essere finalizzata a valutare l'assistenza agli STP attraverso l'indicatore farmaco intende tracciare un profilo della quotidianità dei problemi di tali pazienti in termini di consumo dei farmaci e di risorse assorbite.

Metodi. Il campione è di 3.800 STP (da anagrafe ASL al 31.12.2008) e il periodo è l'anno 2008. Indicatori: percentuale spesa, DDD/1.000 abitanti/*die*, percentuale trattati/assistibili, spesa media/trattato. Analisi: stratificazione consumi per Gruppo Anatomico Principale (GAP,) Gruppo Clinico (GC), Principio Attivo (PA). Fonti dati: banca dati delle prescrizioni farmaceutiche, anagrafi aziendali.

Risultati. Agli STP sono stati erogati 14.000 pezzi (0,07% della ASL) con una spesa di € 225.000 (0,09%). Rispetto agli assistibili ASL gli STP hanno consumato 1/5 delle DDD/1.000 abitanti/*die*, la spesa media/ricetta +19,9%, il costomedio/pezzo +22,4% (farmaci generalmente più costosi), la spesa media/trattato -68,2%; numero di PA -63,3%, numero di specialità -77,4%.

GAP: distribuzione percentuale della spesa (70% cumulata): A (20,6%), J (20,4%), C (17,6%) e R (10,3%); consumi in DDD/1.000 abitanti/*die* (primi 5): C (61,0), A (32,2), B (18), R (16,9), J (16,8); prevalenza di trattamento (primi 5): J 36%, A 20%, C 13%, M 11%, R 10%; spesa/trattato: V (650 euro), L (440 euro), per i quali risultano trattati rispettivamente lo 0,3% e l'1,2% degli STP (quindi farmaci ad alto costo utilizzati in patologie a bassa prevalenza).

GC: distribuzione percentuale della spesa (30% cumulata): insuline-analoghi (9%), adrenergici aerosol (6,6%), inibitori pompa protonica (5,3%), sartani (5%) e statine (4,4%).

PA (primi 3): distribuzione percentuale della spesa: salmeterolo (4,96%), anastrozolo (3%), esomeprazolo (2,9%); % consumi (DDD/1.000 abitanti/*die*): acido acetilsalicilico (6,6), ferroso solfato (6,3), amlodipina (6,2).

Conclusioni. L'assistenza farmaceutica agli STP incide in modo contenuto sulla spesa per farmaci dell'ASL, tuttavia l'analisi dei consumi farmaceutici può rappresentare un elemento di valutazione del bisogno di salute degli STP e un indicatore indiretto dell'assistenza sanitaria assicurata dal nostro sistema fornendo utili spunti per una sua riorganizzazione/ottimizzazione. Il quadro generale dei consumi descrive una tipologia di assistenza sanitaria conforme alle limitazioni di accesso alle cure previste dalla normativa anche se meno sensibile agli interessi del mercato. I farmaci maggiormente consumati sono

per terapie croniche. L'elevato consumo di cardiovascolari potrebbe sollevare un importante quesito sulle condizioni di salute degli STP in particolare in rapporto all'adeguatezza dei lavori che svolgono; l'elevato consumo di gastroprotettivi andrebbe indagato in merito alle patologie determinanti ed ad eventuali fenomeni di difficile adattamento all'alimentazione locale o a situazioni di deficit nutrizionale; l'elevato consumo di antibiotici andrebbe monitorato nelle cause determinanti ai fini del controllo epidemiologico di patologie infettive.

INFLUENZA DEL SESSO DEL MEDICO SULLA TERAPIA PRESCRITTA A PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO: DATI DEL REGISTRO IN-HF ONLINE

Ceseri Martina*, Bianchini Francesca*, Fabbri Gianna*, Gorini Marco*, Maggioni Aldo*
Centro Studi ANMCO, Firenze

Introduzione. L'Insufficienza Cardiaca (IC) è una sindrome complessa originante da danni cardiaci di vario tipo. Notevoli sono i progressi fatti negli ultimi decenni nella prevenzione e trattamento delle patologie cardiovascolari, ma l'incidenza e la prevalenza della IC sono in aumento. Scopo della seguente analisi è di descrivere le caratteristiche e terapie dei pazienti con IC arruolati nel registro permanente Italian Network on Heart Failure (IN-HF) in relazione al sesso del medico che li ha in cura.

Metodi. I dati raccolti nel registro IN-HF hanno permesso di descrivere percorsi diagnostici e terapeutici di 1.175 pazienti arruolati nel corso del 2008 con sesso del cardiologo di riferimento noto. I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al sesso del medico che li ha in cura.

Risultati. Le cardiologhe, che costituiscono il 43% dei medici del registro, curano il 27,6% della popolazione. Tali pazienti sono mediamente più giovani (età media $67,2 \pm 12,4$ vs $70,2 \pm 12,5$, $p=0,0003$) mentre le due popolazioni sono confrontabili per quanto riguarda le altre caratteristiche di base: un quinto della popolazione è di sesso femminile, in classe NYHA III-IV; il 30% ha una funzione ventricolare sinistra conservata; circa il 50% ha un'eziologia ischemica. I medici donna prescrivono più spesso betabloccanti (81,2% vs 67,3%, $p<0,0001$) e statine (45,7% vs 36,0%, $p=0,0022$). ACE-inibitori, sartani ed antialdosteronici sono prescritti in ugual misura (65%, 25%, 45% dei casi, rispettivamente). I diuretici sono usati nell'86% dei pazienti, l'amiodarone e la digitale in circa un quinto dell'intera popolazione. I medici di sesso femminile segnalano più spesso i valori di creatinina (dato *missing* nel 33,9% dei pazienti seguiti da cardiologhe vs 44,2% dei pazienti in cura da cardiologi, $p=0,0020$).

Conclusioni. Il fatto che i medici di sesso femminile usino con maggior frequenza il betabloccante può essere correlato all'età meno avanzata dei loro pazienti, mentre il maggior uso delle statine, trattamento non raccomandato dalle linee guida per lo SC, non è giustificato dai dati di eziologia ischemica della patologia, sovrapponibili nelle due popolazioni osservate.

**A nome dei Ricercatori dell'Italian Network on Heart Failure.*

CONFRONTO TRA MISURE DI ESPOSIZIONE AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN PAZIENTI DIMESSI DOPO INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO: COME VALUTARE L'OFFERTA DI TERAPIE SINGOLE E POLITERAPIE?

Belleudi Valeria, Kirchmayer Ursula, Fusco Danilo, Agabiti Nera, Davoli Marina, Arcà Massimo, Stafoggia Massimo, Perucci Carlo Alberto
Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM/E, Roma

Introduzione. Punto critico nell'utilizzo del sistema informativo della farmaceutica (FARM) in studi epidemiologici è la definizione dell'esposizione alla terapia. La letteratura internazionale propone varie definizioni, non tutte applicabili al contesto italiano. Questo studio confronta l'impatto di diverse metodologie di misura dell'esposizione al trattamento sull'identificazione dei soggetti aderenti a singoli gruppi terapeutici e politerapia.

Metodi. Per una coorte di 3.866 soggetti residenti a Roma, dimessi dopo infarto acuto del miocardio nel 2006-2007, è stata analizzata la terapia farmacologica attraverso il *linkage* con FARM, considerando Antiaggreganti, Beta-bloccanti, ACE-inibitori/Sartani, Statine e politerapia con tutti e quattro nell'anno successivo alla dimissione. Per ogni soggetto è stato individuato il tempo di esposizione alla prescrizione tenendo conto di ricoveri e decessi ed escludendo i soggetti con meno di 30 giorni. Sono state definite diverse misure di aderenza al trattamento: numero di confezioni ≥ 6 (definizione A), numero di confezioni diviso il tempo individuale di *follow-up* $\geq 6/365$ (definizione B), media dei giorni di terapia calcolata, attraverso la DDD (definizione C) o unità posologiche, assumendo 1 per *die* (definizione D), entrambe $\geq 80\%$ del *follow-up*.

Risultati. Confrontando A e B si osserva un moderato incremento della percentuale di aderenti (0,9-1,4). Per tutti i gruppi terapeutici, le definizioni A e B individuano più soggetti aderenti rispetto alle definizioni C e D (variazione minima: antiaggreganti 83,1% di aderenti con C - 91,7% con B; variazione massima: betabloccanti 18,1% di aderenti con C - 60,8% con B). Tra le definizioni C e D si nota che l'uso delle DDD come dosaggio standard nel caso dei betabloccanti e delle statine porta a distorsioni, in quanto dosaggio teorico, mentre le unità posologiche rispecchiano meglio i dosaggi prescritti realmente. L'aderenza alla politerapia è inferiore rispetto a quella riportata per i singoli gruppi e conferma le differenze tra definizioni (minimo (C)=11,8%, massimo (B)=43,5%).

Conclusioni. La misura di esposizione ha un forte impatto sulla stima dell'aderenza alla terapia. A seconda della patologia e dei farmaci in studio le misure più idonee possono essere diverse. Nel presente studio l'aderenza viene meglio rappresentata dalle unità posologiche per i singoli gruppi, mentre per definire la politerapia, la definizione relativa al numero di confezioni sembra la più idonea.

PREVENZIONE SECONDARIA IN PAZIENTI CON ICTUS: DALLE RACCOMANDAZIONI *EVIDENCE-BASED* ALLA PRATICA CLINICA

Monte Simona, Macchia Alejandro, Giuliani Rachele, Romero Marilena, D'Ettorre Antonio, Tognoni Gianni

Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

Introduzione. I pazienti sopravvissuti ad un ictus hanno un elevato rischio di eventi cerebrovascolari, infarto e morte; la prevenzione secondaria in questi soggetti rappresenta quindi un'importante sfida. Le evidenze sottolineano l'efficacia dei trattamenti con antitrombotici, antiipertensivi e statine, il cui effettivo impiego nella realtà della pratica clinica non è però ben noto. Gli obiettivi del lavoro sono rilevare la frequenza di uso di tali farmaci e valutare se un ritardo nell'*incipit* del trattamento influenza l'esito clinico.

Metodi. È stato condotto uno studio di popolazione mediante la tecnica di *record-linkage* dei database amministrativi (prescrizioni farmaceutiche, schede di dimissione ospedaliera, anagrafe) di 12 ASL italiane. Nell'arco di 24 mesi, sono stati identificati i soggetti dimessi con diagnosi principale di ictus (evento indice). Tutti i pazienti sono stati caratterizzati per la presenza di comorbidità cardiovascolari e non. Dall'evento indice i pazienti sono stati osservati per un anno o fino alla comparsa di: mortalità per qualsiasi causa o ospedalizzazione per ictus, TIA o IMA. Le analisi sono state condotte con un modello di Cox aggiustato per i maggiori fattori di confondimento.

Risultati. Sono stati identificati 11.069 pazienti. La frequenza di uso dei farmaci considerati risulta bassa, anche se dopo l'ospedalizzazione indice per ictus si rileva un aumento significativo nella percentuale dei pazienti trattati, in particolare per gli antiipertensivi si passa dal 67,2% al 74,5%; per le statine dal 17,2% al 30% e per gli antitrombotici dal 38,7% al 74,9% ($p < 0,0001$). Un trattamento con antitrombotici (HR=0,57; 95%CI=0,51-0,63), statine (HR=0,75; 95%CI=0,66-0,86), antiipertensivi (HR=0,64; 95%CI=0,57-0,71) riduce significativamente l'*outcome* combinato di morte ed eventi cardiovascolari. Inoltre, un ritardo di oltre sette giorni dall'evento ad iniziare un trattamento con statine e antitrombotici determina un maggior rischio di comparsa dell'*outcome*: HR=1,85; 95% CI=1,59-2,16 e 1,66; 1,29-2,15 rispettivamente; mentre l'inizio del trattamento antiipertensivo non sembra influenzare i risultati (HR=1,00; 95% CI=0,77-1,28).

Conclusioni. Il tasso di prescrizione dei farmaci *evidence-based* in pazienti con ictus aumenta significativamente dopo l'evento indice, pur rimanendo in assoluto basso. La validità di tali trattamenti è confermata dalla riduzione dell'incidenza degli *outcome*. Inoltre si osserva che un ritardo nell'inizio della terapia determina un aumento significativo del rischio.

Seconda sessione

La valutazione della sicurezza dei farmaci

Coordinatore

Fernanda Ferrazzin

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO TERATOGENO DA FARMACI NEI REGISTRI ITALIANI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE. UNO STUDIO ESPLORATIVO E DI FATTIBILITÀ

Astolfi Gianni (a), Bianchi Fabrizio (b), Clementi Maurizio (c), Cocchi Guido (a), Contiero Paolo (d), Leoncini Emanuele (e), Mastroiacovo Pierpaolo (e), Pierini Anna (b), Pizzuti Renato (f), Scarano Gioacchino (f), Tagliabue Giovanna (d), Tenconi Romano (c)

(a) Istituto di Pediatria Preventiva-Neonatologia, Università degli Studi, Bologna

(b) Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

(c) Genetica Medica, Dipartimento di Pediatria, Padova

(d) Istituto Tumori, Milano

(e) International Centre on Birth Defects, ICB, Roma

(f) Osservatorio Epidemiologico Regionale Registro Campano Difetti Congeniti, Azienda Ospedaliera Rummo, Benevento

Introduzione. Una delle aree più critiche della valutazione del profilo di rischio dei farmaci è la valutazione del Rischio Teratogeno (RT). Per ottenere informazioni consistenti sul RT le attuali metodologie di indagine (es.: segnalazione spontanea; studi osservazionali *ad hoc*; studi di correlazione ecologica) presentano rilevanti problemi di analisi, interpretazione, fattibilità e costi. Una possibile soluzione è utilizzare i dati correnti dei Registri di Malformazioni Congenite (RMC) per condurre una sorveglianza sistematica e continua del RT con un minimo dispendio di energie umane ed economiche. Lo scopo di questa ricerca è valutare la fattibilità di una sorveglianza del RT da farmaci utilizzando i dati raccolti "routinariamente" da 5 RMC operativi in Italia e che coprono circa 1/3 dei nati in Italia.

Metodi. I 5 RMC attualmente attivi (Lombardia-2 province, Nord Est Italia, Emilia-Romagna, Toscana, Campania) dopo alcune riunioni operative hanno sviluppato un protocollo di indagine basato su un disegno di studio "caso-controllo patologico" per 47 MC "sentinella". Per ogni farmaco che presenti una frequenza di esposizione maggiore di 5 casi in una qualunque di queste 47 MC sentinella viene preparato un profilo di rischio utilizzando le *Odds Ratio* (OR) delle risultanti 47 associazioni farmaco-MC con il relativo valore di probabilità (P) e rappresentate su un grafico di immediata lettura. Le associazioni che presentano una $p < 0,01$ vengono quindi valutate sia calcolando l'OR corretto per i fattori confondenti più rilevanti (es.: registro di origine dei casi, età materna) stratificato per malformazioni isolate e non-isolate, sia alla luce dell'indicazione all'assunzione del farmaco.

Risultati. Sono stati raccolti i dati su circa 22.000 malformazioni selezionate. La frequenza di esposizione nel primo trimestre di gravidanza ad un farmaco qualunque (comprese vitamine e ferro) è risultata molto variabile tra i 5 RMC. Verranno presentati i profili di rischio dei 5 farmaci più comunemente utilizzati e dei farmaci ad alto potenziale teratogeno (non presentabili nell'abstract).

Conclusione. La presente ricerca dimostra la fattibilità a basso costo di una sorveglianza del RT. Sono stati anche evidenziati i punti critici che meritano una maggiore attenzione per ottenere la migliore qualità possibile dei dati e una ottimale efficienza del sistema.

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA NEUROLETTICA IN PAZIENTI DEMENTI DI ETÀ SUPERIORE A 65 ANNI

Barchetti Vincenzo (a), Deales Piero (a), Fiori Giorgio (a), Gallo Giuseppe (a), Gaspari Marcello (a), Liberati Luana (a), Maddalena Beniamino (a), Pucci Antonietta (a), Raffaelli Noemi (a), Rossi Franco (a), Sacconi Antonio (a), Siliquini Lando (a), Vallesi Dario (a), Passamonti Mauro (b), Damiani Tiberio (c)

(a) Azienda Sanitaria Unica Regionale, Regione Marche, Distretto di Amandola, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno

(b) Servizio Assistenza Domiciliare Integrata, Azienda Sanitaria Unica Regionale, Regione Marche, Distretto di Amandola, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno

(c) Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Sanitaria Unica Regionale, Regione Marche, Distretto di Amandola, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno

Introduzione. Seppure nessun antipsicotico, convenzionale o atipico, è stato approvato dall'FDA nel trattamento dei disturbi comportamentali nelle persone anziane con demenza, il loro impiego *off-label*, da parte dei Medici di Medicina Generale e dei consulenti psichiatri territoriali, diventa talora una necessità per la gestione domiciliare di tali soggetti e per alleviare lo stress dei *caregiver*. Lo scopo della nostra osservazione è di valutare in una popolazione di pazienti dementi (demenza vascolare e/o Malattia di Alzheimer) di età >65 anni, l'incidenza degli eventi avversi, potenzialmente fatali, più comunemente attribuiti agli antipsicotici durante il loro impiego, in particolare: accidenti cerebro- e cardio-vascolari acuti, aritmie cardiache improvvise, squilibri del metabolismo glucidico.

Metodi. La popolazione in studio è rappresentata da 124 pazienti, 85 donne e 39 uomini, con un'età compresa tra 68 e 101 anni, con demenza e disturbi comportamentali, trattati con antipsicotici convenzionali o atipici, riferendosi ad un periodo di circa 3 anni (2006-2009). È stata considerata l'incidenza in questi pazienti di eventi avversi cardio-vascolari acuti, di alterazioni ECG e di squilibri del metabolismo glucidico, rilevati dai dati clinici-anamnestici dei Medici di Medicina Generale.

Risultati. Nel gruppo di 83 pazienti trattati con antipsicotici convenzionali sono stati segnalati: 2 Attacchi Ischemici Transitori (TIA -*Transient Ischemic Attack*) (1 aloperidolo, 1 promazina), 1 Trombosi Venosa Profonda (TVP) (aloperidolo), 6 ictus ischemici (1 levomepromazina, 3 promazina, 2 aloperidolo): 10,8%. Fra i 41 pazienti trattati con antipsicotici atipici si rilevano: 1 TIA (quetiapina), 4 ictus ischemici (3 quetiapina, 1 risperidone), 1 TVP (risperidone) e 1 Infarto Acuto del Miocardio (olanzapina): 17%. Alterazioni dei parametri ECG e significativi squilibri del metabolismo glucidico non sono stati osservati in alcuno dei due gruppi.

Conclusioni. Seppure non si possa negare, in accordo con gli studi internazionali, che l'utilizzo dei farmaci antipsicotici (convenzionali e atipici) nei pazienti con demenza, aumenta l'incidenza di eventi avversi, specie cerebro-vascolari, tale dato non può non tener conto sia della concomitante presenza di fattori di rischio che di comorbilità che determinano una maggiore probabilità che questi eventi si verifichino. D'altra parte la popolazione di pazienti

considerata nello studio è costituita esclusivamente da anziani dementi trattati al loro domicilio, con un'evidente difficoltà di gestire e accettare i disturbi comportamentali da parte dei *caregiver* sui quali ricade il maggior peso sociale di tale patologia. Alla luce di questa considerazione si comprende quindi l'utilizzo di tali farmaci, che peraltro vengono utilizzati in genere a dosi ridotte e per periodi di tempo non prolungati.

TOLLERABILITÀ DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA DELLA REGIONE CAMPANIA

Gallo Mariapina (a), Basilicata Giovanna (a), Grimaldi Giampina (b), Granato Rosario (c), Bravaccio Carmela (d), Pascotto Antonio (e), Rossi Francesco (a), Capuano Annalisa (a)
(a) *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia Leonardo Donatelli, Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi, Napoli*
(b) *Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli*
(c) *Presidio Ospedaliero San Giuseppe Moscati, Aversa, Caserta*
(d) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli*
(e) *Dipartimento di Pediatria, Unità Operativa Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università degli Studi, Napoli*

Introduzione. Il disturbo da deficit attentivo con iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD*) è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente. I farmaci utilizzati sono: Metilfenidato (MPH) e Atomoxetina (ATX). Dai pochi studi clinici condotti, è emerso un profilo di tollerabilità caratterizzato dall'insorgenza di numerose reazioni avverse (ADR). In Italia, in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio dei suddetti farmaci e al fine di valutarne la sicurezza è stato istituito il Registro Nazionale dell'ADHD, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. La Regione Campania ha individuato 5 centri di riferimento per la prescrizione di MPH e ATX e ha affidato il loro coordinamento all'Unità Operativa Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria della Seconda Università di Napoli e la valutazione del rapporto rischio/beneficio al Centro di Farmacovigilanza di rilevanza Regionale.

Metodi. Nello studio sono inclusi i pazienti affetti da ADHD in trattamento farmacologico arruolati nel periodo settembre 2007-giugno 2009. I pazienti vengono valutati ad intervalli prestabiliti. La raccolta delle informazioni relative all'evoluzione del quadro clinico e alle ADR è effettuata tramite un'apposita scheda.

Risultati. I pazienti arruolati dai centri di riferimento sono in totale 68, di cui 10 in trattamento con MPH e 58 con ATX. Tra questi, 60 pazienti (88,2%) sono di sesso maschile e 8 di sesso femminile (11,8%). La classe di età maggiormente rappresentata risulta quella tra 10-13 anni con 25 pazienti (36,8%), seguita da 8-9 anni con 16 pazienti (23,5%), 6-7 anni con 10 pazienti (14,7%) e 14-17 anni con 17 pazienti (25%). In totale sono stati effettuati 242 *follow-up*. Sono stati registrati 26 casi (38,2%) di sospensione della terapia e 24 ADR di cui 2 associate all'uso di MPH e 22 alla terapia con ATX. Sono stati riportati: 8 (33,3%) casi di calo ponderale; 5 (20,8%) di inefficacia terapeutica; 3 (12,5%) di disturbi del sonno; 3 (12,5%) di alterazioni epatiche; 1 (4,1%) di gastralgia; 1 (4,1%) di distonia bucco-facciale; 3 (12,5%) di peggioramento degli atteggiamenti oppositivi/provocatori.

Conclusioni. Sulla base di risultati finora ottenuti e in attesa di ulteriori evidenze scientifiche, appare fondamentale il monitoraggio attento e costante dei pazienti affetti da ADHD in trattamento con ATX e/o MPH ai fini della valutazione del profilo rischio/beneficio.

STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA D'USO DI PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE ED INTEGRATORI ALIMENTARI IN ITALIA: VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA, CASISTICA ED EPIDEMIOLOGIA DEL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

Moro Paola Angela (a), Cassetti Federica (a), Davanzo Franca (a), Menniti Ippolito Francesca (b), Raschetti Roberto (b), Santuccio Carmela (c)

(a) *Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. I prodotti di origine vegetale, considerati innocui perchè naturali, vengono impiegati spesso in alternativa o in aggiunta alla terapia farmacologica convenzionale. In realtà, l'impiego tradizionale delle piante medicinali non è una prova sufficiente della loro efficacia e sicurezza e talvolta il loro utilizzo può dar luogo ad effetti indesiderati imprevisti. Dal 2002 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), coordina un progetto di sorveglianza sui prodotti di origine naturale il cui obiettivo è approfondire la conoscenza degli eventi avversi che si verificano in concomitanza con il loro uso. A questo studio partecipa anche il Centro Antiveleni (CAV) di Milano che svolge un ruolo sia osservazionale sia di valutazione tossicologica degli eventi rilevati.

Metodi. Tra le richieste di consulenza giunte al CAV di Milano tra l'1/1/2008 ed il 31/12/2008 sono state identificate e analizzate quelle relative ad esposizioni a prodotti di Medicina non Convenzionale (MnC).

Risultati. Nel periodo considerato sono state identificate 493 richieste di consulenza che coinvolgevano dei prodotti di MnC: il 38% (n=189) riguardava oli essenziali, il 34% (n=169) prodotti erboristici ed il 27% (n=135) medicinali omeopatici. Le manifestazioni presentate dai 173 pazienti sintomatici (36%) erano di tipo gastrointestinale (n=47, 27%), neurologico (n=33, 19%), orofaringeo (n=20, 12%), respiratorio (n=14, 8%), cutaneo (n=13, 7%), epatico (n=11, 6%), oculare (n=10, 6%), cardiovascolare (n=9, 5%), neuromuscolare (n=8, 5%), metabolico (n=7, 4%) e renale (n=2, 1%). I 26 casi di maggior rilievo clinico sono stati studiati in modo approfondito per valutare il nesso di causalità con l'agente coinvolto e segnalati all'ISS ed agli organi competenti. In un caso è stato disposto il sequestro del prodotto (Jin Bu Huan).

Conclusioni. Allo stato attuale, il monitoraggio post *marketing* dei possibili eventi avversi in corso di utilizzo di prodotti di origine naturale appare il miglior sistema per poterne valutare la sicurezza d'uso. Il Centro Antiveleni di Milano risulta essere un valido strumento per il rilevamento di problematiche cliniche derivanti dall'uso di questi prodotti altrimenti difficilmente evidenziabili attraverso i consueti canali di segnalazione e monitoraggio.

SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI OCCORSI DOPO VACCINAZIONE IN ETÀ 0-17 ANNI SEGNALATI IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA NEGLI ANNI 2006-2007

Gatti Maria Giulia (a), Pascucci Maria Grazia (b), Carati Daniela (c), Marchi Andrea (c), Goldoni Carlo Alberto (a)

(a) Servizio Epidemiologia DSP AUSL, Modena

(b) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna, Bologna

(c) Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. La sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini riveste, per motivi di natura etica e speculativa, un ruolo fondamentale nella conoscenza "sul campo" degli effetti dei vaccini. Il Servizio Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con il Servizio Epidemiologia di Modena e il Servizio Politica del Farmaco regionale, dal 2006 analizza tali eventi ed emette rapporti rivolti agli operatori.

Metodi. L'analisi ha considerato le schede di sospetta reazione avversa alle vaccinazioni pediatriche pervenute al Servizio Politica del farmaco negli anni 2006 e 2007.

Risultati. A fronte di 1.019.642 dosi di vaccino somministrate a minorenni in Emilia-Romagna negli anni 2006-2007, sono pervenute al sistema di sorveglianza 422 segnalazioni di eventi avversi (tasso pari a 4,1 segnalazioni ogni 10.000 dosi di vaccino) per un totale di 527 reazioni. I sintomi segnalati sono stati principalmente lievi (285/527, 53,5%) come reazioni locali o febbre <39,5°C. Come sintomi rilevanti si è considerato un insieme di eventi giudicati tali dalla letteratura internazionale e dagli autori perché importanti per la valutazione della reattogenicità vaccinale. Tra i rilevanti, sono stati segnalati in 30 casi sintomi neurologici (tasso pari a 2,9 ogni 100.000 dosi di vaccino), con un 50% di convulsioni febbrili semplici benigne. Le reazioni da ipersensibilità, tutte ad esito benigno, sono state 69 (tasso di 6,7 ogni 100.000 dosi), le febbri elevate 62 (tasso di 6 ogni 100.000 dosi) e le reazioni locali gravi 30 (tasso 2,9 ogni 100.000 dosi). Per quanto riguarda le cosomministrazioni si sono evidenziati eccessi significativi ($p < 0,001$) solo nella segnalazione di febbre elevata dopo antipneumococco ed esavalente in associazione rispetto alle somministrazioni singole, confermando il dato pervenuto dagli studi *pre-marketing* su antipneumococco. Sono apparsi significativi sia l'eccesso di reazioni locali gravi segnalate dopo DTPa (antidifterite-tetano e antipertosse) ($p < 0,001$), sia l'eccesso di reazioni da ipersensibilità immediata segnalate dopo DTPa ed MPR (antimorbillo-parotite-rosolia) ($p < 0,001$).

Conclusioni. I risultati della descrittiva, pur privi di analisi di correlazione causale tra sintomo e vaccino, consentono di affermare che l'intervento vaccinale risulta al momento sicuro. Tali studi uniti a quelli di andamento delle malattie infettive sono fondamentali per la valutazione del rapporto rischio-beneficio delle strategie vaccinali attuate.

INFORMAZIONE SULLA SICUREZZA DEI FARMACI ATTRAVERSO INTERNET. ESPERIENZA DI UN SITO WEB ITALIANO

Polimeni Giovanni (a), Russo Alessandra (b), Catania Maria Antonietta (b), Sportiello Liberata (c), Oteri Alessandro (b), Trifirò Gianluca (b), Calapai Gioacchino (b), Sautebin Lidia (c), Iacobelli Massimo (d), Caputi Achille Patrizio (a,b)

(a) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina*

(b) *Università degli Studi, Messina*

(c) *Università degli Studi Federico II, Napoli*

(d) *Fondazione Gianfranco Ferro, Milano*

Introduzione. Allo scopo di fornire un'informazione indipendente e costantemente aggiornata sulla sicurezza dei farmaci e promuovere la segnalazione di reazioni avverse a farmaco, nel 1999 la sezione di Farmacologia clinica della Società Italiana di Farmacologia ha creato il sito web www.farmacovigilanza.org. Questo sito web mette gratuitamente a disposizione degli utenti registrati le novità pubblicate nella letteratura internazionale sulla sicurezza dei farmaci, tradotte in italiano.

Obiettivi. Per caratterizzare il profilo di chi utilizza il sito e per evidenziare quali sezioni vengono più frequentemente visitate, nel settembre 2006, 300 utenti registrati che avevano effettuato l'accesso all'area riservata ai professionisti sanitari per più di 20 volte nei 12 mesi precedenti, hanno ricevuto via mail un questionario, per stabilire il loro grado di soddisfazione in merito all'accuratezza ed alla rapidità con cui il sito fornisce le informazioni, la comprensibilità delle stesse e l'impiego di altre fonti di informazioni sulla sicurezza dei farmaci.

Risultati. Fino al luglio 2007, il sito ha totalizzato più di 600.000 accessi diretti e 9.760 professionisti sanitari registrati. Al questionario hanno risposto in 108 (36%); 5 questionari sono stati esclusi per incompletezza dei dati. La maggior parte di chi ha risposto ha giudicato le informazioni presenti sul sito obiettive e comprensibili. Più dell'85% ha dichiarato che il sito ha influenzato le opinioni e l'atteggiamento in merito alla sicurezza dei farmaci; in particolare, i *responders* asseriscono di dedicare più tempo ad informare i loro pazienti sui rischi associati ai farmaci che utilizzano. Inoltre, hanno anche affermato di prestare particolare attenzione a: interazioni tra farmaci (87,7%), farmaci di recente immissione in commercio (68,5%), rimedi erboristici (56,2%), terapia farmacologica nei pazienti a rischio (42,5%), farmaci e gravidanza (42,5%) e cosmetici (13,7%).

Conclusioni. www.farmacovigilanza.org si è dimostrato uno strumento efficace per fornire un'informazione sulla sicurezza dei farmaci indipendente ed affidabile. È stato evidenziato come questo sito abbia influenzato (e possibilmente migliorato) la qualità della prescrizioni di molti medici di medicina generale che hanno risposto al questionario e come le informazioni pubblicate incontrino un alto gradimento. Inoltre, l'indagine effettuata sottolinea la necessità per i professionisti sanitari di avere delle informazioni fruibili in madrelingua. Questo approccio può rappresentare un modello per iniziative simili in altri Paesi.

CASCATA PRESCRITTIVA: UNA MODALITÀ NON INUSUALE DI MANCATO RICONOSCIMENTO DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Capelli Oreste, Riccomi Silvia, Patorno Elisabetta, Marata Anna Maria
Centro per la Valutazione dell'Efficacia Assistenza Sanitaria, CeVEAS, Modena

Background. Nel 1997 Cochon e Gurwitz segnarono un comportamento prescrittivo dei medici che definirono Cascata Prescrittiva: al comparire di una reazione avversa (spesso ben codificata) causata da un trattamento farmacologico i clinici trattano il disturbo come se fosse una nuova manifestazione di patologia, innescando circoli viziosi di tossicità farmacologica che possono mettere a rischio di vita il paziente.

Esperienze. Numerosi casi di trattamenti polifarmacologici "a cascata" si possono osservare sia nel corso di monitoraggi prescrittivi che durante l'attività clinica in Medicina Generale. Gli esempi sono svariati, alcuni ben codificati anche all'interno di situazioni regolamentate quali le note AIFA (ad es. la prescrizione di *Proton Pump Inhibitors* per contrastare la gastropatia da FANS, o l'uso di Bifosfonati per l'osteoporosi da steroidi), altri (la maggior parte secondo noi) poco o per nulla considerati dai clinici. A titolo esemplificativo citiamo l'utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi-5 da parte di giovani uomini che assumono beta-bloccanti, l'incremento di terapia antiipertensiva in associazione a trattamenti prolungati con etoricoxib, o ancora, pazienti in terapia con acido zoledronico endovena che, alla comparsa di febbre alta dopo la somministrazione dello stesso, hanno ricevuto una politerapia antibiotica. Casi emblematici, riscontrati nella pratica clinica dagli autori, sono anche:

- il trattamento dell'iperuricemia da diuretici con allopurinolo, senza che vi siano prove certe di un'efficacia antigottosa della procedura, mentre sono frequenti gli effetti collaterali dermatologici che condizionano la successiva prescrizione di antistaminici;
- l'associazione cronica di bifosfonati e PPI, con le recenti segnalazioni di un'induzione/aggravamento della osteoporosi da parte dei PPI per l'inibizione cronica dell'acidità gastrica;
- la somministrazione di antipsicotici in pazienti anziani con disturbi psichiatrici da fluorochinoloni;
- gli accertamenti, fino alla biopsia chirurgica, di ginecomastie in soggetti maschi trattati con farmaci stimolanti la secrezione di prolattina (antidepressivi triciclici);
- l'impiego di idrossizina, con conseguente confusione e cadute, per prurito da politerapie.

Proposta. A differenza delle altre reazioni avverse che, se riconosciute, portano alla sospensione dei farmaci responsabili, il fenomeno della cascata prescrittiva è misconosciuto dalla maggior parte dei clinici e costituisce un ulteriore rischio di danno da farmaci, in particolare in pazienti cronici in politerapia. Attualmente stiamo raccogliendo le osservazioni di cascata prescrittiva dalla pratica clinica con l'obiettivo di costituire un database elettronico interattivo, sia per supportare i medici nell'abituale attività terapeutica che per accogliere le segnalazioni dei clinici in tempo reale.

Poster

P EPATITE C NELL'ASL 4 LANUSEI: ANALISI FARMACOEPIDEMIOLOGICA ED ECONOMICA DI DICHIOTTO MESI DI TRATTAMENTI

Alberti Luisa, Vargiu Maria Vittoria
Regione Sardegna, ASL 4, Lanusei, Ogliastra

Introduzione. L'epatite C in Italia detiene il primato di diffusione rispetto ad altri Paesi europei. Poiché l'infezione porta alti costi sanitari, diretti e indiretti, ci è sembrato opportuno analizzare l'impatto farmaco-epidemiologico ed economico dei trattamenti. Le molecole utilizzate sono erogate pressoché totalmente dal servizio farmaceutico che ha costituito un database utile ai fini di un'analisi mirata a descrivere differenze, in termini di popolazione trattata, nelle diverse cittadine ogliastrine.

Metodi. Analisi prescrizioni/erogazioni di peginterferon-alfa (peginf) e ribavirina (rib), nel periodo 01/01/2008-30/06/2009, nella ASL 4 Lanusei. Fonti dati: tracciato record *file* F e database SFERA.

Risultati. I pazienti, affetti da epatite C, in trattamento con peginf e rib, sono per oltre 62% di sesso femminile (F). La fascia d'età maggiormente rappresentata è quella tra 60-69 anni (46,8% nel 2008 - 37,9% I semestre 2009), ma oltre il 29,5% dei trattati (34,5% nel 2009) ha età compresa tra 50-59 anni. La spesa per peginf è stata di circa 278 mila euro e circa 132 mila euro per rib. Nel 2008 sono state distribuite 0,47 e 0,28 DDD/1.000 abitanti/*die* di peginf e rib. Nel semestre successivo si registrano 5 nuovi trattamenti e le DDD/1.000 abitanti/*die* di peginf e rib erogate sono state rispettivamente 0,43 e 0,32. Rapportata alla popolazione dell'Ogliastra la prevalenza d'uso di peginf è di 0,081% nel 2008 e 0,05% nel 2009. Per rib si riportano valori appena più bassi solo nel 2008 (0,076%). Questi rapporti aumentano in alcune cittadine (Baunei, Elini e Loceri) dove il numero di abitanti con almeno una prescrizione di peginf-rib è superiore a 3 per 1.000 nel 2008 e 2,2 nel semestre successivo.

Conclusioni. Lo studio fotografa la situazione dell'intera ASL, consentendo confronti e valutazioni sia in termini di spesa che di intensità d'uso per gruppi terapeutici e per singole sostanze. Si evidenzia una diffusione non uniforme dell'epatite C, considerato che la prevalenza d'uso delle terapie è oltre 3-6 volte la media provinciale in alcune cittadine. In funzione del fatto che la patologia è diagnosticabile da tempi relativamente recenti, un maggiore rischio infettivo ha interessato fasce d'età elevate, ma la prevalenza d'uso dei trattamenti denuncia percentuali non trascurabili anche tra le fasce d'età 30-39 e 40-49.

MONITORAGGIO DELL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIPARKINSONIANI NELL'EX-AZIENDA SANITARIA 4 DI COSENZA

Altomare Carmela (a), Valente Pierpaolo (b), Ferrajolo Rosa (a)

(a) Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

(b) Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Introduzione. La Malattia di Parkinson è un'affezione neurodegenerativa molto comune, la seconda come frequenza tra le malattie neurologiche dopo la malattia di Alzheimer, caratterizzata dalla perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra. Con questo studio abbiamo monitorato il consumo dei farmaci impiegati nella terapia antiparkinsoniana nel territorio dell'ex-Azienda Sanitaria 4 di Cosenza nel triennio 2006-2008 individuando il tipo di farmaci utilizzati.

Metodologie. Sono state analizzate le prescrizioni relative ai farmaci antiparkinsoniani (sostanze anticolinergiche ATC = N04A; dopa e derivati N04BA; dopamino agonisti ATC = N04BC; inibitori MAO-B iMAO-B ATC = N04BD; inibitori COMT iCOMT ATC = N04BX) effettuate in regime SSN nell'AS di Cosenza nel periodo gennaio 2006-dicembre 2008. I dati di consumo sono stati espressi in DDD/1.000 abitanti/die.

Risultati. Il valore delle DDD/1.000 abitanti/die è stato nel 2006: sostanze anticolinergiche = 0,99; dopa e derivati = 1,24; dopaminoagonisti = 0,62; iMAO-B = 0,001; iCOMT = 0,047; nel 2007: sostanze anticolinergiche = 0,96; dopa e derivati = 1,25; dopaminoagonisti = 0,7; iMAO-B = 0,08; iCOMT = 0,036; nel 2008: sostanze anticolinergiche = 0,95; dopa e derivati = 1,27; dopamino agonisti = 0,77; iMAO-B = 0,147; iCOMT = 0,036.

Conclusioni. Nel periodo esaminato si è verificato un lieve aumento dell'utilizzo dei farmaci antiparkinsoniani ($\Delta\%$ DDD/1.000 abitanti/die = +9,65). Tra questi, quelli maggiormente utilizzati in tutto il periodo analizzato sono state le formulazioni contenenti L-dopa e derivati in associazione agli inibitori delle decarbossilasi (N04BA), seguiti dalle sostanze anticolinergiche (N04A). Mentre le prime non hanno mostrato comunque nessun significativo aumento nel consumo ($\Delta\%$ DDD/1.000 abitanti/die = +2,4), per le seconde si è osservata una leggera riduzione nell'utilizzo ($\Delta\%$ DDD/1.000 abitanti/die = -4). Invece, un importante aumento nell'utilizzo si è osservato per i dopaminoagonisti (N04BC) ($\Delta\%$ DDD/1.000 abitanti/die = +24,2) ma soprattutto per la rasagilina (N04BD02), inibitore selettivo della MAO-B recentemente immesso in commercio. Dai risultati ottenuti da questo studio emerge che, mentre da una parte nella terapia sintomatica della Malattia di Parkinson accanto alla L-dopa, è aumentato l'utilizzo dei dopaminoagonisti, soprattutto nelle prime fasi della patologia, dall'altra sta prendendo piede l'idea di una terapia neuroprotettiva. È noto infatti che all'utilizzo della L-dopa è associato un peggioramento clinico (dovuto all'aggravamento della malattia e alla ridotta efficacia del farmaco) e l'insorgenza di complicanze tardive. È stato suggerito, inoltre, come la produzione di radicali liberi da parte del metabolismo della dopamina possa contribuire alla morte dei neuroni dopaminergici nigrostratali accelerando così il processo neurodegenerativo. Dall'idea quindi che questo farmaco sia in grado di alterare l'andamento del processo degenerativo si può spiegare

l'aumento del consumo dei dopaminoagonisti, capaci, anche, di ridurre quei fenomeni di *on/off* e di discinesia (caratteristici del trattamento con L-dopa) e dell'iMAO-B rasagilina, farmaco dotato di possibili proprietà neuroprotettive proprio per le sue capacità di ritardare il metabolismo della dopamina.

P PRESCRIZIONE DEI FARMACI A BREVETTO SCADUTO NELLA ASL BAT - ANNO 2008

Antifora Rosa Maria Paola, Mazzone Arianna
*Progetto di Farmacovigilanza Regione Puglia, Area Gestione Servizio Farmaceutico ASL
BAT, Bari*

Introduzione. Lo sviluppo del mercato dei farmaci a brevetto scaduto ha consentito, negli ultimi anni, importanti risultati di contenimento della spesa farmaceutica. È stata condotta, quindi, un'analisi dettagliata per verificare l'andamento della loro prescrizione nel territorio della ASL BAT.

Metodi. I dati di prescrizione, forniti dal database Progetto Sfera, sono stati ricostruiti raggruppando i codici ministeriali presenti nelle liste dei prezzi di riferimento regionali aggiornate al dicembre 2008. Il consumo è stato espresso in DDD/1.000 abitanti/die e valorizzato in euro (Spesa Netta SSN).

Risultati. Nella ASL BAT i farmaci a brevetto scaduto, totalizzando 21.541.56 euro, determinano il 31% della spesa netta SSN totale e, con 366,81 DDD/1.000 abitanti/die, il 45% delle DDD totali consumate. Disaggregando ulteriormente le prescrizioni si osserva che il 31% della spesa è composto per il 26% da farmaci *branded* e per il 5% da farmaci *unbranded*; il 45% dei consumi è composto per il 39% da farmaci *branded* e per il 6% da farmaci *unbranded*. I cardiovascolari rappresentano, rispettivamente, il 27% e il 51% sul totale della spesa e delle DDD dei farmaci a brevetto scaduto; seguono i gastrointestinali (24% e 19%) e gli antimicrobici (23% e 6%). La prima categoria terapeutica per spesa è l'ATC G (genito-urinario e ormoni sessuali) (68%), segue l'ATC A (gastrointestinale e metabolismo) (54%). La prima categoria terapeutica per consumo è l'ATC J (antimicrobici per uso sistemico) (67%), segue l'ATC G (64%). I primi 3 principi attivi a maggior spesa sono il lansoprazolo, amoxicicillina e ceftriaxone, i primi 3 principi attivi a maggior consumo sono: ramipril, lansoprazolo e simvastatina.

Conclusioni. I risultati collocano la ASL BAT, sia per spesa che per consumo dei farmaci a brevetto scaduto, in posizione intermedia fra la media nazionale e quella regionale. La ASL BAT ha una quota di spesa e di consumo per tali farmaci superiore a quella regionale, ma inferiore a quella nazionale. La perdita di brevetto del ramipril ha determinato per la ASL BAT un risparmio del 50% della spesa a carico della molecola. Tale risultato conferma il potenziale enorme che i farmaci a brevetto scaduto offrono in termini di economicità. Costante dovrà essere la promozione all'utilizzo dei farmaci equivalenti nei confronti dei medici prescrittori e dei cittadini.

RAPPORTO SULLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA TERRITORIALE NELLA ASL BAT - ANNO 2008

Antifora Rosa Maria Paola, Mazzone Arianna
*Progetto di Farmacovigilanza Regione Puglia, Area Gestione Servizio Farmaceutico ASL
BAT, Bari*

Introduzione. Nell'ambito delle attività del Progetto Regionale di Farmacovigilanza è stato realizzato un Rapporto sulla prescrizione farmaceutica territoriale a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) erogata tramite le farmacie convenzionate della ASL BAT nel corso dell'anno 2008.

Metodi. Il database SFERA-IMS Health Ministero della Salute ha fornito i dati relativi alla dispensazione dei farmaci in regime SSN. Il consumo è stato espresso in DDD/1.000 abitanti/*die* e valorizzato in euro (Spesa Netta SSN).

Risultati. Il consumo dei farmaci nel 2008 nella ASL BAT mostra un *trend* in crescita: le DDD/1.000 abitanti/*die* prescritte aumentano del 6,4%, con un totale di 807,62. A tale incremento di consumo, si accompagna un incremento di spesa del 2,8%, con una spesa totale di 70.407.724 euro. Per monitorare i principali capitoli di spesa si sono analizzati i medesimi indicatori procedendo alla scomposizione delle prescrizioni al primo livello ATC. In linea con il dato nazionale e regionale, i farmaci cardiovascolari continuano ad essere i più prescritti in termini di spesa (32,4% sul totale) e DDD (45,8% sul totale). In termini di spesa, i farmaci antimicrobici per uso sistemico sono al secondo posto (quarti a livello nazionale e terzi a livello regionale) con il 14,8%; al terzo seguono i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo con il 13,6%. Nel confronto con il 2007 l'ATC A (gastrointestinale e metabolismo) presenta un incremento delle DDD dell'11,8% e della spesa del 16,3%. Quest'ultimo dato è sovrapponibile con il valore medio regionale (16,2%), ma differisce dall'andamento nazionale, dove si registra per spesa un aumento solo dello 0,3%. Il principio attivo a maggior spesa è l'atorvastatina (2.216.400 euro), seguito dal lansoprazolo (2.030.667 euro). La molecola a maggior consumo è il ramipril (40,48 DDD).

Conclusioni. Conoscere l'entità e l'incidenza dei singoli trattamenti terapeutici permette di stabilire il loro costo reale, al fine di una valutazione integrata dei bisogni e dei costi. Il rapporto è stato pubblicato e distribuito ai medici prescrittori come promozione di interventi di appropriatezza prescrittiva.

ANALISI DELLA SPESA FARMACEUTICA PER SESSO ED ETÀ NELL'AMBITO TERRITORIALE ISERNIA-VENAFRO

Antonelli Vanna (a), Costantini Massimo (b), Castaldi Maria Cristina (b), Tolone Vincenzo (c), Costantini Barbara (d)

(a) *Unità Operativa Semplice Epidemiologia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(b) *Unità Operativa Semplice Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(c) *Distretto Sanitario di Base Isernia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(d) *Farmacia Alby, Pescara*

Introduzione. Questo studio si prefigge di quantizzare l'incidenza del sesso e dell'età sulla spesa farmaceutica nell'Ambito Territoriale Isernia-Venafro nell'anno 2008.

Metodi. La valutazione è stata condotta prendendo in considerazione le prescrizioni dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (spesa farmaceutica convenzionata) relative a 76.103 assistibili, di cui 49,1% uomini e 50,9% donne. Sono state considerate la spesa lorda e il numero di pezzi rispetto alle seguenti fasce d'età: 0-6, 7-14, 15-44, 45-64, 65-74, 75-84 e 85+.

Risultati. Nell'anno 2008 è stata registrata nell'Ambito Territoriale una spesa lorda farmaceutica convenzionata totale di € 18.015.640 determinata per l'83,5% dalle seguenti categorie ATC:

- C – Sistema cardiovascolare (33,8%);
- A – Apparato gastrointestinale e metabolismo (11,8%);
- J – Antimicrobici generali per uso sistemico (11,2%);
- N – Sistema nervoso (10,0%);
- R – Sistema respiratorio (8,8%);
- B – Sangue ed organi emopoietici (7,9%).

La valutazione dei singoli sottogruppi terapeutici che incidono sulla spesa della categoria, ha messo in evidenza che la principale voce di spesa nel gruppo anatomico principale C è rappresentata dalle statine (79,9%). Per quanto riguarda la categoria A gli inibitori di pompa acida costituiscono il sottogruppo più significativo (89,2%), mentre nell'ambito degli antibiotici (J) le cefalosporine di terza generazione incidono maggiormente sulla spesa della categoria (26,7%). L'analisi dei dati, considerati per sesso, evidenzia che la spesa farmaceutica maggiore, pari al 53,6%, si registra nella popolazione femminile (50,9%) rispetto al 46,4% osservata nel sesso maschile (49,1%). Dal confronto delle singole fasce di età, emerge che la spesa (58,4%) e il volume di prescrizione maggiore (27,9%) si registrano tra i 45 e 64 anni. Esaminando i dati relativi a questa fascia d'età, per sesso, si rileva che non vi sono sostanziali differenze della spesa negli uomini (49,7%) rispetto alle donne (50,3%) e che il volume di prescrizione invece varia. Nell'anno 2008, infatti, sono stati prescritti nella popolazione femminile 9.457 pezzi in più, in totale

204.696 pezzi per una percentuale del 51,2% mentre nella popolazione maschile 195.239 pezzi pari al 48,8%. Infine, dall'analisi delle categorie di farmaci che incidono maggiormente sulla spesa si osserva una variazione della stessa in relazione al sesso:

- statine (C10) uomini 53,5% - donne 46,5%;
- sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina (C09) donne 56,4% - uomini 43,6%;
- inibitori di pompa acida (A02) donne 55,7% - uomini 44,3%;
- gli antibatterici per uso sistemico (J01) donne 55,2% - uomini 44,9%.

Conclusioni. Lo studio realizzato fa emergere che la prescrizione dei farmaci e la spesa sono maggiori nel sesso femminile e che la fascia di età compresa tra 45 e 64 anni influenza maggiormente la spesa farmaceutica convenzionata. I due indici presi in considerazione, pertanto, sono fondamentali per un'analisi sia di Farmacoepidemiologia, in relazione alla tipologia dei consumi farmaceutici e quindi dei bisogni sanitari della popolazione assistita, che di Farmacoeconomia finalizzata all'adozione di misure di contenimento della spesa farmaceutica da parte degli organi gestionali regionali.

IMPATTO ECONOMICO DELLE MISURE DI CONTENIMENTO DELLA SPESA FARMACEUTICA ADOTTATE DALLA REGIONE MOLISE

Antonelli Vanna (a), Costantini Massimo (b), Castaldi Maria Cristina (b), Tolone Vincenzo (c), Costantini Barbara (d)

(a) *Unità Operativa Semplice Epidemiologia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(b) *Unità Operativa Semplice Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Regionale Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(c) *Distretto Sanitario di Base Isernia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Territoriale Isernia-Venafro, Isernia*

(d) *Farmacia Alby, Pescara*

Introduzione. Nell'anno 2007 la Regione Molise ha adottato per il contenimento della spesa farmaceutica Provvedimenti su alcune categorie terapeutiche ed in particolare:

Delibera n. 358 del 30/03/07 - Obiettivo operativo "Prezzo massimo di rimborso sui medicinali appartenenti alla categoria terapeutica omogenea: inibitori di pompa acida".

Delibera n. 359 del 30/03/07 - Obiettivo operativo "Monoprescrizione a carico del SSN dei medicinali appartenenti alla categoria omogenea: statine".

Provvedimento Giunta Regionale n. 362 del 30/03/07 - "Inserimento di nuove molecole del prontuario Ospedale - Territorio nel regime della distribuzione per conto SSN".

Metodi. Lo studio è stato realizzato analizzando l'andamento della spesa farmaceutica convenzionata, negli anni 2006-2007-2008, delle singole Zone Territoriali (Agnone, Isernia, Campobasso e Termoli) e dell'intera Regione Molise.

Risultati. Nel triennio considerato si è osservata, a livello regionale, per gli inibitori di pompa acida una diminuzione della spesa lorda, nonostante un incremento del numero di pezzi prescritti (da 360.843 a 503.100): 2006 (€ 6.439.084); 2007 (€ 4.515.555); 2008 (€ 3.954.929). Questi risultati sono in linea con i dati riscontrati nelle quattro zone (ex ASL). Per le Statine si è registrata nel Molise oltre ad un incremento del numero di pezzi prescritti, da 152.614 nel 2006 a 166.294 nel 2008, una diminuzione della spesa lorda, imputabile all'uscita da brevetto di alcune molecole del sottogruppo chimico-terapeutico. L'inserimento delle Eparine a Basso Peso Molecolare nel regime della distribuzione per conto SSN ha portato a un risparmio del 10,9% nell'anno 2007 e del 5,0% nel 2008 rispetto al 2006, anno preso come riferimento perché antecedente alle Delibere Regionali adottate.

Conclusioni. L'obbligo della monoprescrizione per le Statine non ha portato ai risultati attesi in quanto si è registrato un incremento della prescrizione. L'introduzione degli altri Provvedimenti nel triennio esaminato (2006/2008) ha, invece, consentito di ottenere risultati incoraggianti sul risparmio della spesa farmaceutica, sia sul gruppo Inibitori di Pompa Acida che sulle Eparine a Basso Peso Molecolare.

P SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA NEI DOSSIER DI NUOVA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: ESPERIENZA DEI PRIMI DUE ANNI DI VALUTAZIONE

Bertini Malgarini Renato, Pimpinella Giuseppe
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. L'entrata in vigore del nuovo Codice Comunitario per i medicinali di uso umano ha reso obbligatoria la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza nel *dossier* di autorizzazione dei medicinali. Tale novità, anche se indubbiamente positiva, in quanto costituisce un importante passo di standardizzazione ed armonizzazione dei sistemi di farmacovigilanza, ha da subito mostrato una serie di debolezze quali, ad esempio, la duplicazione delle valutazioni quando la stessa azienda presenta diverse domande di registrazione per differenti medicinali. Ciò causa un aggravio burocratico per le aziende, senza fornire alcun valore aggiunto per la sicurezza.

Metodi. Sono state analizzate le criticità emerse nella valutazione del sistema di farmacovigilanza delle domande di nuova autorizzazione all'immissione in commercio per le quali è stato richiesto il parere dell'Ufficio di Farmacovigilanza nel biennio 2007-2009.

Risultati. Nei due anni di esperienza maturati, è stato subito evidente che vi sono delle aree del sistema di farmacovigilanza che mostrano deviazioni significative di maggiore impatto quali: inadeguata convalida dei sistemi informatici di acquisizione delle segnalazioni di reazione avversa; inadeguatezza dei sistemi di generazione dei segnali di sicurezza; insufficienza o totale mancanza di procedure per la valutazione delle azioni urgenti di sicurezza. Le deviazioni riscontrate, inoltre, non hanno mostrato nessuna tendenza a diminuire né per gravità, né per numero.

Conclusioni. Il quadro che emerge dall'analisi mostra i limiti dell'attuale normativa nell'intervenire efficacemente sui sistemi di farmacovigilanza. Per ovviare a ciò, la Commissione Europea ha presentato una proposta di direttiva che modifica l'attuale assetto normativo, istituendo il concetto di *Pharmacovigilance System Master File* che deve essere tenuto a disposizione in caso di ispezione o di richiesta, mentre solo la descrizione degli elementi chiave del sistema di farmacovigilanza, e l'indicazione di chi dispone del *master file*, devono essere contenute nella domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Questo, in realtà, apre ancora nuove criticità: la proposta presuppone che i valutatori colgano eventuali *deficit* negli elementi presentati a sostegno delle domande di AIC e richiedano l'intero *master file* o, nei casi più gravi, delle ispezioni di farmacovigilanza. Ovviamente, sarà l'esperienza a dimostrare l'efficacia delle nuove misure.

TERAPIA FARMACOLOGICA IN AMBITO PSICHIATRICO: ESPERIENZA DELL'EROGAZIONE DIRETTA FARMACI AI PAZIENTI DEL DIPARTIMENTO DI SALUTE MENTALE

Bianchi Stefano, Guerra Roberta, Lain Francesco, Carletti Rossella, Marra Anna, Scanavacca Paola

Servizio Farmacia, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara

Introduzione. Il farmacista contribuisce alla gestione del governo clinico ed in ambito psichiatrico può valutare aderenza alla terapia, interazioni farmacologiche ed appropriatezza prescrittiva. Lo scopo dello studio è analizzare il profilo prescrittivo e l'aderenza alla terapia dei pazienti seguiti dal Centro Salute Mentale (CSM) del distretto Centro-Nord di Ferrara.

Metodi. L'analisi viene effettuata relativamente alle prescrizioni del CSM nell'anno 2008, confrontate poi con altre realtà prescrittive. Sono state prese in esame anche l'aderenza alla terapia e le interazioni rilevate. I dati sono stati estrapolati dal database formato dall'erogazione diretta del servizio di farmacia dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara.

Risultati. Sono stati analizzati i profili di 1.693 pazienti, circa l'80% dei pazienti totali del CSM, per un totale di 9.057 erogazioni. La fascia d'età più rappresentativa è tra i 40 e 60 anni, la prevalenza è femminile (57%). I farmaci più utilizzati sono gli antidepressivi, come DDD erogate, nello specifico gli SSRI (citalopram 30,9%, venlafaxina 25,9%, paroxetina 14,2%) seguiti dagli antipsicotici (42,6%), in particolare atipici (olanzapina 43,1%, quetiapina 19,3%, risperidone 17,2%). Confrontando il profilo prescrittivo il CSM utilizza meno aoperidolo rispetto all'AUSL di Ferrara ed alla media regionale (3,3% vs 15,2% e 14,2%) e più olanzapina (43,1% vs 21,8% e 27,7%). Tra gli antidepressivi il CSM utilizza più citalopram (30,9% vs 19,4% e 22,0%) e venlafaxina (25,9% vs 15,2% e 13,5%). Le diagnosi più frequenti con codifica ICD-9 sono stati i disturbi dell'umore (36,4%) e schizofrenia (35,4%). Le interazioni più frequenti sono state tra trazodone e paroxetina, venlafaxina e paroxetina (entrambe per l'1,5% delle prescrizioni) con rischio sindrome serotoninergica. L'aderenza alla terapia è stata buona nel 43,7%, bassa nel 50,3% con *bias* nel 6% dei casi. I dosaggi medi negli antidepressivi sono stati sensibilmente più alti rispetto alle DDD mentre per quanto riguarda gli antipsicotici è stata registrata la tendenza inversa ovvero i dosaggi medi sono inferiori rispetto alle DDD in scheda tecnica.

Conclusioni. Nella presente analisi appaiono significative differenze nei profili prescrittivi, l'aderenza rappresenta una criticità primaria. Sono da approfondire le interazioni e le procedure per monitorizzarle.

P FARMACO UTILIZZAZIONE, EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTICOLINESTERASICI ALL'INTERNO DELLE UVA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI FERRARA

Bianchi Stefano (a), Lain Francesco (a), Guerra Roberta (a), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a), Menozzi Luca (b)

(a) Servizio di Farmacia, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara

(b) Unità Operativa Geriatria, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara

Introduzione. L'attuale trattamento farmacologico nella demenza di Alzheimer si basa su inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE) e memantina. Visti i dubbi sull'efficacia rilevati nei RCT l'obiettivo dell'analisi è la valutazione di efficacia clinica, tollerabilità ed aderenza alla terapia.

Metodi. Le Unità Operative autorizzate alla prescrizione di AChE sono quelle dove è attivata una Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) cioè Unità Operative di Geriatria, di Neurologia e Medicina Interna. Il servizio di Erogazione Diretta (ED) presso la Farmacia Ospedaliera eroga il farmaco ed inserisce a sistema i dati riguardanti il modulo prescrittivo formando così un database con tutti i dati riguardanti il trattamento. Il periodo analizzato è l'anno 2008.

Risultati. I pazienti trattati sono stati 671 di cui il 64% afferenti all'UVA Geriatria, il 27% all'UVA Neurologia ed il 9% a Medicina Interna. L'età media rilevata è 81 anni di cui il 70,5% donne ed il 29,5% uomini. Il profilo prescrittivo è 74,5% donepezil, 14,2% rivastigmina e 11,3% galantamina. I valori *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) rilevati sono compresi tra un minimo di 6,7 ed un massimo di 29,4. L'efficacia valutata mediante MMSE registra un miglioramento di tale punteggio nel 29,6% dei pazienti, un mantenimento nel 25,1% ed un peggioramento nel 45,3% ad un anno dall'inizio del trattamento. È stata valutata anche l'efficacia per ogni molecola. I risultati hanno mostrato per galantamina un miglioramento del 15,6%, mantenimento del 56,3% e peggioramento del 28,1%; per donepezil un miglioramento del 32,2%, mantenimento del 21% e un peggioramento del 46,8%, per rivastigmina un miglioramento del 52,4, mantenimento del 27% ed un peggioramento del 47,6%. È stata infine valutata la *compliance* rilevando le interruzioni di terapia che sono state in totale lo 0,1% dovute ad inefficacia terapeutica. Le variazioni dei piani sono state il 18,5% del totale, il 16% riguardano variazioni di dosaggio nell'86% per ricerca del dosaggio ottimale. Il 2,5% delle variazioni hanno riguardato variazioni di molecola di cui lo 0,3% per effetti collaterali.

Conclusioni. Dai dati analizzati si evince una sostanziale appropriatezza prescrittiva dei farmaci della nota 85. Continuando con l'analisi del *follow-up* si potrà avere un riscontro sull'efficacia a lungo termine.

VARIAZIONI NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA PRESCRITTA A PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO DAL 2001 AD OGGI: DATI DEL REGISTRO IN-HF ONLINE

Bianchini Francesca*, Ceseri Martina*, Fabbri Gianna*, Gorini Marco*, Maggioni Aldo*
Centro Studi ANMCO, Firenze

Introduzione. Negli ultimi 20 anni, la terapia farmacologica insieme alla strategia terapeutica di tipo non farmacologico dello Scompenso Cardiaco (SC) si è evoluta rapidamente in seguito ai risultati emersi da grandi *trial* clinici. La seguente analisi ha valutato le variazioni nelle prescrizioni terapeutiche dei pazienti con SC che si sono registrate in Italia negli ultimi 10 anni. La popolazione di pazienti arruolati nel registro *Italian Network on Heart Failure* (IN-HF) è stata esaminata in relazione a 3 punti di osservazione successivi: pazienti arruolati nel 2001, nel 2005, nel 2008.

Metodi. Sono stati analizzati i dati relativi alle prescrizioni di 4.295 pazienti. L'andamento delle prescrizioni è stato valutato in tre gruppi di pazienti: A arruolati nel 2001 (1.462), B arruolati nel 2005 (1.280) e C arruolati nel 2008 (1.553).

Risultati. Le caratteristiche clinico-epidemiologiche osservate nei tre gruppi non presentano differenze statisticamente significative per sesso, classe funzionale NYHA e funzione sistolica ventricolare sinistra. I pazienti arruolati nel 2001 risultano mediamente più giovani (A=67,0±12,3, B=68,5±12,4, C=69,4±12,2, p<0,0001). Valutando l'andamento delle prescrizioni dei farmaci raccomandati osserviamo una diminuzione significativa delle prescrizioni di ACE-inibitori (A=76,7%, B=72,7%, C=66,2%, p<0,0001) e un aumento sia di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARBs) (A=13,9%, B=15,1%, C=24,0%, p<0,0001) che di betabloccanti (A=46,7%, B=50,9%, C=71,8%, p<0,0001). Nei tre gruppi non si osservano differenze statisticamente significative nelle prescrizioni di antialdosteronici. Considerando la strategia terapeutica raccomandata di tipo non farmacologico si osserva un aumento dei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile (ICD) (A=7,3%, B=10,6%, C=19,1%, p<0,0001) o sottoposti a dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) (A=1,7%, B=2,6%, C=5,5%, p<0,0001). La quota di pazienti in trattamento con statine, farmaci per i quali non ci sono evidenze definitive di beneficio nei pazienti con scompenso, è aumentata nel corso degli anni (A=20,6%, B=23,9%, C=40,3%, p<0,0001).

Conclusioni. I dati del registro IN-HF confermano nel corso degli anni un'adesione graduale alle linee guida con un costante e significativo aumento delle prescrizioni dei trattamenti raccomandati sia farmacologici (betabloccanti e ARBs) che non (ICD e CRT), a fronte di una lieve diminuzione nella prescrizione di ACE-inibitori.

**A nome dei Ricercatori dell'Italian Network on Heart Failure.*

P VARIAZIONI NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA IN SEGUITO AD UN RICOVERO PER RIACUTIZZAZIONE DI SCOMPENSO CRONICO IN DIVERSE CLASSI DI ETÀ

Bianchini Francesca*, Ceseri Martina*, Fabbri Gianna*, Lucci Donata*, Maggioni Aldo*
Centro Studi ANMCO, Firenze

Introduzione. La prevalenza dello Scompenso Cardiaco (SC) aumenta considerevolmente con l'età dei pazienti e la prognosi nei pazienti più anziani è particolarmente sfavorevole. Nonostante ciò, in questa categoria di pazienti si assiste, di solito, ad una scarsa implementazione delle linee guida e a un sottoutilizzo dei farmaci raccomandati. Scopo della seguente analisi è di valutare se le variazioni del trattamento farmacologico dopo un ricovero per riacutizzazione di uno scompenso cronico sono influenzate dall'età dei pazienti.

Metodi. Sono stati analizzati i dati relativi al trattamento farmacologico all'ingresso in ospedale ed alla dimissione di 1.460 pazienti dimessi vivi, arruolati nella *Italian Survey on Acute Heart Failure* condotta in 206 centri cardiologici con Unità Terapia Intensiva Coronarica dal 1° marzo al 31 maggio 2004. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi di età: <65 anni (298 pazienti, 20%), fra 65 e 80 anni (858 pazienti, 59%) e >80 anni (304 pazienti, 21%).

Risultati. I pazienti anziani sono più spesso di sesso femminile e con pressione sistolica e frazione di eiezione medie più elevate. In questi pazienti sono più frequenti comorbidità quali Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, diabete e fibrillazione atriale. Alla dimissione si registra un aumento nelle prescrizioni dei farmaci raccomandati in tutte le classi di età, ma la percentuale di pazienti trattati diminuisce con l'aumentare dell'età: inibitori del sistema renina angiotensina 84% nei pazienti con età <65, 85% in quelli con età fra 65 e 80 e 81% negli ultraottantenni; betabloccanti 56%, 46% e 34% rispettivamente e antialdosteronici 70%, 67% e 59%. Fra i farmaci antitrombotici, che sono utilizzati complessivamente in più del 70% dei pazienti, c'è una netta prevalenza dell'uso degli antiaggreganti rispetto agli anticoagulanti orali nei pazienti più anziani.

Conclusioni. I dati di questa analisi confermano il minor utilizzo dei trattamenti raccomandati per lo SC nei pazienti più anziani, nonostante la prognosi sfavorevole. Le variazioni della terapia alla dimissione dopo un episodio di scompenso acuto non sembrano, invece, essere influenzate dall'età dei pazienti.

**A nome dei Ricercatori del Registro Italiano sullo Scompenso Cardiaco Acuto.*

FARMACI DALLA PARTE DEI BAMBINI

Campomori Annalisa (a), Di Palma Annunziata (b), Baldo Ermanno (c), Tibaldo Chiara (a), Coser Vincenzo (d), Pasqualini Alessandra (a), Temporin Giorgio (a), Antolini Alberto (e), Pedrotti Dino (f), De Nisi Giuseppe (g), Rametta Beatrice (d), Porcedda Giulio (b), Petrone Angelamaria (c), Branz Fabio (h)

(a) *Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Ospedale di Trento, Trento*

(b) *Struttura Complessa Pediatria, Ospedale di Trento, Trento*

(c) *Struttura Complessa Pediatria, Ospedale di Rovereto, Trento*

(d) *Struttura Complessa Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Trento, Trento*

(e) *Pediatra di Libera Scelta, Distretto Giudicarie e Rendena, Trento*

(f) *Struttura Complessa Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Trento, Trento*

(g) *Struttura Complessa Neonatologia, Ospedale di Trento, Trento*

(h) *Struttura Complessa Medicina Generale II, Ospedale di Trento, Trento*

Introduzione. La Commissione Aziendale per il prontuario terapeutico ospedaliero si è data come obiettivo la redazione del Prontuario pediatrico in grado di guidare gli operatori sanitari nella prescrizione e nella gestione dei farmaci in questo ambito. A tal fine è stata nominata una sottocommissione composta da 6 pediatri, 1 neonatologo, 1 rianimatore, 2 chirurghi pediatrici, 2 pediatri di libera scelta, 2 infermieri e 4 farmacisti.

Metodi. I criteri metodologici per la valutazione e l'introduzione sono stati condivisi con i clinici nel primo incontro. In particolare si è deciso di inserire i farmaci il cui utilizzo viene indicato nel *British National Formulary for Children* e per i quali vi sia in letteratura almeno uno studio controllato realizzato in ambito pediatrico. Inoltre si è deciso, con il supporto del Laboratorio per la Salute Materno Infantile dell'Istituto Mario Negri di Milano, di confrontare, ad ogni riunione, il materiale prodotto dal gruppo di lavoro aziendale con il prontuario pediatrico redatto dall'Istituto Gaslini di Genova, ottenuto grazie alla collaborazione tra le farmacie ospedaliere.

Risultati. Da novembre 2008 il sottogruppo si è riunito 8 volte. Durante gli incontri sono state analizzate 446 specialità appartenenti al Gruppo Anatomico Principale A, B, C e D. Di queste 230 sono risultate utili nella gestione del paziente pediatrico. Riconosciuta la difficoltà nel reperire le informazioni, in particolare per i dosaggi, si sta compiendo un importante sforzo per associare questa informazione ad ogni specialità. Solo per le insuline e i fattori della coagulazione, pari al 13% delle specialità selezionate, si è deciso di inserire la dicitura Secondo Prescrizione Medica. La sottocommissione ha deciso di aggiungere inoltre le indicazioni autorizzate per aiutare il medico nella selezione dei pazienti dai quali acquisire il consenso informato qualora fosse necessario un utilizzo del farmaco in *off-label*. Questo percorso fra clinici ha permesso anche di riconoscere alcune disomogeneità di comportamento. Pertanto si è provveduto alla stesura di protocolli condivisi come il "Protocollo Unico per la dimissione dal nido" che ha lo scopo di uniformare le informazioni fornite ai genitori per la prevenzione del rachitismo del neonato.

Conclusioni. Il Prontuario Pediatrico sarà uno strumento di consultazione utile e prezioso, non solo un elenco in quanto per ogni specialità inserita verrà precisato l'indicazione ministeriale, la dose pediatrica e le precauzioni di utilizzo.

P **PROMUOVERE UN'EDUCAZIONE CONTINUA IN FARMACOVIGILANZA: L'ESPERIENZA DI PHARMASEARCH, UNA RETE ITALIANA DI MEDICI DI MEDICINA GENERALE**

Catania Maria Antonietta (a), Salvo Francesco (a), Oteri Alessandro (a), Polimeni Giovanni (a,e), Russo Alessandra (a), Fava Giuseppina (a), Giustini Saffi Ettore (b), Sessa Aurelio (b), Tuccori Marco (c), Montagnani Sabrina (c), Mattioli Francesca (d), Martelli Antonietta (d), Del Tacca Mario (c), Caputi Achille Patrizio (a,e)

(a) *Università degli Studi, Messina*

(b) *Area Pharmasearch, Società Italiana di Medicina Generale, Montale, Pistoia*

(c) *Università degli Studi, Pisa*

(d) *Università degli Studi, Genova*

(e) *Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina*

Obiettivi. Migliorare la segnalazione spontanea di reazioni avverse a farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR) da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e fornire loro un'educazione continua sulla sicurezza e sull'uso razionale dei farmaci.

Metodi. La rete di MMG segnalatori, chiamata *Pharmasearch*, è stata attivata nel 2002, come collaborazione tra il Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Messina (Centro Coordinatore, CC) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). I medici aderenti, inviano copia di ogni segnalazione di ADR da loro effettuata al CC, che dopo aver ricevuto la scheda, invia al singolo segnalatore un commento personalizzato, in accordo con quanto riportato in letteratura. Inoltre, i MMG ricevono *report* periodici sulle attività della rete, come *update* su segnalazioni ricevute, farmaci coinvolti etc. I partecipanti ricevono anche un bollettino, *Inform@rete*, con argomenti e *news* provenienti dalla letteratura scientifica e dalle agenzie regolatorie internazionali. Inoltre, il sito web www.farmacovigilanza.org ha attivato una specifica sezione (SIMGxFarmacovigilanza) dove si possono trovare i *case report* pubblicati a seguito delle ADR segnalate da MMG. Queste attività hanno lo scopo di sensibilizzare i MMG sull'importanza della segnalazione e di aggiornarli costantemente sulla sicurezza dei farmaci e sul l'appropriatezza del loro impiego.

Risultati. Al 30 giugno 2009, la rete *Pharmasearch* conta 370 MMG (di cui 38 nuovi segnalatori) ed ha ricevuto 3.440 segnalazioni. Il numero crescente di MMG aderenti a questo progetto educativo ed il miglioramento della quantità e della qualità delle loro segnalazioni (che hanno rappresentato nel 2008 il 21% di tutte le segnalazioni provenienti dalla medicina generale italiana) sottolineano l'importanza di fornire un *feedback* costante al segnalatore, in modo da sensibilizzare i professionisti sanitari sul rischio legato all'uso dei farmaci. Nonostante il calo di segnalazioni registrato nel 2008 (368 vs 478 nel 2007), il tasso di segnalazione di ADR gravi è notevolmente aumentato (30,2% vs 25,7% nel 2007), in accordo con il *gold standard* internazionale stabilito per un buon sistema di farmacovigilanza (cioè, almeno il 30% del totale delle segnalazioni).

ANALISI DELL'UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI NELLE UNITÀ OPERATIVE DI REUMATOLOGIA, DERMATOLOGIA E GASTROENTEROLOGIA DI UN POLICLINICO UNIVERSITARIO

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Faccendini Paolo, Gallucci Giovanna, Gentile Rossella, Pacca Lucia, Paone Elisabetta, Platania Gabriella
Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. I farmaci biologici costituiscono per il paziente una speranza di cura per il trattamento di patologie spesso invalidanti e poco controllabili con i farmaci "tradizionali", ma incidono pesantemente sui costi sanitari. La Reumatologia, la Dermatologia e la Gastroenterologia sono tre branche mediche nell'ambito delle quali è frequente il ricorso ai farmaci biologici. Un'analisi comparativa in termini di costi, posologie e *compliance* tra le diverse opzioni nell'ambito della medesima indicazione potrebbe costituire un valido strumento per garantire al contempo appropriatezza terapeutica e razionalizzazione dei costi.

Metodi. Sono stati analizzati: i dati di spesa e consumo dei farmaci biologici utilizzati nell'ambito delle tre Unità Operative (gennaio-aprile 2009); le schede tecniche relativi ai suddetti farmaci. È stato prodotto un documento riassuntivo delle indicazioni terapeutiche, delle posologie e dei costi "medi" di terapia per ogni principio attivo.

Risultati. I principi attivi analizzati sono stati: abatacept (Reumatologia), adalimumab (Dermatologia, Gastroenterologia, Reumatologia), etanercept (Dermatologia, Reumatologia), infliximab (Dermatologia, Gastroenterologia, Reumatologia), rituximab (Reumatologia). A livello di consumi, il principio attivo più prescritto è stato etanercept, seguito da adalimumab, infliximab, rituximab e abatacept. A livello di indicazioni terapeutiche, i principi attivi più versatili sono adalimumab e infliximab. A livello di somministrazione, infliximab, rituximab e abatacept presentano l'inconveniente della somministrazione per infusione, mentre adalimumab ed etanercept consentono l'autosomministrazione. A livello di costi medi per terapia annuale:

- nell'ambito della Reumatologia abatacept risulta essere l'opzione più costosa, infliximab, etanercept e adalimumab presentano costi sovrapponibili; rituximab risulta essere il meno costoso (non vengono però considerati i costi legati all'infusione ed alla relativa premedicazione);
- nell'ambito della Dermatologia, le tre opzioni (infliximab, etanercept e adalimumab) presentano costi sovrapponibili;
- nell'ambito della Gastroenterologia, le due opzioni (infliximab e adalimumab) presentano costi sovrapponibili.

Conclusioni. Dal confronto tra le indicazioni terapeutiche, le posologie e i costi "medi" per terapia di ognuno dei farmaci analizzati e attraverso una attiva collaborazione tra la Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica del Policlinico Tor Vergata e i Clinici della UU.OO. di Dermatologia, Gastroenterologia, Reumatologia, è auspicabile che scaturisca una migliore gestione dal punto dell'appropriatezza e dei costi delle terapie biologiche in ambito ospedaliero.

APPLICAZIONE ED IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE N. 7 DEL MINISTERO DELLA SALUTE: L'ESPERIENZA DELLA UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA FARMACIA CLINICA DI UN POLICLINICO UNIVERSITARIO

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Faccendini Paolo, Gallucci Giovanna, Gentile Rossella, Pacca Lucia, Paone Elisabetta, Platania Gabriella
Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. Gli errori legati ai farmaci *look-alike/sound-alike* ("LASA/SALA", con nome/confezionamento simili) rientrano tra le criticità della Raccomandazione n. 7. Al fine di ridurre il rischio legato a tali errori, l'Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica del Policlinico Tor Vergata ha "adattato" al proprio contesto i contenuti della Raccomandazione, elaborando un elenco dei farmaci a maggior rischio di scambio.

Metodi. I farmacisti hanno:

- analizzato la Raccomandazione, focalizzando l'attenzione sui farmaci SALA/LASA;
- effettuato ricerche bibliografiche sulle banche dati *online* e sui siti delle Autorità Regolatorie Sanitarie, per comprendere lo stato dell'arte del problema;
- analizzato le schede aziendali di segnalazione di incidente/mancato incidente da scambio di farmaci;
- effettuato una revisione del Prontuario Terapeutico Aziendale (PTA), ricercando i farmaci *sound-alike* presenti (analisi per principio attivo/nome commerciale);
- effettuato un'indagine ispettiva nel magazzino, per individuare i farmaci *look-alike*;
- prodotto un documento (sottoposto all'attenzione dei Responsabili del Progetto aziendale sul *Risk Management*) nel quale è riportato:
 - inquadramento del problema;
 - istruzioni per una conservazione dei farmaci *look-alike* che consenta di minimizzare il rischio di "scambi";
 - elenco dei farmaci *sound-alike* presenti nel PTA in due sezioni (principio attivo/nome commerciale).

Risultati. Nel PTA sono stati individuati 44 nomi commerciali e 42 principi attivi *sound-alike*, 10 farmaci *look-alike*. Dall'analisi è emerso che:

- per i farmaci *look-alike*, gli errori scaturiscono dalla somiglianza del confezionamento dei diversi dosaggi di un medicinale o dei diversi medicinali prodotti da una medesima Azienda (il caso più rappresentativo: atenololo 100mg e allopurinolo 100mg della stessa Azienda);
- per i farmaci *sound-alike*, la principale criticità emersa è che spesso tali farmaci hanno indicazioni terapeutiche e profilo tossicologico molto diverso [il caso più rappresentativo: somiglianza fonetica fra levofloxacin (antibatterico con elevato indice terapeutico) e lanoxin (glucoside digitalico cardioattivo con ristretto indice terapeutico)].

Conclusioni. L'approfondimento inerente i farmaci SALA/LASA e l'analisi applicata al contesto del Policlinico Tor Vergata ha permesso di quantificare l'entità di tale problematica e costituisce la base per l'implementazione di specifiche procedure ad essa correlata (continua "revisione" dell'elenco in funzione degli aggiornamenti del PTA, istituzione di criteri di conservazione dei farmaci *look-alike*, ecc.). L'indicatore per la verifica dell'implementazione della procedura sarà il numero di segnalazioni di incidente/mancato incidente da scambio di farmaci.

P MONITORAGGIO OSPEDALIERO DELLE PRESCRIZIONI OFF-LABEL COME STRUMENTO PER GARANTIRE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: L'ESPERIENZA DELLA UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA FARMACIA CLINICA DI UN POLICLINICO UNIVERSITARIO

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Faccendini Paolo, Gallucci Giovanna, Gentile Rossella, Pacca Lucia, Paone Elisabetta, Platania Gabriella
Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. Un medicinale è utilizzato in modalità *off-label* se viene impiegato in contesti non previsti in scheda tecnica (in specifiche popolazioni di pazienti, per indicazione/dosaggio/frequenza/durata/via di somministrazione non autorizzati). La prescrizione *off-label* favorisce il progresso delle cure, aumenta le possibilità terapeutiche, ma deve essere gestita nel rispetto delle condizioni previste dalla relativa normativa (Legge 94/98), allo scopo di tutelare il paziente/il prescrittore. Alla luce di ciò, appare evidente l'importanza di un costante monitoraggio delle prescrizioni in modalità *off-label* da parte del Farmacista Ospedaliero.

Metodi. L'analisi ha riguardato il periodo gennaio-aprile 2009. Per l'analisi dell'appropriatezza è stata revisionata tutta la documentazione inerente le prescrizioni *off-label* autorizzate nel PTV. Per l'analisi della spesa dei consumi è stato utilizzato il programma aziendale di gestione dei prodotti farmaceutici. Sono stati individuati i principi attivi utilizzati in modalità *off-label* nelle varie Unità Operative del Policlinico Tor Vergata e per ciascuno sono state individuate: le applicazioni terapeutiche, le Unità Operative richiedenti, le quantità prescritte, la spesa sostenuta.

Risultati. I principi attivi prescritti in modalità *off-label* (gennaio-aprile 2009) sono stati: acetilcisteina (Oncologia), adalimumab (Gastroenterologia), cidofovir (Istituto Malattie Mediterranee, Ematologia), doxorubicina cloridrato (Radiologia), doxorubicina liposomiale (Ematologia), fattore VII attivo ricombinante (Blocco Operatorio), foscarnet (Istituto Malattie Mediterranee, Ematologia), gabesato mesilato (Blocco Operatorio, Stroke), infliximab (Ematologia), immunoglobuline umane normali (Medicina Interna), interleuchina-2 (Ematologia), rasburicase (Pronto Soccorso), tossina botulinica (Gastroenterologia). Prevalentemente l'utilizzo in modalità *off-label* ha riguardato indicazioni non riportate in scheda tecnica (ma sempre supportate da adeguata documentazione scientifica di efficacia) e solo in pochi casi ha riguardato vie di somministrazione non riportate in scheda tecnica. A livello di consumi, il principio attivo più prescritto è il gabesato, seguito dalle immunoglobuline e foscarnet. A livello di spesa, i principi attivi che hanno inciso maggiormente sono le immunoglobuline, seguite da doxorubicina liposomiale e infliximab. La spesa per i farmaci *off-label* ha costituito circa il 2% della spesa farmaceutica ospedaliera.

Conclusioni. Dall'analisi delle prescrizioni *off-label* emerge che queste incidono in modo non trascurabile sui costi e un loro puntuale monitoraggio costituisce per il farmacista uno strumento per il monitoraggio della spesa e dell'appropriatezza prescrittiva.

PRESCRIZIONE DI EPOETINE IN AMBITO OSPEDALIERO: ANALISI DEI DATI DI SPESA NAZIONALI E REGIONALI

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Faccendini Paolo, Gallucci Giovanna, Gentile Rossella, Pacca Lucia, Paone Elisabetta, Platania Gabriella

Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. Le epoetine vengono ampiamente utilizzate in ambito ospedaliero, prevalentemente nelle Unità di Nefrologia, Ematologia, Oncologia. Dall'analisi delle indicazioni registrate e dei dati di spesa e consumo a livello nazionale/regionale delle epoetine può essere delineato il profilo prescrittivo di ogni Regione e possono scaturire interessanti valutazioni inerenti l'appropriatezza prescrittiva.

Metodi. Sono state analizzate tutte le specialità medicinali a base di epoetine ed è stato realizzato uno schema di confronto delle indicazioni. Sono stati analizzati i dati di spesa e consumo di epoetine a livello nazionale/regionale (marzo 2008-febbraio 2009; fonte: IMS Health Service).

Risultati. Il principio attivo con il maggior numero di indicazioni è epoetina-alfa (disponibile anche come biosimilare con la DCI sia di epoetina-alfa che di epoetina-zeta), seguita da epoetina-beta, darbepoetina e metossipolietilenglicole-epoetina-beta. La spesa ospedaliera nazionale delle epoetine (€ 145.277.992) costituisce il 3% della spesa ospedaliera nazionale totale ed è imputabile per il 79% alla Nefrologia, per il 15% all'Ematologia e per il 6% all'Oncologia. La spesa è così ripartita: Nefrologia: epoetina-alfa 46%, epoetina-beta 33%, darbepoetina 21%; Ematologia: epoetina-alfa 46%, epoetina-beta 38%, darbepoetina 16%; Oncologia: epoetina-alfa 48%, epoetina-beta 23%, darbepoetina 29%. A livello regionale, per spesa al primo posto figura il Lazio, seguito dalla Campania (in entrambi al primo posto per spesa figura epoetina-alfa, seguita da darbepoetina e epoetina-beta); confrontando i dati di consumo regionali emerge che Lazio e Lombardia (dove al primo posto per spesa figura epoetina-beta, seguita da epoetina-alfa e darbepoetina) hanno consumi paragonabili (rispettivamente 530.919 e 513.723 unità), tuttavia il primo si pone al primo posto mentre la seconda solo al quarto posto per spesa.

Conclusioni. Dai dati riportati emerge che la variabilità del profilo prescrittivo di epoetine tra le diverse Regioni induce significative variazioni dei dati di spesa, a parità di consumi. In particolare, si registra una spesa inferiore nelle Regioni in cui il profilo prescrittivo è a favore di epoetina beta e/o alfa rispetto a darbepoetina. Alla luce di ciò, considerando anche che epoetina alfa/beta possiedono un maggior numero di indicazioni, un profilo di efficacia-sicurezza meglio definito e un costo inferiore, laddove clinicamente possibile, il profilo prescrittivo delle epoetine potrebbe essere modificato di conseguenza.

P DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO NEI PAZIENTI RICOVERATI PER UNA SINDROME CORONARICA ACUTA: TERAPIA FARMACOLOGICA E MORTALITÀ AD UN ANNO

Ceseri Martina*, Bianchini Francesca*, Baldini Ester*, Fabbri Gianna*, Gonzini Lucio*,
Maggioni Aldo*

Centro Studi ANMCO, Firenze

Introduzione. Le Sindromi Coronariche Acute (SCA) costituiscono una delle cause principali di mortalità e morbilità nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Registri e *trial* clinici dimostrano che particolari sottogruppi di pazienti, come i diabetici, sono a rischio elevato di complicanze. Scopo della seguente analisi è valutare se i pazienti con SCA e diabete, rispetto ai non diabetici, hanno minor probabilità di ricevere: a) le terapie raccomandate alla dimissione dopo un ricovero per SCA; b) i 4 trattamenti raccomandati dalle Linee Guida (LG) (statine, ARBs/ACE, betabloccanti, antiaggreganti). È stata, inoltre, valutata la mortalità ad un anno in relazione al trattamento prescritto alla dimissione.

Metodi. Sono stati valutati i dati di 4.650 pazienti dimessi vivi dopo un ricovero per SCA tra gennaio 2005 e febbraio 2008 in 38 centri italiani. Sono stati analizzati la terapia prescritta e lo stato vitale ad un anno dei pazienti suddivisi in diabetici e non diabetici in accordo alla storia clinica.

Risultati. I diabetici costituivano il 24,9%: il 79,8% era trattato con ACE/sartani ed il 96,2% assumeva antiaggreganti, contro rispettivamente il 73,4% e il 98,0% dei non diabetici ($p < 0,0001$). Statine e betabloccanti erano prescritti nel 77% dei casi. Il 48% dei pazienti era dimesso con i 4 farmaci previsti dalle LG, indipendentemente dalla presenza di diabete. Lo stato vitale ad un anno (noto per il 96%) è stato valutato raggruppando i pazienti per numero di farmaci previsti dalle LG e prescritti in dimissione: gruppo A: un farmaco, gruppo B: due farmaci; gruppo C: 3 farmaci; gruppo D: tutti e 4 i farmaci. Nei pazienti non diabetici la mortalità ad un anno del gruppo A è del 39,0%, nel gruppo B è dell'8,3%, nei gruppi C e D è del 3%. Nei pazienti diabetici la mortalità ad un anno è dell'81,8% gruppo A, 12,8% gruppo B, 7,4% gruppo C, 5,4% gruppo D.

Conclusioni. Questi dati confermano che i diabetici sono una parte rilevante della popolazione con SCA (circa il 25%) ad elevato rischio di mortalità totale. Il numero di trattamenti raccomandati alla dimissione è inversamente associato al rischio di mortalità ad un anno.

**A nome dei Ricercatori dello Studio IN-ACS Outcome.*

P MODIFICHE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DOPO UN RICOVERO PER SCOMPENSO IN RELAZIONE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA

Ceseri Martina*, Bianchini Francesca*, Fabbri Gianna*, Lucci Donata*, Maggioni Aldo*
Centro Studi ANMCO, Firenze

Introduzione. I pazienti affetti da Scompenso Cardiaco (SC) vanno spesso incontro ad instabilizzazioni e conseguente ricovero ospedaliero. Recentemente, nelle Linee Guida (LG) della Società Europea di Cardiologia (ESC), sono stati identificati alcuni profili clinici che potrebbero influenzare la risposta al trattamento farmacologico e, quindi, guidare la scelta delle terapie di mantenimento volte ad evitare le riacutizzazioni. Scopo della seguente analisi è quello di confrontare la terapia all'ingresso in ospedale con quella alla dimissione, in 4 gruppi di pazienti ricoverati per una riacutizzazione di uno SC cronico, con presentazioni cliniche diverse, classificate secondo le LG della ESC.

Metodi. Sono stati confrontati i trattamenti farmacologici all'ingresso e alla dimissione, in 1.460 pazienti con SC cronico dimessi vivi dopo un ricovero per SC acuto, divisi in 4 gruppi in relazione alla loro presentazione clinica: 1) scompenso acuto; 2) edema polmonare; 3) scompenso su base ipertensiva; 4) shock cardiogeno. Il valore di 160 mmHg di pressione sistolica è stato scelto come *cut-off* per definire lo scompenso su base ipertensiva.

Risultati. I pazienti con profilo clinico di scompenso acuto costituivano il 45% della popolazione, il 40% era in edema polmonare acuto, gli ipertesi erano l'8% ed i pazienti in shock il 7%. All'ingresso in ospedale, un inibitore del sistema renina angiotensina era prescritto in meno dell'80% dei casi in tutti i gruppi, i betabloccanti erano usati nel 32% nel gruppo 1, 33% nel gruppo 2, 29% nel gruppo 3 e 36% nel gruppo 4. Alla dimissione si nota un aumento delle prescrizioni dei farmaci raccomandati in tutti i gruppi di pazienti, ma l'uso dei betabloccanti rimane modesto (44% gruppo 1, 47% gruppo 2, 43% gruppo 3 e 42% gruppo 4), particolarmente nei pazienti con profilo di tipo ipertensivo. In questi ultimi si ha anche un minor utilizzo, rispetto agli altri gruppi, dei farmaci antialdosteronici.

Conclusioni. Alla dimissione dopo un ricovero per instabilizzazione di uno SC cronico si ha un incremento sostanziale delle prescrizioni farmacologiche in tutti i pazienti indipendentemente dalle modalità di presentazione clinica, che non sembrano influenzare la scelta della terapia di mantenimento.

*A nome dei Ricercatori del Registro Italiano sullo Scompenso Cardiaco Acuto.

P FARMACOVIGILANZA IN SICILIA: QUESTIONARIO DI GRADIMENTO SULL'INFORMAZIONE DI RITORNO (FEEDBACK) ALLA SINGOLA SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA DA FARMACO

Cutroneo Paola (a), Mansueto Silvana (b), Cananzi Pasquale (b), Castorina Antonio (b), Caputi Achille Patrizio (a)

(a) *Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina*

(b) *Dipartimento Pianificazione Strategica, Servizio 7 Farmaceutica, Assessorato per la Sanità, Regione Sicilia, Palermo*

Introduzione. Nel 2003 l'Assessorato per la Sanità della Regione Sicilia ha istituito un progetto di organizzazione della farmacovigilanza utilizzando, per primo in Italia, il sistema del *feedback* individuale al segnalatore. Il *feedback* è costituito da un commento qualificato sulla relazione farmaco-reaione avversa per ciascuna scheda di segnalazione ricevuta. Il commento, elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRF), viene inviato ai segnalatori tramite i responsabili di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. A distanza di 5 anni di attività ed alla luce dei risultati positivi raggiunti, è stata effettuata un'indagine atta a verificare esperienze ed aspettative dei segnalatori siciliani sul *feedback* ricevuto, utilizzando un apposito questionario.

Metodi. Il questionario con 8 domande a risposta multipla è stato inviato nel periodo marzo-luglio 2008 a 529 segnalatori appartenenti a diverse strutture sanitarie siciliane. Esso è stato strutturato sulla base di quello formulato dall'agenzia LAREB per un'indagine analoga. I quesiti richiedevano le opinioni dei segnalatori sulla qualità del *feedback* e sull'utilità delle informazioni nella pratica clinica, oltre che i loro suggerimenti per il miglioramento del sistema.

Risultati. Sono pervenuti al CRF 140 questionari, di cui la maggior parte proveniente dal territorio (58,6%). La percentuale di risposta è stata del 26,5% (senza *reminder*). Il 68,8% dei segnalatori ha dichiarato di aver ricevuto il *feedback* per tutte le schede di segnalazione inviate. La ricezione è risultata più elevata all'interno degli ospedali rispetto al territorio (76,6% vs 65,8%). Il giudizio sul *feedback* è stato positivo nel 99% dei casi ed oltre l'85% dei segnalatori ha affermato di averne tratto utilità nella pratica clinica. Le informazioni sono state comunicate ai pazienti nel 66,3% dei casi. I segnalatori hanno ritenuto soddisfacenti la maggior parte delle informazioni normalmente riportate nei commenti (es. meccanismo della reazione avversa, esito, confronto con dati nazionali, ecc.). Tra i suggerimenti, si evidenzia l'esigenza di sistemi maggiormente informatizzati e di un confronto diretto con gli esperti in farmacovigilanza.

Conclusioni. I risultati dell'indagine dimostrano come il *feedback* sia stato apprezzato dai segnalatori siciliani che propongono di potenziare l'attuale sistema di comunicazione ed informazione a livello regionale.

TERAPIA ANTIPERTENSIVA NELLA ASL ROMA A

Di Turi Roberta (a), Rossi Elisa (b), Gualandi Lucia (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacoeconomia e Farmacoepidemiologia, ASL RMA, Roma*

(b) *CINECA, Consorzio Universitario, Casalecchio di Reno, Bologna*

Introduzione. L'ipertensione è una delle principali cause di patologie cardiovascolari, i dati relativi all'Italia mostrano che circa il 30% della popolazione soffre di ipertensione arteriosa. Negli ultimi 5-6 anni si è assistito ad un incremento della percentuale di pazienti ipertesi; nonostante la disponibilità di terapie efficaci per la grande maggioranza dei casi, solo un paziente iperteso su 5 è adeguatamente curato. Tutto ciò produce un incremento notevole della spesa sanitaria per fare fronte a complicanze prevenibili la cui corretta gestione potrebbe permettere il recupero di risorse in favore di bisogni insoddisfatti. Inoltre nel 2007 hanno perso la copertura brevettale alcuni principi attivi inclusi nel gruppo degli ACE-inibitori con un probabile *shift* prescrittivo verso i sartani da verificare ed eventualmente tentare di recuperare.

Obiettivi. Verificare nella ASL RMA la prevalenza e la qualità di uso degli antiipertensivi, le differenze distrettuali, l'incidenza annuale dei nuovi casi e la percentuale dei trattati in carico ai Medici di Medicina Generale.

Metodi. A partire dal data base ARNO-Cineca delle prescrizioni del Servizio Sanitario Regionale della ASL RMA è stato analizzato l'andamento prescrittivo 2006-2007 dei farmaci utilizzati per la riduzione della pressione arteriosa in termini di prevalenza, spesa e incidenza. Sono state analizzate le prescrizioni del 2007 dei Medici di Medicina Generale confrontandole con il campione ARNO.

Risultati. Gli antiipertensivi rappresentano, nel 2007, il 17,8% del totale della spesa farmaceutica territoriale convenzionata. La prevalenza di questi farmaci è leggermente aumentata dal 2006 al 2007 sia per il campione ARNO (dal 17,1% al 17,6%) che per la ASL RMA (dal 17,9% al 18%). Andamento opposto si verifica per l'incidenza (nuovi assistiti in trattamento antiipertensivo) nella ASL RMA (3,3% vs 3%) e nel campione ARNO (2,7% vs 2,6%). Sale leggermente la quota di pazienti in politerapia nella ASL RMA (64,7% vs 65,5%). Analizzando la tipologia di sottogruppi prescritti, aumenta la quota di assistiti in terapia con sartani (dal 38,1% al 40,8%) e betabloccanti (dal 26,7% al 28%), mentre i trattati con gli altri farmaci si riducono; lo stesso andamento viene evidenziato per i nuovi assistiti. Considerando esclusivamente i pazienti incidenti, è da sottolineare l'aumento di assistiti che ricevono un sartano come farmaco di prima linea (dal 24,2% al 26,2%) per i trattati dell'ASL RMA; stesso andamento si rispecchia anche nel campione ARNO con percentuali nettamente diverse (18,3 vs 17,5).

Conclusioni. La ASL RMA, anche alla luce delle novità introdotte dal Piano di Rientro Regionale, ha pertanto ritenuto di dover realizzare un programma di monitoraggio intensivo sulle prescrizioni degli antiipertensivi al fine di individuare, in condivisione con i Medici di Medicina Generale, possibili aree di intervento e progetti di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva attraverso autoanalisi e *audit*.

MODIFICA DELLA SCHEDE TECNICA DEI FARMACI COME STRUMENTO DI COMUNICAZIONE DEL RISCHIO

Frau Serena (a), Schievenin Federica (a), Zimol Roberta (a), Font Pous Maria (b)

(a) *Redazione Dialogo sui Farmaci, Verona*

(b) *Dipartimento Farmaceutico Territoriale, ULSS 20, Verona*

Introduzione. La modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei farmaci dopo la loro commercializzazione è una modalità frequentemente utilizzata per comunicare aspetti di sicurezza. Obiettivo del presente lavoro è valutare se gli aspetti di sicurezza che hanno portato a modifiche post-*marketing* del RCP di farmaci approvati dall'EMA erano già stati rilevati nella fase pre-registrativa oppure rilevati nella fase post-commercializzazione e se questi aggiornamenti sono stati comunicati all'operatore sanitario tramite note ufficiali o unicamente come cambiamenti nel RCP.

Metodi. Dai 40 farmaci commercializzati in Italia nel 2007-2008 e autorizzati con procedura centralizzata nel 2006-2007, sono stati esclusi: associazioni e nuove indicazioni di principi attivi; farmaci orfani, ad uso topico e non documentati dal bollettino indipendente Dialogo sui Farmaci. L'analisi ha incluso 15 farmaci. Sono state confrontate le modifiche maggiori del RCP avvenute per motivi di sicurezza, disponibili nella sezione *step after authorization* dell'*European Public Assessment Report* (EPAR) con le informazioni contenute nei *dossier* regolativi. È stata considerata la presenza di comunicazioni pubbliche in materia di sicurezza.

Risultati. Si sono rilevate 95 modifiche maggiori del RCP successive alla commercializzazione dei farmaci valutati. Di queste, il 41% riguarda aspetti di sicurezza con variazioni delle sezioni 4,1-4,9 del RCP. La modifica più frequente (67%) è nella sezione "effetti indesiderati". Nel 56% dei casi gli eventi avversi riportati erano già stati rilevati durante gli studi regolativi. Alcuni esempi: telbivudina e miopatie; metossipolietilenglicole-epoetina beta e mortalità; vaccino rotavirus e sindrome di Kawasaki; rimonabant, varenciclina e disturbi psichiatrici; exenatide e pancreatite; sitagliptin e ipersensibilità. Solo per 4 farmaci la modifica del RCP è stata seguita da un allerta di sicurezza e in 1 caso (rimonabant) l'EMA ha deciso il ritiro del farmaco.

Conclusioni. L'utilizzo del RCP come strumento di gestione del rischio sembra espressione di un'attività regolatoria conservativa. Alcuni di questi eventi risultano nuovi rispetto a quanto si conosceva prima e potrebbero essere rilevanti per la loro gestione, tuttavia poche di queste comunicazioni diventano *Public Statement* (PS). I criteri per i quali queste comunicazioni diventano cambiamento del RCP o PS sono alquanto incerti. La comunicazione del rischio agli operatori sanitari gestita maggiormente come cambiamento del RCP sembra attualmente insufficiente.

PADERENZA A TERAPIA FARMACOLOGICA **EVIDENCE-BASED** IN UNA COORTE DI PAZIENTI DIMESSI CON DIAGNOSI DI INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO: DIFFERENZE PER GENERE ED ETÀ

Kirchmayer Ursula, Belleudi Valeria, Agabiti Nera, Stafoggia Massimo, Fusco Danilo, Davoli Marina, Arcà Massimo, Perucci Carlo Alberto
Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM E, Roma

Introduzione. Linee-guida cliniche raccomandano un trattamento farmacologico cronico dopo Infarto del Miocardio Acuto (IMA) con antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori/sartani e statine. Differenze nell'aderenza alla terapia farmacologica associate a caratteristiche socio-demografiche dei pazienti sono riportate in letteratura, ma studi di popolazione in Europa e in Italia sono scarsi. Il presente studio analizza la prevalenza della terapia farmacologica *evidence-based* post IMA in relazione a genere ed età.

Metodi. Una coorte di pazienti di età 35-80 anni, residenti a Roma, dimessi con diagnosi di IMA nel 2006/07 è stata selezionata dal sistema informativo ospedaliero. Per i vivi alla dimissione è stato individuato il tempo di esposizione alla prescrizione (*follow-up*) come differenza dalla data di fine osservazione (365 giorni/morte) e data di dimissione, sottraendo i giorni passati in ricoveri successivi; i soggetti con <30 giorni di *follow-up* sono stati esclusi. La terapia farmacologica è stata desunta dal sistema informativo delle prescrizioni territoriali e della distribuzione diretta, definendo il consumo come numero di confezioni rispetto al periodo di *follow-up* (uso cronico = 6+ confezioni) e copertura terapeutica rispetto al periodo di *follow-up* (unità posologiche). Attraverso un modello logistico è stata analizzata l'associazione tra politerapia (6+ confezioni di ogni gruppo farmacologico) e caratteristiche individuali (genere, età), includendo alcune comorbidità come potenziali confondenti.

Risultati. Tra i 3.920 pazienti della coorte il 73,2% sono uomini, e l'età media è di 64 anni. Nell'anno dopo la dimissione la maggior parte dei pazienti era in terapia cronica con i singoli gruppi di farmaci indicati (91,7% antiaggreganti, 60,8% betabloccanti, 79,2% ACE-inibitori/sartani e 80,2% statine), dimostrando una buona copertura terapeutica tra gli utilizzatori (330-570 unità posologiche/365 giorni). Solo il 43,5% dei pazienti fa uso cronico di tutti i farmaci indicati. L'offerta di politerapia è significativamente inferiore per le donne ($OR_{agg}=0,78$; 95% CI: 0,67-0,91) e i più anziani ($OR_{agg}=0,94$; 95% CI: 0,91-0,97 per ogni 5 anni di età), indipendentemente dalla presenza di comorbidità che ne potrebbero controindicare o incentivare l'uso.

Conclusioni. A Roma l'aderenza alla terapia farmacologica *evidence-based* post IMA varia tra i gruppi farmacologici. L'uso di politerapia è sub-ottimale e si osserva un'aderenza significativamente inferiore tra le donne e pazienti di età avanzata, indipendentemente dalle potenziali controindicazioni all'uso di alcune categorie di farmaci.

ANALISI DELLA PRESCRIZIONE DI FARMACI EQUIVALENTI COME STRUMENTO DI GOVERNO DEL PROCESSO PRESCRITTIVO

La Bella Gaetana (a), Creazzola Simona (a), De Marino Claudia (a), Margiotta Giovanna (a), Lodato Sergio (b)

(a) *Unità Operativa Centrale Complessa, Assistenza Farmaceutica Convenzionata e Farmacovigilanza, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*

(b) *Direzione Sanitaria, ASL NA 1 Centro, Napoli*

Introduzione. La DGRC (Delibera Giunta Regionale della Campania) n. 1882/2008 individua un obiettivo generale di incremento (2009 vs 2008) della prescrizione di equivalenti del 25% ed obiettivi specifici per alcune categorie di farmaci. La nostra Unità ha elaborato/avviato un percorso di monitoraggio della prescrizione di equivalenti finalizzato a comunicare in modo efficace/efficiente a Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Direzioni distrettuali gli obiettivi regionali/aziendali e valutare la ricaduta sulla comprensione/utilizzo della reportistica prodotta.

Metodi. Categorie da monitorare: categorie in DGRC; categorie (80% spesa cumulata) per le quali le Linee Guida prevedono/consentono/consigliano *shift* prescrittivo verso molecole a brevetto scaduto. Definizione obiettivo aziendale (percentuale pezzi equivalenti): al dato ASL 2008 (48% pezzi equivalenti) viene applicato il 25% d'incremento. Definizione obiettivi categorie individuate: valori del 75° percentile riscontrato nella prescrizione dei medici ASL nel 2008, purchè superiori agli obiettivi regionali. Elaborazione reportistica per Distretto/medico: percentuale spesa, percentuale pezzi, percentuale DDD equivalenti/totali; I bimestre 2009 (fase test).

Risultati. Obiettivo aziendale: 60% pezzi equivalenti/totale. Categorie individuate-obiettivo (percentuale pezzi equivalenti/totale): A02BC (64,2), C07AB (43,5), C08CA (64,2), C09AA (89,2), C09BA (56,4), C10AA (49,9), G04CA (91,5), G04CB (79,3), J01DD (88,6), J01FA (53,9), J01MA (48,6), M01AB (82,1), N06AB (72,5), N06AX (15), R03AC (20,1), R03BA (33,2). Percentuale pezzi equivalenti I bimestre 2009 vs obiettivo: -18,3%. 12/16 categorie: percentuale pezzi equivalenti < obiettivo; maggiore scarto R03AC (4,2% vs 20,1%), N06AX (6,3% vs 15%). Tutti i Distretti sono sotto l'obiettivo (*range* -23,3%/-15,5%); quelli a minor consumo equivalenti corrispondono alle aree socioeconomicamente più agiate, quello a maggior consumo rappresenta una realtà periferica socialmente depressa. La distribuzione percentuale dei pezzi equivalenti per medico mostra che il 97,7% è sotto l'obiettivo aziendale (*range* + 50,8%; -74,3%); l'analisi per categoria evidenzia che solo per A02BC, G04CA, M01AB una significativa percentuale dei medici è sopra il relativo obiettivo (77,2%; 95,7%; 73,3%). La nostra Unità ha tenuto incontri di orientamento con i rappresentanti delle Medicine di Base e, su richiesta di 3 Distretti, una sessione di informazione per medici.

Conclusioni. Nel quadro regionale l'ASL Napoli 1 Centro si posizionava abbastanza bene per l'utilizzo di farmaci equivalenti, tuttavia si è cercato di trasformare una situazione di difficoltà in un'occasione di miglioramento dei flussi comunicativi e di formazione ai fini

del *self-audit* per la gestione del processo assistenziale. Le motivazioni socioeconomiche sembrano avere un peso nella prescrizione di equivalenti, aspetto che andrà indagato con i Dipartimenti di Prevenzione e Socio-sanitario. È emersa una forte richiesta dei medici di definizione di percorsi non solo assistenziali ma di comunicazione; sono stati quindi programmati incontri formativi sull'uso/lettura dei *report* che coinvolgeranno anche farmacisti/specialisti ambulatoriali. Il monitoraggio ed il confronto con i professionisti oltre ad essere funzionale alla verifica di raggiungimento degli obiettivi risulterà essenziale per testare la validità degli obiettivi prefissati ed effettuare opportuni correttivi in funzione delle criticità evidenziate.

P **AMBITI CLINICI DI IMPIEGO DEL CLOPIDOGREL NELLE AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

Lanzoni Monica, Sapigni Ester, Puccini Aurora, Trapanese Maria, Martelli Luisa
Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. Il principio attivo clopidogrel è soggetto a Piano Terapeutico AIFA rilasciato dai centri autorizzati ed è utilizzato per il trattamento dell'infarto (ambito medico-chirurgico) e dell'ictus (ambito neurologico). Al fine di valutare l'attività dei centri e gli ambiti di utilizzo si è proceduto ad un'analisi retrospettiva di farmaco-utilizzazione, propedeutica a futuri interventi per la valutazione di appropriatezza d'uso. L'analisi è stata attuata attraverso un *link* delle prestazioni individuali registrate nelle banche dati regionali del consumo dei farmaci (ambito ospedaliero, convenzionato e dell'erogazione diretta) e della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) poiché la mancanza di PT informatizzati e i volumi di impiego (3.300.000 DDD per l'anno 2008) non sono compatibili con consultazioni cartacee.

Metodi. I pazienti che hanno assunto clopidogrel nei primi dieci mesi del 2008 sono stati individuati tramite i flussi farmaceutici regionali dell'erogazione diretta e della farmaceutica convenzionata; si è quindi proceduto ad individuare nell'archivio delle SDO i ricoveri che i pazienti selezionati hanno effettuato negli anni 2006-2008 identificando le patologie correlabili all'utilizzo del farmaco (codifiche ICD9-CM per patologia cardiologia: 410-411-413-414, neurologica 430-431-432-433-434-435-437 ed interventi per posizionamento di *stent* 36.06, 36.07). Per valutare l'entità e la durata delle terapie è stato calcolato il numero di DDD *pro-capite* e la copertura temporale delle confezioni erogate valutata sulla differenza tra ultima e prima data di prescrizione.

Risultati. Sono stati identificati 13.901 pazienti, la durata delle terapie varia da 28 a 380 giorni con una media di 6,5 mesi; le DDD medie giornaliere risultano pari a $1,3 \pm 0,4$. Tra i pazienti che hanno assunto clopidogrel, per 1.255 soggetti (9%) non risulta alcuna SDO nei tre anni in esame. Focalizzandoci sui pazienti con ricoveri negli anni 2007-2008 (12.106 pazienti), il 96% (11.636) presenta almeno un ricovero con diagnosi congruente di patologia, cardiologica o neurologica, e il 73% dei casi ha subito un intervento di posizionamento *stent*. Il 26% (2.641) dei pazienti con ricovero di tipo medico è suddiviso in 1.916 casi cardiologici e solo 725 neurologici.

Conclusione. L'analisi di farmaco-utilizzazione sui dati disponibili per l'anno 2008 in Emilia-Romagna ha riscontrato una maggiore prevalenza di prescrizione di clopidogrel in pazienti con patologie o interventi cardiologici, mentre in ambito neurologico sono identificati solo il 5% dei pazienti.

P PRESIDIO INTEGRATO TERRITORIALE PALOMBARA SABINA: ANALISI FARMACOEPIDEMOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA ATTRAVERSO LE SCHEDE DI TRASMISSIONE DEI DATI DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI PER IL *FILE F*

Latini Marisa (a), Miranda Maria Teresa (a), Montarani Guglielmo (a), Domini Paola (b)
(a) *Dipartimento Interaziendale del Farmaco, ASL RMG, Azienda Complesso Ospedaliero
San Filippo Neri, Roma*
(b) *Dipartimento Oncologia, ASL RMG, Roma*

Introduzione. Il *file F* nasce come strumento di compensazione finanziaria per la somministrazione diretta dei farmaci. La Regione Lazio con DGR 143/06 ha stabilito che i farmaci antiblastici erogabili in regime di Day Hospital fossero inseriti nel Flusso Farmaci ad Erogazione Diretta (FARMED). Lo scopo del lavoro è quello di ricavare dei dati farmacoepidemiologici, dei farmaci utilizzati, l'incidenza delle patologie neoplastiche più frequenti attraverso la valutazione delle schede pervenute negli anni 2007/2008.

Metodi. Per la trasmissione dei dati è stata realizzata una modulistica, contenente tutti i dati del paziente nonché la diagnosi e i farmaci somministrati che il Day Hospital oncologico trasmette alla farmacia alla chiusura dello stesso. Sono state analizzate le schede pervenute e messi a confronto i dati relativi all'anno 2007 vs 2008. L'analisi di questi dati ha permesso di risalire alle patologie più frequenti ed ai farmaci utilizzati. Sono state inoltre analizzate le schede tecniche dei farmaci per verificarne l'appropriatezza terapeutica e in particolare ci si è soffermati sulla terapia del carcinoma (K) della mammella.

Risultati. Sono pervenute 80 schede per il 2007 e 127 per il 2008. Le patologie più frequenti rilevate sono state nel 2007: K vescicale 26,3%, K mammella 20%, K colon 15%, K polmone 11,3%. Nel 2008: K mammella 17,9%, K polmone 15,6%, K vescicale 9,4%, K colon 7,0%. Per quanto riguarda il K della mammella i farmaci usati sono nel 2007: epirubicina 100%, taxani 33%. Pazienti pervenuti nel 2007 con prosecuzione di terapia nel 2008: epirubicina 82%, taxani 55%, capecitabina 18%, trastuzumab 18%. Nel 2008: epirubicina 79%, taxani 42%, trastuzumab 16%, capecitabina 11%, gemcitabina 5%.

Conclusioni. Dall'analisi delle schede si evince che il trattamento chemioterapico del K della mammella, sia nella terapia adiuvante che nella fase metastatica ha subito delle variazioni, anche alla luce dei risultati ottenuti con i farmaci di nuova generazione. La scelta terapeutica è cambiata in considerazione del fatto che sono stati utilizzati farmaci di nuova generazione nella fase adiuvante del trattamento; inoltre la tipologia dei pazienti trattati per il periodo di riferimento è cambiata a favore del numero dei pazienti metastatici che è aumentato.

INFORMAZIONE INDIPENDENTE SUI FARMACI: IL CONTRIBUTO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA - FARMACI IN EVIDENZA

Luppino Maria Rosa (a), Rosa Arianna Carolina (b), Casale Federico (b), Cerbai Elisabetta (c), Fantozzi Roberto (b), Caputi Achille Patrizio (a), Gruppo di Lavoro di SIF-Farmaci in Evidenza

(a) *Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Policlinico Universitario, Messina*

(b) *Università degli Studi, Torino*

(c) *Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. Dal 1° novembre 2007 la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha istituito un Centro di Informazione sul Farmaco, al fine di divulgare una corretta informazione sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci. Il Centro, grazie alla collaborazione di giovani iscritti, distribuiti sull'intero territorio nazionale, pubblica con cadenza quindicinale la rubrica "SIF-Farmaci in evidenza".

Metodi. La rubrica "SIF-Farmaci in evidenza" fornisce una selezione della letteratura scientifica di agevole fruizione in materia di farmaci con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in Italia o che comunque siano stati approvati da parte dell'EMEA. A partire dal n. 15 del 1° giugno 2008, la *newsletter* prevede anche l'inserimento una volta al mese di contenuti sui dispositivi medici, grazie alla consulenza nella scelta degli articoli della Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. La metodologia di lavoro specifica comporta quattro fasi principali: 1) selezione degli articoli da parte dei singoli redattori e validata dai coordinatori; 2) invio degli elaborati ai coordinatori che provvedono ad una prima correzione delle bozze; 3) validazione e richiesta di correzioni da parte dei supervisori; 4) assemblaggio della rubrica, validazione definitiva e realizzazione della *newsletter* per la pubblicazione *online* da parte dei coordinatori.

Risultati. Dal 1° novembre 2007 al 15 luglio 2009, sono stati pubblicati 40 numeri di "SIF-Farmaci in evidenza", cui hanno collaborato 37 redattori, 3 coordinatori, 2 supervisori, rispettando con costanza le date stabilite. La *short version* viene inviata a oltre 4.000 indirizzi *e-mail* con una tipologia di utenza che comprende operatori sanitari, Ministero della Salute/Istituto Superiore di Sanità/Agenzia Italiana del Farmaco/Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca, aziende farmaceutiche, organi di stampa e società scientifiche. Il numero di accessi alla versione completa presente sul sito SIF si attesta su una media di circa 1.500 nei 30 giorni successivi alla pubblicazione, con un *trend* di crescita.

Conclusioni. Con questa iniziativa la SIF intende porsi come voce autorevole nell'ambito di un'informazione indipendente sui farmaci.

POLITERAPIE NELL'ANZIANO

Marconi Bettina (a), Ferretti Alessandra (a), Cipriati Ivana (b), Miselli Mauro (c), Busani Corrado (d), Pellati Morena (e), Viaroli Mario (f), Chiari Corrado (g), Riccò Daniela (h)

(a) AUSL, Reggio Emilia

(b) Dipartimento Cure Primarie, Reggio Emilia

(c) SIDS delle FCR, Reggio Emilia

(d) Dipartimento Assistenza Farmaceutica, AUSL, Reggio Emilia

(e) Dipartimento Cure Primarie, Correggio, Reggio Emilia

(f) Distretto di Montecchio, Terni

(g) Distretto di Reggio Emilia, Reggio Emilia

(h) Direzione Sanitaria AUSL, Reggio Emilia

Introduzione. Due o più farmaci assunti contemporaneamente possono esercitare i loro effetti in modo indipendente o interagire. L'interazione può portare ad un potenziamento o a un antagonismo della risposta o alla comparsa di effetti inattesi. I pazienti anziani sono i maggiori utilizzatori di farmaci; ciò è dovuto alla presenza di polipatologie, molte delle quali croniche. Gli anziani presentano ridotte funzionalità epatica e renale che li predispone a un aumento del rischio di danni da farmaci. Per tali pazienti spesso il medico trova difficoltà nella scelta del farmaco e nel valutare combinazioni di farmaci appropriati perché molti farmaci non sono mai stati testati negli anziani e perché non esistono elenchi d'interazioni clinicamente rilevanti condivisi dalla comunità scientifica. Lo studio si propone di verificare la presenza delle possibili interazioni tra farmaci nelle terapie dei pazienti anziani nelle Strutture Residenziali dell'AUSL di Reggio Emilia in giorni/mese campione.

Metodi. Al fine di verificare la presenza di possibili interazioni è stata fatta una revisione della letteratura scientifica esistente per ottenere un documento da condividere con i Medici di Medicina Generale (MMG) sulle principali interazioni clinicamente rilevanti. La seconda parte dello studio prevede in giorni/campione (dall'1 al 15 luglio 2009) la rilevazione della terapia somministrata a tutti i pazienti ospiti. Saranno fotocopiati i fogli di terapia di tutti i pazienti delle strutture protette e successivamente randomizzati 600 pazienti. Sulla popolazione così ottenuta verranno analizzati i dati rilevati per verificare la presenza delle possibili interazioni tra farmaci sulla base della revisione delle interazioni clinicamente significative precedentemente redatta.

Risultati. Il documento è stato elaborato e condiviso con i MMG che operano sul territorio e nelle case protette e rappresenta il criterio che verrà utilizzato per la valutazione delle terapie somministrate ai pazienti randomizzati (ottobre 2009).

Conclusioni. Il documento prodotto è stato condiviso e inviato a tutti i MMG come strumento utile per la corretta prescrizione dei farmaci in pazienti anziani con politerapie. Terminata anche la seconda fase dello studio sulla base delle possibili interazioni rilevate verrà predisposto un piano di interventi volti a migliorare l'attenzione sulle interazioni clinicamente più importanti e a migliorare la prescrizione dei farmaci negli anziani.

FARMACI INTRAVITREALI E MALATTIE RETINICHE CRONICHE: IL PROFILO DI RISCHIO CLINICO PER LE CELLULE NEURONALI OCULARI

Midena Edoardo (a,b), Vujosevic Stela (b)

(a) *Clinica Oculistica, Università degli Studi, Padova*

(b) *Fondazione G.B. Bietti per l'Oftalmologia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma*

Introduzione. I farmaci a somministrazione intravitreale (anti-VEGF e altri) trovano indicazione nel trattamento di patologie retiniche croniche a diversa etiopatogenesi. È necessario individuare accurate metodologie non invasive atte ad accertare la neurotossicità di tali farmaci sulle cellule neuronali oculari.

Metodi. Mediante metodiche non invasive ad altissima tecnologia (*spectral domain optical coherence tomography* retinica e microscopia confocale corneale) sono stati studiati 250 occhi, normali o affetti da patologie retiniche croniche (degenerazione maculare legata all'età e retinopatia diabetica) che possono avvalersi del trattamento con farmaci a somministrazione intravitreale (anti VEGF e altri). Sia il plesso nervoso corneale sub-basale (quattro parametri) che i diversi strati retinici (cinque parametri) sono stati quantificati da almeno due esaminatori, in almeno due sessioni distinte.

Risultati. Sia la riproducibilità intra-operatore dei diversi parametri corneali (Immunocytochemistry - ICC: 0,96; 0,96; 0,93; 0,81) che quella inter-operatori (ICC: 0,94; 0,95; 0,87; 0,81) sono risultate ottime. Analoghi risultati si sono ottenuti per la quantificazione delle modificazioni degli strati neuronali retinici. I parametri del danno neuronale oculare risultano modificati sia dall'invecchiamento che dal singolo processo patologico.

Conclusioni. La perdita della funzione visiva e il danno neuronale corneale sono possibili e gravi effetti collaterali a lungo termine dei farmaci utilizzati nella terapia intravitreale (e non) di malattie croniche della retina. Le cellule neuronali oculari, che possono essere individuate ed esattamente quantificate *in vivo*, con metodiche assolutamente non invasive, costituiscono un *target* di tossicità che deve essere adeguatamente e sistematicamente studiato.

ANALISI DELLE ADR DA VACCINAZIONE ANTI HPV IN SICILIA

Minore Claudia (a), Cutroneo Paola (b), Castorina Antonio (c)

(a) *Centro Consulenza ed Informazione sulle Sospette Reazioni Avverse da Vaccini, Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Palermo*

(b) *Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina*

(c) *Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Palermo*

Introduzione. Nel 2008 è stata avviata in Italia la campagna vaccinale contro il papilloma virus (*Human Papilloma Virus - HPV*) con offerta attiva e gratuita della vaccinazione alla coorte di ragazze sino al dodicesimo anno di età. In Italia sono attualmente disponibili due diversi vaccini anti HPV, Gardasil e Cervarix. Per tutti i vaccini, ed anche per quello anti HPV, la sorveglianza delle reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction - ADR*) è basilare per la valutazione dei programmi vaccinali. Tale monitoraggio attivo è tra i temi previsti nell'Accordo della Conferenza Stato Regioni sui progetti di farmacovigilanza condotti dalle Regioni con il finanziamento dell'AIFA.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di ADR pervenute al Centro Consulenza ed Informazione sulle sospette reazioni avverse da vaccini della Regione Sicilia nel periodo maggio 2008-luglio 2009 in seguito a vaccinazione con Gardasil, attivo sui ceppi 16, 18, 6 e 11 dell'HPV.

Risultati. Le segnalazioni spontanee pervenute dalle 9 ASL Siciliane ed inserite nel data base ministeriale sono state 16. In particolare sono stati segnalati:

- 6 casi di eruzione cutanea e/o prurito generalizzato;
- 2 di iperpiressia;
- 4 di perdita di coscienza ed ipotensione;
- 2 di nausea e vomito;
- 1 di reazione locale;
- 1 di dispnea.

Altri eventi segnalati insieme alle ADR sopradette sono state la cefalea e le ecchimosi manifestatesi rispettivamente in 3 e 2 pazienti. In un solo caso è stato necessario ricorrere all'ospedalizzazione. Le ADR si sono manifestate in 8 casi alla prima dose, in 3 alla seconda, in 4 alla terza; in una scheda non era indicato il numero di somministrazione. Nella fase *post-marketing* sono state osservate ADR non riportate in scheda tecnica, quali nausea, vomito, cefalea, capogiri e sincopi.

Conclusioni. Nel caso specifico della vaccinazione anti HPV, considerando la novità del vaccino e la limitata esperienza *post-marketing* rispetto a vaccini utilizzati da decenni, è ancora più importante acquisire informazioni su eventuali ADR osservate. Grazie alle segnalazioni *post-marketing* negli Stati Uniti, la scheda tecnica del Gardasil è stata recentemente aggiornata per includere avvertenze riguardo sincopi vaso-vagali che possono presentarsi dopo la somministrazione del vaccino.

P ANALISI POST-MARKETING DELLE ADR DA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Minore Claudia (a), Cutroneo Paola (b), Castorina Antonio (c)

(a) *Centro Consulenza ed Informazione sulle Sospette Reazioni Avverse da Vaccini, Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Palermo*

(b) *Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina*

(c) *Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Messina*

Introduzione. I vaccini in commercio possono essere costituiti da:

- una forma attenuata di virus (rosolia, morbillo, varicella) o batteri (BCG);
- una preparazione inattivata di virus (influenza) o batteri;
- estratti di tossine o tossine inattivate prodotte da un microrganismo (tetano);
- vescicole ottenute dalla combinazione degli antigeni virali più immunogeni con fosfolipidi (vaccini virosomali).

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction - ADR*) pervenute al Centro Consulenza ed Informazione sulle sospette reazioni avverse da vaccini della Regione Sicilia dall'inizio del progetto di farmacovigilanza nella Regione Sicilia (2003).

Risultati. Nella prevenzione antinfluenzale si è notato un uso sempre maggiore dei vaccini virosomali. Essi sono costituiti da liposomi che, nel loro doppio strato lipidico, incorporano gli antigeni virali (emoagglutinine e neuramidasi per l'influenza): in questo modo gli antigeni vengono recepiti dal sistema immunogeno in modo più naturale rispetto a quelli adsorbiti con adiuvanti. Dai dati riportati in letteratura è stato dimostrato che questo vaccino è in grado di stimolare in soggetti immunodepressi, come gli anziani, la risposta anticorpale non solo di tipo umorale ma anche di tipo cellulo-mediata, nonostante la sensibile riduzione di efficienza di questo tipo di immunità nei soggetti di età avanzata. Sono pervenute 34 segnalazioni di ADR da vaccini antinfluenzali: 2 da Vaxigrip®, 21 da Inflexal V®, 4 da Fluarix®, 3 da Fluad®, 2 da Adiugrip®, 2 da Agrippal®. Le segnalazioni riguardanti ADR gravi sono state 7: tra queste 2 casi di sindrome di Guillan-Barré ed 1 episodio di blocco atrio-ventricolare. Dall'esame delle segnalazioni si evince che sotto il profilo della tollerabilità i vaccini virosomali risultano avere una incidenza di reazioni avverse trascurabile: infatti le ADR che si manifestano con maggiore frequenza sono state quelle locali (arrossamento, gonfiore, dolore, ecchimosi, indurimento) e quelle sistemiche (febbre, malessere, brividi, stanchezza, cefalea, sudorazione, mialgia, artralgia). Molto più raramente sono state segnalate reazioni allergiche (prurito agli arti, orticaria, angioedema, asma) in persone con ipersensibilità pregressa alle proteine dell'uovo o ad altri componenti del vaccino classico preparato su uova embrionate.

Conclusioni. Da quanto detto risulta che il vaccino virosomale presenta vantaggi non soltanto sanitari ma anche economici per l'ottima copertura anticorpale e il buon profilo di tollerabilità dimostrati.

SEGNALAZIONI DI ADR A VACCINI: DATI DELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA RELATIVI ALLA REGIONE SICILIA

Minore Claudia (a), Cutroneo Paola (b), Castorina Antonio (c)

(a) *Centro Consulenza ed Informazione sulle Sospette Reazioni Avverse da Vaccini, Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Palermo*

(b) *Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina*

(c) *Servizio Farmaceutico, Assessorato Sanità Sicilia, Messina*

Introduzione. La vaccinazione rappresenta il metodo più sicuro ed efficace per acquisire protezione da alcune gravi malattie. Se in una comunità un numero sufficientemente alto di individui risulta vaccinato, l'infezione non può diffondersi poiché risultano indirettamente protetti anche i soggetti non vaccinati per specifiche controindicazioni: diminuendo il numero potenziale di persone che si ammalano si riduce anche il rischio di contagio.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni di ADR pervenute al Centro Consulenza ed Informazione sulle sospette reazioni avverse da vaccini della Regione Sicilia nel periodo maggio 2008 - luglio 2009. Per ogni segnalazione è stata controllata la scheda ed è stato elaborato un *feedback* per il segnalatore, riportando dati di letteratura. È stata anche valutata l'eventuale correlazione causale tra la vaccinazione e l'evento avverso, in funzione sia dei dati della scheda di segnalazione (relazione temporale) che di quelli reperiti in letteratura, applicando l'algoritmo OMS per i vaccini.

Risultati. Le segnalazioni pervenute dalle 9 ASL siciliane inserite nel data base ministeriale sono state 224. La maggior parte sono state compilate dai medici vaccinatori degli Uffici di Igiene Pubblica. Per ogni scheda di segnalazione si è controllato se la compilazione fosse completa di tutti i dati richiesti. Dall'esame delle tabelle si evince che:

- le segnalazioni, da un punto di vista numerico, riguardano per la maggior parte ADR da vaccinazione esavalente (Infanrix Hexa e Prevenar);
- la maggioranza delle reazioni sono lievi sistemiche. In genere si tratta di rialzi termici o *rash* cutanei che si risolvono in pochi giorni dalla comparsa, anche senza alcun intervento terapeutico. Questi effetti sono attesi in quanto descritti nella scheda del prodotto;
- si registra un numero esiguo di reazioni gravi sistemiche ed un aumento di casi di sindrome vaso-vagale secondaria al dolore prodotto dall'iniezione, soprattutto negli adolescenti.

Conclusioni. Con l'entrata in vigore del nuovo decreto legislativo sulla farmacovigilanza (D.Lvo 95/2003) viene data attenzione particolare alle ADR da vaccini: secondo la nuova normativa gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi evento, grave o lieve, atteso ed inatteso, che si sospetti correlabile alla vaccinazione.

P COMUNICAZIONE SULL'USO DEI MEDICINALI NELLA SOCIETÀ MULTIETNICA

Modena Tiziana, Conti Bice, Genta Ida, Ricciardi Maria Vittoria, Cimarelli Giorgio
Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università degli Studi, Pavia

Introduzione. L'uso dei medicinali, per quanto descritto dal foglio illustrativo e richiamato dalle istruzioni impartite dal medico e dal farmacista, spesso non è di facile comprensione. In particolare gli stranieri, in continuo aumento in Italia, possono incontrare grandi difficoltà nell'uso dei farmaci, sia per problemi linguistici, sia per una scarsa dimestichezza con forme farmaceutiche mai utilizzate nel loro Paese. La comunicazione con stranieri che non parlano la nostra lingua è problematica per tutti gli operatori sanitari, in particolare negli ambulatori medici e nelle farmacie dove, allo stato attuale, vi è carenza di strumenti efficaci e di semplice impiego per fornire al paziente straniero le istruzioni pratiche sull'uso dei medicinali.

Metodi. Per far fronte alla necessità di fornire informazioni pratiche sull'uso dei medicinali prescritti o dispensati è stato preparato il sito web www.traduttorefarmaceutico.it. Grazie a questo sistema, l'operatore sanitario ha a disposizione un numero cospicuo di termini appartenenti al settore medico-farmaceutico, tradotti in arabo, albanese, inglese, tedesco, francese, spagnolo, portoghese, cinese, russo, romeno. Una volta entrati nel programma, è sufficiente digitare il nome del medicinale, selezionare la lingua desiderata e infine scegliere dai 6 menù a discesa (forme farmaceutiche, vie di somministrazione, modalità di utilizzo, indicazioni terapeutiche, avvertenze) le voci di interesse. Alcuni termini, inoltre, sono accompagnati da un pittogramma che ne semplifica ulteriormente la comprensione. Le voci selezionate vengono raggruppate in un *file* (PDF) in cui è riportata la dicitura in italiano affiancata dalla traduzione nella lingua prescelta. Il *file* può essere stampato estemporaneamente e consegnato al paziente.

Risultati. Per verificare l'utilità del sistema è stata condotta la sperimentazione del traduttore farmaceutico per un mese in 50 farmacie territoriali del Nord Italia abilitate ciascuna con la propria chiave d'accesso al sito. I risultati presentati riguardano i dati statistici sull'impiego del traduttore da parte delle farmacie: numero di collegamenti al sito, lingue selezionate, nonché note e commenti degli utilizzatori sulla reale fruibilità del sistema.

Conclusioni. Il traduttore farmaceutico *online* è risultato uno strumento pratico ed immediato che l'operatore sanitario può utilizzare per prevenire errori nell'uso dei medicinali dovuti alla difficoltà di comprendere la lingua italiana o di ricordare le istruzioni impartite dal sanitario. In un'ottica di ampio respiro questo semplice strumento può contribuire all'integrazione delle persone straniere in Italia.

P MEDICINALI ELIMINATI E SCADUTI COME FONTE DI DATI SULL'UTILIZZO DEI FARMACI DA PARTE DELLA POPOLAZIONE

Modena Tiziana, Conti Bice, Genta Ida, Zambaiti Veronica
Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università degli Studi, Pavia

Introduzione. Di fronte al crescente allarme per il continuo aumento del consumo di medicinali, risulta importante analizzare il fenomeno dello spreco dei farmaci inutilizzati o scaduti. Le indagini su questo tema, condotte prevalentemente da associazioni di consumatori, sono principalmente mirate a quantificare il valore economico dello spreco. Con il nostro lavoro si siamo proposti di analizzare in termini qualitativi e quantitativi le confezioni di medicinali depositate nei bidoni per la raccolta dei medicinali in una comunità di 3.300 abitanti sita in una località separata dai Paesi circostanti e lontana dalle principali vie di comunicazione, scelta come campione.

Metodi. I medicinali raccolti sono stati analizzati in base a categoria terapeutica, forma farmaceutica, classificazione SSN, modalità di acquisto, condizione del medicinale gettato, percentuale di farmaco inutilizzato, valore economico relativo alla quantità di farmaci inutilizzati.

Risultati. Complessivamente sono state raccolte ed esaminate 717 confezioni di medicinali in base ai criteri indicati. Dalla suddivisione per categoria terapeutica di secondo livello, le prime 10 classi di medicinali più eliminati, espressi in percentuale rispetto al numero totale delle confezioni sono: antibatterici per uso sistemico (J01-8,6%); Analgesici (N02-7,8%); farmaci antinfiammatori ed antireumatici (M01-7,1%); antispastici, procinetici ed anticolinergici (A03-6,7%); antiasmatici (R03-5,4%); preparati per la tosse e malattie da raffreddamento (R05-5,4%); sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (C09-4,3%); antiacidi, antimeteorici ed antiulcera peptica (A02-4%); farmaci per uso topico per dolori articolari e muscolari (M02-3,8%); corticosteroidi, preparati dermatologici (D07-3,6%). Il valore della spesa relativa alla quantità di medicinale rimasta inutilizzata all'interno della confezione al momento dell'eliminazione è stato calcolato in 5.867,32 euro, al quale ammontare contribuiscono per il 62% medicinali di fascia A, il 9% medicinali di fascia H e il restante 29% medicinali a totale carico del cittadino. Se rapportiamo questo dato alla popolazione nazionale possiamo valutare la spesa in medicinali sprecati pari a 674.569.684 di euro.

Conclusioni. Nel caso dei medicinali senza obbligo di ricetta medica l'andamento degli sprechi segue quello dei consumi, si discosta invece maggiormente per quanto riguarda gli OTC, ed è totalmente differente per i medicinali soggetti a prescrizione (Classe A-SSN e C).

P ASPETTI FARMACOECONOMICI NELL'UTILIZZO DI IPOGLICEMIZZANTI DI ULTIMA GENERAZIONE NELLA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Piro Brunella (a), Grassia Armando (b), David Laura (a), Fresta Massimo (c)

(a) *Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, Cosenza*

(b) *Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia, Ospedaliera Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. Il paziente diabetico costa mediamente al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) € 2.589/anno per i soli costi diretti, quelli per i farmaci aumentano costantemente anche per l'introduzione di nuove molecole. Nel 2008 sono stati introdotti gli incretino-mimetici e gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4, il cui uso è subordinato a monitoraggio AIFA per verificarne l'impatto e la sostenibilità economica. Obiettivi dell'analisi sono quelli di valutare:

- popolazione esposta agli ipoglicemizzanti escluse insuline;
- prevalenza d'uso dei nuovi farmaci rispetto agli esistenti;
- monitorare costi della terapia ipoglicemizzante e impatto dei nuovi trattamenti.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni territoriali dell'Azienda Sanitaria di Cosenza (313.500 abitanti) del 2007-2008 utilizzando il database delle ricette spedite dalle 107 farmacie, estrapolando ed analizzando in excel quelle dell'ATC A10B. Sono stati revisionati ed analizzati Piani Terapeutici (PT) relativi a exenatide, sitagliptin e vildagliptin, confrontandoli con le prescrizioni.

Risultati. Dei 34.563 pazienti (45,4% uomini - 48,2% donne), l'11,0% usa ipoglicemizzanti. Il 40,3% dei pazienti è compreso tra 61 e 75 anni. L'incremento prescrittivo nel biennio è dell'11,5%. Le associazioni rappresentano il 49,6% del totale delle prescrizioni di ipoglicemizzanti orali nel 2007 e il 45,6% nel 2008. Metformina rappresenta il 24,9% nel 2007, il 29,7% nel 2008. Tiazolidioni passano dal 2,1% al 2,6% nel 2008. Repaglinide dal 3,89% al 4,08%. Dei nuovi farmaci, sitagliptin presenta 428 prescrizioni, vildagliptin 353, exenatide 443. La spesa totale SSN per ipoglicemizzanti orali è incrementata del 36,6% nel 2008. Nonostante il recente ingresso, exenatide rappresenta nel 2008 il 7,49% della spesa totale per ipoglicemizzanti orali, i glitazoni il 17,3%. L'associazione metformina-glitazoni è incrementata dal 2007 al 2008 del 160,7%. Dei 119 PT pervenuti (52 pazienti) 85 riguardano exenatide, 28 sitagliptin, 6 vildagliptin. Solo 13 pazienti presentano trattamento superiore a 3 PT.

Conclusioni. Si nota un incremento nell'uso degli ipoglicemizzanti orali di circa il 10%, maggiormente usati sono le associazioni e la metformina, e la spesa risulta in aumento costante specie per i farmaci di più recente commercializzazione. Analizzando i PT delle nuove molecole non risultano pazienti con trattamento interrotto o con farmaco cambiato. Si osserva inoltre, l'uso dei nuovi farmaci solo in ambito ospedaliero, mentre gli specialisti ambulatoriali manifestano maggior titubanza per problemi organizzativi.

FARMACOUTILIZZAZIONE E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE STATINE

Piro Brunella (a), Garreffa Maria Roberta (b), Musacchio Daria (b), Fresta Massimo (c)

(a) *Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, Cosenza*

(b) *Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. Studi osservazionali e *trials* clinici hanno dimostrato correlazione tra livelli di c-LDL ed eventi cardiovascolari. La riduzione dei livelli c-LDL (≤ 70 mg/dl) riduce il rischio cardiovascolare in soggetti ad elevato rischio. È stato analizzato l'utilizzo degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi per:

- monitorare molecole maggiormente utilizzate;
- valutare l'appropriatezza d'uso di tali farmaci;
- monitorare i costi della terapia con statine e verificarne l'incidenza sulla spesa farmaceutica totale.

Metodi. Nel territorio dell'Azienda Sanitaria di Cosenza (313.500 abitanti) sono state analizzate le prescrizioni degli anni 2004-2008, utilizzando il database delle ricette spedite dalle 107 farmacie presenti. Dall'elaborazione in excel sono stati estrapolati dati relativi agli ATC C10AA e C10BA, erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale con Nota AIFA 13.

Risultati. Nel periodo considerato sono risultati in trattamento un totale di 113.436 pazienti (45,2% donne - 40,6% uomini). I pazienti che utilizzano farmaci ipocolesterolemizzanti (ATC C10AA e C10BA) aumentano significativamente dai 50 anni in su, con picco nella fascia tra 70 e 74 anni, nella quale le donne rappresentano l'8,4%, gli uomini il 6,6%. Le molecole più utilizzate sono atorvastatina (31,2% dei pazienti), simvastatina (24,3%), pravastatina (23,2%). Nel periodo sono utilizzate 74,20 DDD/1.000 abitanti/die di atorvastatina, 41,15 di simvastatina, 23,76 di pravastatina, 17,80 di rosuvastatina, 15,43 di fluvastatina e solo 1,46 di lovastatina. L'associazione simvastatina/ezetimibe è aumentata notevolmente dal 2005 al 2008. L'incidenza maggiore sulla spesa totale per statine riguarda l'atorvastatina con il 43,1% sul totale per l'intera classe. L'incremento percentuale della spesa sostenuta per questi farmaci nell'ultimo biennio è risultato maggiore rispetto all'aumento della spesa totale affrontata nel quinquennio 2004-2008 dall'Azienda Sanitaria di Cosenza.

Conclusioni. Nel territorio dell'Azienda Sanitaria di Cosenza dal 2004-2008 si è verificato un significativo incremento dell'uso di statine e della loro associazione con ezetimibe, ed un corrispondente incremento di appropriatezza dell'uso rispetto alla *compliance*. Questo indica una presa di coscienza riguardo all'importanza di investire in prevenzione, essendo il trattamento ipocolesterolemizzante considerato una delle strategie per evitare l'insorgenza di malattie cardiovascolari.

P MEZZI DI CONTRASTO CONTENENTI GADOLINIO E FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA: L'AZIONE REGOLATORIA DELL'AIFA

Renda Francesca, Tartaglia Lorian, Pagano Immacolata, Casini Maria Luisa, Macchiarulo Carmela, Santuccio Carmela, Cupani Cinzia, Porcelli Paolo, Venegoni Mauro, Ferrazin Fernanda

Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) è una patologia sistemica descritta solo di recente che insorge in pazienti con grave disfunzione renale. È caratterizzata da un interessamento fibrotico della pelle che progressivamente coinvolge altri organi. L'eziologia non è ancora stata chiarita. Alcuni pazienti riportano un graduale miglioramento sintomatico nel tempo, ma al momento non sono emersi casi di guarigione spontanea nonostante i numerosi approcci terapeutici. Alcuni pazienti con NSF (<5%) mostrano un decorso della malattia estremamente rapido e fulminante, che può esitare in decesso. Studi recenti hanno correlato lo sviluppo di NSF all'esposizione a Mezzi di Contrasto (MdC) contenenti gadolinio utilizzati nelle indagini di *imaging* a risonanza magnetica. Il meccanismo patogenetico che lega l'insorgenza di questa patologia all'esposizione al gadolinio non è stato ancora identificato. In seguito a ciò, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), insieme con il *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMA ha controindicato l'uso dei MdC contenenti gadodiamide e acido gadopentetico nei pazienti con grave disfunzione renale (GFR <30ml/min/1,73m²). Inoltre, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti gli altri medicinali contenenti gadolinio, è stata inserita un'avvertenza sull'uso in questo gruppo di pazienti. L'informazione ai prescrittori per un uso più appropriato di questi farmaci è stata effettuata tramite la distribuzione di una Nota Informativa Importante. Scopo della nostra indagine è stato quello di verificare l'impatto dell'azione regolatoria dell'AIFA sul consumo dei MdC per risonanza magnetica contenenti gadolinio.

Metodi. Sono stati analizzati i dati di consumo inseriti nella banca dati SIRIO relativi ai mezzi di contrasto a base di gadodiamide e acido gadopentetico. In particolare, sono stati confrontati due periodi di tempo, ovvero i 18 mesi precedenti l'implementazione dell'azione regolatoria dell'AIFA e i 18 mesi seguenti. Nell'analisi sono stati considerati in particolare i due mezzi di contrasto per i quali l'azione regolatoria è stata più restrittiva, cioè quelli contenenti gadodiamide e acido gadopentetico.

Risultati. L'analisi dei dati registrati nella banca dati SIRIO ha mostrato una diminuzione del consumo di gadodiamide, tra i due periodi considerati, del 16,2%, mentre quella relativa all'acido gadopentetico è stata del 32,4%.

Conclusioni. Dall'analisi dei dati di consumo dei medicinali contenenti gadodiamide e acido gadopentetico emerge un impatto rilevante dell'azione regolatoria dell'AIFA sull'uso di questi MdC.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PROVINCIA DI PRATO PER L'ANNO 2008

Rimoli Francesco Antonio, Pittorru Mario, Toccafondi Sara, Rossi Cristian, Ceccarelli Cristina, Perruccio Pierluigi, Viligiardi Lia, Marigliano Anna Lucia, Peruzzi Ginetta, Bonuccelli Marina, Puliti Maristella, Renzi Silvia, Zingarini Isabella, Anichini Alberto
Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato

Introduzione. Il sistema di segnalazione spontaneo delle reazioni avverse da farmaci così come strutturato, prevede l'inserimento delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa all'interno della Banca Dati Ministeriale. L'inserimento della scheda di ADR è subordinato al controllo della congruità dei dati.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di ADR della provincia di Prato dal primo gennaio al trentuno dicembre 2008. Da ogni scheda di segnalazione spontanea sono stati raccolti i dati seguenti: codice segnalazione, data della sospetta ADR, età, sesso, gravità, esito, specialità medicinale, segnalatore ed eventuale *follow-up*. A partire da gennaio 2006, per ogni singola segnalazione è stato elaborato un *feedback* per il segnalatore.

Risultati. Nella provincia di Prato è presente soltanto l'Azienda Sanitaria Locale 4 con un unico presidio ospedaliero. Il personale medico del presidio ospedaliero è di circa 500 unità mentre i Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di Libera Scelta sono costituiti da 243 unità. Le segnalazioni spontanee di sospette ADR pervenute e inserite nel data base ministeriale sono state 150. Il tasso di segnalazione risulta di 62 segnalazioni ogni 100 mila abitanti (53% uomini), il *Gold Standard* dell'OMS (30/100.000) è stato ampiamente superato, ricordando che la media nazionale è stata di 19,3 segnalazioni ogni 100.000 abitanti e quella regionale (Toscana) di 41 segnalazioni ogni 100.000 abitanti sempre riferiti all'anno 2008. La percentuale delle segnalazioni gravi è del 26% (Toscana 23%), dato assai vicino a quello stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (30%). Le segnalazioni sono pervenute per il 38% dai MMG, il 26% dai medici ospedalieri e, per il restante 36%, di farmacisti sensibili al problema della farmacovigilanza. Ricordiamo che sono pervenute segnalazioni anche riguardanti prodotti fitoterapici ed erboristici debitamente inviate all'Istituto Superiore di Sanità.

Conclusioni. La collaborazione attiva e costante tra segnalatori e farmacisti responsabili della Farmacovigilanza permette di sensibilizzare gli operatori sanitari verso una reale cultura della farmacovigilanza, intesa come completamento della professione: medici e farmacisti, opportunamente informati e motivati dimostrano attenzione e interesse verso un problema fino a poco tempo fa sottovalutato.

P FITOVIGILANZA NELLA ASL 4 PRATO NELL'ANNO 2006/2008

Rimoli Francesco Antonio, Pittorru Mario, Toccafondi Sara, Rossi Cristian, Ceccarelli Cristina, Perruccio Pierluigi, Viligiardi Lia, Marigliano Anna Lucia, Peruzzi Ginetta, Bonuccelli Marina, Puliti Maristella, Renzi Silvia, Zingarini Isabella, Anichini Alberto
Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato

Introduzione. In Italia come a livello mondiale vi è una notevole diffusione dell'utilizzo di prodotti a base di piante officinali e di integratori alimentari, prodotti che se anche di origine naturale non sono da ritenersi innocui.

Metodi. Le segnalazioni riguardanti prodotti a base di piante officinali sono state raccolte su una apposita scheda redatta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), e dopo aver analizzato la congruità dei dati e ringraziato il segnalatore, sono state inviate all'ISS aderendo al progetto sulle "Terapie non Convenzionali" coordinato dallo stesso ISS in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Risultati. Le segnalazioni pervenute ci sono state 18, di cui 12 segnalate da farmacisti e 6 da medici. Le sospette ADR riguardano patologie dermatologiche, soprattutto orticaria e prurito generalizzato, in un caso si è verificato porpora degli arti inferiori presumibilmente causata dall'interazione tra i componenti del prodotto fitoterapico ed il warfarin assunto dal paziente. In tutti i casi i pazienti si sono recati al pronto soccorso presso il quale è stata eseguita una terapia specifica: antistaminici e corticosteroidi per uso orale, in alcuni casi anche per endovena. 14 prodotti su 7 sono stati assunti per via orale, solo in un caso è stato usato un prodotto per uso esterno a base di oli essenziali, causando un'eruzione papulosa diffusa. Le ADR si sono risolte velocemente nell'85% dei casi, mentre le restanti ADR hanno richiesto tempi di risoluzione più lunghi. Da notare che il 90% sono di sesso femminile.

Conclusioni. L'utilizzo di prodotti a base di piante officinali non è esente da eventuali reazioni avverse spesso non percepite dagli utilizzatori e sottovalutate sia dai medici che dai farmacisti. Il prodotto a base di piante officinali anche se naturale non è detto che sia un prodotto innocuo. L'utilizzo di tali prodotti in gravidanza, in allattamento dovrebbero essere evitati per la mancanza di studi scientifici relativi a possibili danni sul feto o reazioni avverse nel lattante.

REAZIONI AVVERSE DA ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO SEGNALATE NELL'ASL 4 PRATO - ANNO 2006/08

Rimoli Francesco Antonio, Ceccarelli Cristina, Toccafondi Sara, Rossi Cristian, Perruccio Pierluigi, Marigliano Anna Lucia, Pittorru Mario, Renzi Silvia, Puliti Maristella, Peruzzi Ginetta, Viligiardi Lia, Zingarini Isabella, Bonuccelli Marina, Anichini Alberto

Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato

Introduzione. La Regione Toscana ha istituito nell'anno 2006 un Centro regionale di Farmacovigilanza (DRT n. 1180/05 e 968/06); il Centro è articolato in tre livelli in stretta collaborazione con le Aziende Sanitarie Regionali e l'Università (Firenze, Pisa e Siena).

Metodi. L'analisi dei dati è stata eseguita in base alle schede ADR pervenute all'unità di Farmacovigilanza della ASL 4: dopo avere controllato la congruità dei dati, le schede sono state registrate nel *database* della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Particolare attenzione è stata dedicata alle ADR da antimicrobici per uso sistemico: il consumo di tali farmaci a livello nazionale è di 25 DDD/1.000 abitanti/*die*, ossia il 2,7% sul consumo totale di medicinali, mentre la spesa risulta l'8% sul totale erogato per i farmaci di classe A-SSN, dati riferiti all'anno 2008. Utilizzando le *query* presenti nel *database* è stato possibile estrapolare i risultati.

Risultati. Nell'analisi per tipologia di farmaci, le ADR riguardanti antimicrobici nel periodo considerato sono state 45, di cui il 52% considerate gravi, poiché hanno richiesto e/o prolungato l'ospedalizzazione. Il 98% dei casi si è risolto completamente, nel 2% dei casi il dato non è disponibile. Se utilizziamo la classificazione *Adverse Reaction Terminology* (ART) il 56% delle ADR riguardano patologie dermatologiche, dato riscontrabile sia a livello regionale che nazionale. Il 68% delle sospette ADR sono causate da antibatterici betalattamici - penicilline (ATC: J01C) seguiti dalle cefalosporine ed chinolonici. Questa la fonte delle segnalazioni: per il 72% farmacisti e per il restante 28%, Medici di Medicina Generale e specialisti ospedalieri.

Conclusioni. La collaborazione attiva e costante tra segnalatori e farmacisti responsabili della Farmacovigilanza permette di sensibilizzare gli operatori sanitari verso una reale cultura della Farmacovigilanza, intesa come completamento della professione: medici e farmacisti, opportunamente informati e motivati dimostrano attenzione e interesse verso un problema fino a poco tempo fa sottovalutato.

P FARMACOVIGILANZA IN MEDICINA GENERALE NELLA ASL 4 PRATO

Ruggeri Mauro (a), Giovannoni Stefano (a), Santini Andrea (a), Polenzani Loretta (b), Rimoli Francesco Antonio (c), Ceccarelli Cristina (c), Toccafondi Sara (c), Rossi Cristian (c), Puliti Maristella (c), Marigliano Anna Lucia (c), Pittorru Mario (c), Perruccio Pierluigi (c), Renzi Silvia (c), Bonuccelli Marina (c), Anichini Alberto (c)

(a) *Società Italiana di Medicina Generale, Prato*

(b) *ASL 4, Prato*

(c) *Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato*

Introduzione. Il Medico di Medicina Generale (MMG), nel corso della propria attività professionale, si può imbattere nella gestione di problematiche sanitarie riguardanti sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reaction - ADR*). Le motivazioni che causano le ADR sono da ricercarsi prevalentemente nella fase di vita *pre-marketing* del farmaco. Gli studi clinici sono per loro natura di breve durata, coinvolgono pochi soggetti e sono carenti per alcune categorie: poche donne, anziani e pazienti con comorbidità e pluriprescrizioni.

Metodi. Nel febbraio 2007 si è tenuto a Prato un corso di formazione in due edizioni, rivolto ai MMG dal titolo "Farmacovigilanza Esperienze a Confronto": successivamente al corso gli animatori di formazione della ASL 4, la sezione SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) di Prato ed il Servizio Farmaceutico dell'ASL 4, hanno collaborato per mantenere vivo il problema della farmacovigilanza e sensibilizzare i medici su problematiche inerenti la patologia iatrogena, e ricordare l'*iter* che segue la scheda di segnalazione all'interno del Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana.

Risultati. La proficua realizzazione del corso e la continua collaborazione ha influito notevolmente sull'incremento delle segnalazioni da parte dei medici di medicina generale: le schede pervenute al Servizio Farmaceutico della ASL 4 di Prato nel 2008 sono state 40. Il 20% delle segnalazioni riguardano eventi avversi con esito grave, il 65% dei farmaci segnalati fanno parte della lista a monitoraggio intensivo. È di grande interesse ricordare che le schede possiedono al 90% un alto grado di documentazione.

Conclusioni. L'analisi dei dati mette in risalto come l'educazione continua e l'iniziativa formativa svoltasi, accompagnate da una corretta sensibilizzazione degli MMG alla rilevazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, hanno determinato una crescente sensibilità verso la segnalazione spontanea. Il MMG è il professionista che prende in carico totalmente il paziente e viene a conoscenza per primo di effetti indesiderati dei farmaci assunti.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI EPOETINE NELLA ASL RMC

Salotti Rita (a), Gallucci Giovanna (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Vigilanza Farmaceutica e Territoriale, ASL RMC, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Introduzione. Ad oggi sono in commercio diverse epoetine (epoetina-alfa, epoetina-beta, darbepoetina, metossipolietilenglicole-epoetina-beta), che vengono prescritte in ambito nefrologico (pazienti con insufficienza renale cronica e dializzati), oncologico (trattamento dell'anemia da chemioterapia) e anche ai sensi della Legge 648/96. Di recente, a seguito della scadenza del brevetto di epoetina alfa, sono stati commercializzati diversi medicinali biosimilari di questa e quindi appare razionale valutare il possibile impatto economico della loro introduzione in terapia.

Metodi. Sono state confrontate le indicazioni delle epoetine in commercio. Sono stati analizzati i dati di spesa e consumo di epoetine nell'ASL RMC (gennaio-marzo 2009).

Risultati. Le epoetine a livello territoriale vengono erogate nei seguenti ambiti: Case di cura (pazienti dializzati); PHT (Prontuario Continuità Ospedale-Territorio); Legge 648/96 (pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna, sindromi mielodisplastiche, anemia refrattaria con/senza sideroblasti, ecc.). La spesa totale gennaio-marzo 2009 per le epoetine è stata di € 899.851,60, di cui: Case di cura (€ 146.897, 16%); PHT (€ 528.474, 59%); Legge 648/96 (€ 224.479, 25%). Il consumo totale (unità) del periodo gennaio-marzo 2009 è stato di 9.066 unità, di cui: Case di cura (3.624, 40%); PHT (4.421, 49%); Legge 648/96 (1.021, 11%).

A livello di spesa per principio attivo:

- Epo alfa: Case di cura: € 52.939 (36%); PHT: € 190.497 (36%); Legge 648/96: € 171.634 (76%);
- Epo beta: Case di cura: € 52.505 (36%); PHT: € 95.306 (18%); Legge 648/96: € 49.149 (22%);
- Darbepoetina: Case di cura: € 41.452 (28%); PHT: € 242.670 (46%); Legge 648/96: € 3.696 (2%).

A livello di consumo (unità) per principio attivo:

- Epo alfa: Case di cura: 2.000 (55%); PHT: 2.205 (27%); Legge 648/96: 781 (76%);
- Epo beta: Case di cura: 1.097 (30%); PHT: 1.001 (23%); Legge 648/96: 212 (21%);
- Darbepoetina: Case di cura: 527 (15%); PHT: 2.205 (50%); Legge 648/96: 28 (3%).

Conclusioni. Epo-alfa è l'epoetina più prescritta in ambito territoriale, pertanto l'eventuale introduzione in terapia del suo biosimilare (a costo inferiore almeno del 15%) costituirebbe uno strumento di razionalizzazione della spesa con un risparmio annuo possibile a parità di consumi di circa € 250.000.

P FARMACI CON NOTA AIFA 79: INDICAZIONI TERAPEUTICHE, CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE ED ANALISI DEI DATI DI SPESA E DI CONSUMO NELLA ASL RMC E NEL LAZIO

Salotti Rita (a), Gallucci Giovanna (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Vigilanza Farmaceutica e Territoriale, ASL RMC, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Introduzione. La Nota AIFA 79 prevede la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale di principi attivi per le fratture ossee correlate all'osteoporosi. A fronte delle molteplici opzioni disponibili, appare razionale analizzare il profilo costo-efficacia dei vari principi attivi, evidenziando quelli che, a parità di efficacia e di indicazioni, presentano un costo inferiore.

Metodi. Sono state analizzate le schede tecniche dei principi attivi della Nota 79 ed è stato prodotto uno schema delle indicazioni. Sono state analizzate le posologie dei suddetti principi ed è stato prodotto un documento dei costi mensili di terapia. Sono stati analizzati i dati di spesa e consumo dei principi con Nota 79 (I semestre 2008) nella ASL RMC e nel Lazio.

Risultati. I principi attivi della Nota 79 sono alendronato, alendronato/colecalciferolo, ibandronato, risedronato, raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide, paratormone. Le principali novità dell'ultima versione della Nota 79 sono:

- riferimento a "soggetti" (anziché a uomini/donne) per tutte le indicazioni;
- rimborsabilità estesa ad alendronato/colecalciferolo, ranelato di stronzio, paratormone, ibandronato;
- inserimento del riferimento all'età (>50 anni) in più indicazioni;
- rimborsabilità in prevenzione primaria in caso di ridotta massa ossea in combinazione con fattori di rischio;
- valutazione della massa ossea con DXA o ultrasuoni presso strutture pubbliche/convenzionate;
- definizione più articolata delle condizioni di rimborsabilità di teriparatide;
- condizioni di rimborsabilità di teriparatide estese al paratormone.

Tra i principi della Nota 79, il risedronato ha il maggior numero di indicazioni rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale, seguito dall'alendronato. A livello di costo mensile di terapia, l'opzione meno costosa è alendronato 70 mg (equivalente) (€ 22), seguito da alendronato 70 mg (originator) (€ 23,58), alendronato 70/colecalciferolo 70 o 140 mcg (€ 25,31), risedronato 5 mg (€ 32), risedronato 35 mg (€ 36,34), risedronato 75 mg (€ 37,52), raloxifene 60 mg (€ 34,64), ibandronato 150 mg (€ 43,7), ranelato di stronzio (€ 50,96), paratormone (€ 500,47), teriparatide (€ 570,71). Dall'analisi dei costi mensili di terapia emerge che l'opzione più economica è alendronato 70 mg (€ 22), seguita da alendronato/colecalciferolo (€ 25,31), risedronato 5 mg (€ 32), raloxifene 60 mg (€ 34,64),

risedronato 35 mg (€ 36,34), risedronato 75 mg (€ 37,52), ibandronato 150 mg (€ 43,7), ranelato di stronzio (€ 50,96), paratormone (€ 500,47), teriparatide (€ 570,71).

Dati di spesa:

- ASL RMC: al primo posto figura risedronato, seguito da teriparatide e alendronato;
- Lazio: al primo posto figura il risedronato, seguito alendronato/colecalciferolo e ranelato di stronzio.

Dati di consumo:

- ASL RMC: al primo posto figura risedronato, seguito da alendronato e alendronato/colecalciferolo;
- Lazio: al primo posto figura risedronato, seguito alendronato e alendronato/colecalciferolo.

Conclusioni. A fronte di quanto riportato emerge che, laddove le indicazioni lo consentano, uno *switch* verso alendronato 70 mg appare appropriato dal punto di vista sia della razionalizzazione dei costi sia dell'efficacia (i bifosfonati costituiscono la terapia con maggiori prove di efficacia e alendronato ha il profilo di efficacia-sicurezza meglio delineato rispetto agli altri poiché in commercio da più tempo).

IMMUNOSOPPRESSORI PER USO TOPICO NEL TRATTAMENTO DELL'ECZEMA: ANALISI DEI DATI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DI TACROLIMUS E PIMECROLIMUS PER USO TOPICO

Salotti Rita (a), Gallucci Giovanna (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Vigilanza Farmaceutica e Territoriale, ASL RMC, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Introduzione. L'eczema è una patologia cutanea con eziopatogenesi su base allergica/immunologica. Tacrolimus e pimecrolimus sono immunosoppressori inibitori della calcineurina, approvati come seconda scelta nel trattamento topico dell'eczema moderato-grave negli adulti che non rispondono o intolleranti alle terapie convenzionali. A fronte del fatto che si tratta di principi attivi con potenziali effetti collaterali di entità non trascurabile (infezioni, neoplasie), appare razionale valutare attentamente il loro profilo di efficacia-sicurezza.

Metodi. Sono state analizzate le schede tecniche di tacrolimus e pimecrolimus per uso topico ed è stato prodotto un documento delle relative indicazioni e controindicazioni. Sono state analizzate le *Adverse Drug Reaction* (ADR) dei suddetti principi attivi riportate sul portale della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed è stato prodotto uno schema riepilogativo delle stesse.

Risultati. Tacrolimus è disponibile come unguento alle concentrazioni dello 0,1% e 0,03%, in confezioni da 10 g (fascia C) e da 30 g (fascia H). Pimecrolimus è disponibile come unguento alla concentrazione dello 0,1%, in confezioni da 10 g (fascia C) e da 30 g (fascia H). Entrambi devono essere prescritti da Centri Ospedalieri/Specialisti (ricetta ripetibile limitativa) e sono approvati come trattamento di seconda scelta dell'eczema moderato-grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o intolleranti alle terapie convenzionali (corticosteroidi). La formulazione allo 0,03% di tacrolimus è autorizzata anche per il trattamento dell'eczema moderato-grave nei bambini (>2 anni) che non hanno risposto alle terapie convenzionali. Dall'analisi dei dati di sicurezza riportati in scheda tecnica/letteratura è emerso che il più grave rischio associato a tacrolimus e pimecrolimus, correlato al loro effetto immunosoppressivo, è il potenziale sviluppo di infezioni cutanee o neoplasie (specialmente cutanee) durante un uso prolungato. Dalla RNF è emerso che per pimecrolimus sono presenti 8 ADR (nessuna grave), per tacrolimus sono presenti 12 ADR, di cui solo una "grave" (orticaria).

Conclusioni. In attesa di conoscere i risultati degli studi di sicurezza a lungo termine circa il rischio di sviluppo di neoplasie ancora in corso, alla luce dei benefici certi associati a questi farmaci quando utilizzati in modo appropriato nei pazienti non *responder* - intolleranti alla terapia standard ed alla luce dell'esiguo numero di ADR riportate nella RNF, il profilo di efficacia/sicurezza di tacrolimus e pimecrolimus per uso topico risulta favorevole.

P CARCINOMA PANCREATICO E TERAPIA PER L'INFERTILITÀ

Scotto Stefania
Medico di Medicina Generale, Milano

Una donna di 38 anni, di origine europea, nel sospetto di infertilità, esegue nel 2005 esami generali, ormonali e virali risultati nella norma. Nello stesso anno esegue isterosalpingografia, da cui risulta la presenza di tube convolute; il resto dell'apparato riproduttivo risultava nella norma anche ecograficamente. Il ginecologo decide quindi per una fecondazione assistita e successivamente da una inseminazione artificiale che però danno esito. Nel gennaio 2006 inizia terapia per anovulazione ad eziologia ignota con Gonasi (gonadotropina corionica) 1 fl da 5000UI e Puregon (follitropina beta) 1 fl da 50UI per 10 giorni al mese per 3 mesi. Nel febbraio 2006 inizia Esolut (progesterone) ovuli vaginali 200 mg 1 ovulo/*die* per 12 giorni al mese. Nel maggio 2006 viene sospesa come da programma la terapia per il rischio di iperstimolazione ovarica. Nel luglio 2006 la paziente si presenta in ambulatorio per dolori addominali diffusi trattati nell'immediato con antispastici. Dopo una settimana, comparsa di subittero ed esecuzione (05/08/2006) di ecografia addome con riscontro di fegato ampiamente sostituito da voluminose lesioni, la maggiore delle quali a destra di circa 7 cm ed inoltre testa del pancreas aumentata di volume. Successivamente al ricovero diagnosi di neoplasia neuroendocrina della papilla di Vater con metastasi epatiche ed esecuzione di intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia e confezionamento di digiunostomia nutrizionale. All'esame istologico: carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato con diffusi aspetti di invasione neurale, perineurale e vascolare che si estende al margine di resezione sulla lamina retroportale. Metastasi linfonodali massive di carcinoma neuroendocrino con estensione linfonodale diffusa in 6/10 linfonodi. Stadio: pT3N1M1. Esegue chemioterapia (1 ciclo CBDCA + VP16 sospeso per tossicità e 4 cicli CDDP + CPT11) con buona risposta sulle localizzazioni epatiche. Nel luglio 2007 ricovero per subocclusione intestinale, risoltasi con terapia medica. Durante il ricovero viene eseguita TAC torace-addome-pelvi che mostra una notevole progressione di malattia a livello epatico e linfonodale retroperitoneale (fegato totalmente sostituito da malattia neoplastica). Rinviata al domicilio, si assiste a progressivo scadimento delle condizioni generali con stato cachettico ed *exitus* in data 30/07/2007 (codice segnalazione 75915). In letteratura non vi è menzione di casi di tumori pancreatici correlati con la terapia ormonale sostitutiva per l'infertilità.

P STRATEGIA FARMACOLOGICA PER IL CONTROLLO DEL DOLORE NEUROPATICO NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Sichetti Daniela*, Di Biagio Katiuscia*, Romero Marilena*
Centro Studi SIFO, Conorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti

Introduzione. Il Dolore Neuropatico (DN) rappresenta uno dei sintomi più difficili da inquadrare sia in termini diagnostici che terapeutici. Non esistono linee-guida/raccomandazioni data anche la parzialità e debolezza delle evidenze disponibili e sono molto scarse le informazioni su come il DN viene trattato nella pratica clinica quotidiana. Avendo a disposizione i dati dello studio ECAD_O sulla gestione del dolore in ospedale, sono stati esaminati i pazienti con DN per valutare il tipo di trattamento impiegato ed il livello di controllo conseguito.

Metodi. Lo studio osservazionale multicentrico e multidisciplinare ECAD_O prevedeva l'identificazione in giorni-indice dei pazienti ospedalizzati in trattamento antalgico. Per questo lavoro sono stati identificati i pazienti con DN ed esaminati in termini di caratteristiche clinico-epidemiologiche e trattamento ricevuto. Il livello di controllo del sintomo è stato valutato attraverso un'intervista ai pazienti sull'intensità del dolore al momento dell'intervista e nelle 24 ore precedenti (scala verbale: nessuno, lieve, moderato, severo).

Risultati. Sono identificati 155 pazienti (62,6% ultra65enni; 50,3% donne) degenti nelle medicine (50,3%), ortopedia (28,4%), chirurgia (8,4%), oncologia (7,7%), altri reparti (5,2%). Il 96,1% assume analgesici ad orari fissi. Sessantacinque pazienti (41,8%) ricevono non-oppioidi (più frequentemente ketoprofene, ketorolac, paracetamolo), 45 oppioidi (in primis tramadolo) e i restanti 45 una loro combinazione (prevalentemente codeina+paracetamolo). Oltre alla terapia ad orari fissi, 28 pazienti (18,1%) ricevono analgesici al bisogno e 87 (56,1%) anche altri tipi farmaci. Degli altri farmaci quelli più usati sono: corticosteroidi (32 pazienti), ansiolitici (25 pazienti), antiepilettici (20 pazienti). All'intervista hanno risposto 136 pazienti (87,7%). La percentuale di pazienti con dolore di intensità moderato-severa è risultata molto alta: 75% (n=102) nelle ultime 24 ore e 53,7% (n=73) al momento dell'intervista.

Conclusioni. I risultati presentati mostrano che il DN è una condizione trasversale all'interno della realtà ospedaliera. I farmaci più utilizzati sono FANS e oppioidi deboli rispetto ai quali il DN è risultato insensibile o parzialmente resistente, mentre l'impiego degli antiepilettici approvati per il DN è limitato. I dati confermano la problematicità della gestione del DN, data la variabilità dei trattamenti rilevati ma anche l'alta frazione di pazienti che continua ad avere un dolore moderato-severo nonostante il trattamento.

**Per il Gruppo di lavoro ECAD_O*

PD DATI DELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA SUGLI ANTIPSIKOTICI

Sottosanti Laura (a), Cupani Cinzia (a), Potenza Simona (b), Capuano Annalisa (b), Rossi Francesco (b), Ferrazin Fernanda (a), Venegoni Mauro (a)

(a) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(b) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia Leonardo Donatelli, Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi, Napoli

Introduzione. Gli Antipsicotici (AP) sono una classe di farmaci ampiamente utilizzata nella pratica clinica per la gestione delle emergenze psichiatriche e per la terapia di mantenimento della schizofrenia. Inoltre, i farmaci antipsicotici, sono spesso impiegati *off-label*, per trattare i disturbi psicotici e comportamentali negli anziani affetti da demenza. Lo scopo del presente studio è descrivere il *trend* delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) da AP inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Metodi. Sono state esaminate le segnalazioni di sospette ADR, da AP (tipici e atipici), inserite nella RNF, tra il 2006 e il 2008. Le segnalazioni incluse nell'analisi sono state analizzate indipendentemente dalla valutazione della relazione di causalità tra farmaco ed evento segnalato escludendo dall'analisi le segnalazioni provenienti da casi pubblicati in letteratura. Per il calcolo del tasso di segnalazione sono stati presi in considerazione i dati di vendita provenienti dalla tracciabilità del farmaco e dall'OSMED e il confronto dei dati è stato fatto per DDD (*Dose Defined Daily*) per milione di dosi consumate.

Risultati. Complessivamente dal 2006 al 2008 le segnalazioni da AP sono aumentate dell'88% rispecchiando la situazione generale registrata nella RNF per tutti i farmaci per i quali l'aumento è stato del 76%. Esaminando in dettaglio ogni singolo anno si osserva che per gli AP l'aumento è particolarmente evidente nel 2007 (+128% vs il +49% di tutti i farmaci) per poi ridursi nel 2008 (-18% vs il +18% di tutti i farmaci). Il totale delle segnalazioni da AP è stato pari a 330, la maggior parte di esse sono state correlate agli atipici: olanzapina (25%), risperidone (18%) e quetiapina (15%). Rapportando il numero delle segnalazioni di sospette ADR alle DDD consumate per farmaco si osserva che quelli con il più alto tasso di segnalazione sono l'aripiprazolo (3,03), la clozapina (2,18) e la clorpromazina (1,82). Considerando la classificazione degli AP in atipici e tipici si osserva che il numero assoluto di segnalazioni degli atipici è 5,7 volte superiore rispetto a quello dei tipici (281 vs 49 segnalazioni) mentre il tasso di segnalazione è 3 volte superiore (1,18 vs 0,41).

Conclusioni. I numerosi *warnings* delle diverse autorità regolatorie sui rischi associati all'uso *off-label* soprattutto dei farmaci atipici negli anziani con demenza, e la relativa recente introduzione in commercio dei farmaci atipici rispetto ai tipici, potrebbero aver contribuito alla maggiore attenzione dei medici verso l'insorgenza di reazioni avverse associate a questa classe di farmaci.

RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA E ATTIVITÀ DEI RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA DELLE STRUTTURE SANITARIE

Sottosanti Laura, Ferrazin Fernanda
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. L'attuale normativa prevede l'obbligo della presenza di un Responsabile di Farmacovigilanza (RespFV) in ciascuna struttura sanitaria sia essa ospedaliera che territoriale. I compiti del RespFV sono di registrarsi alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e di provvedere all'inserimento delle segnalazioni nella RNF. Un'altra importante mansione del RespFV è quella di avviare una serie di iniziative per sensibilizzare gli operatori sanitari ed i cittadini, appartenenti alla propria struttura, nei confronti della farmacovigilanza in modo da promuovere un uso più sicuro dei farmaci. Lo scopo è valutare l'attività dei RespFV tramite l'analisi del numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) inserite nella RNF da parte di ogni struttura sanitaria.

Metodi. Sono stati presi in considerazione i dati contenuti nella RNF sia per quanto riguarda il numero dei RespFV registrati alla RNF e sia il numero di segnalazioni di ADRs inserite nella RNF da parte di ogni RespFV ad esclusione di quelle inserite dai centri regionali. Il periodo preso in considerazione è stato quello compreso tra il 2004 e il 2008.

Risultati. Nella RNF sono registrati 372 RespFV: 58% afferenti ad ASL, 31% ad aziende ospedaliere e l'11% a Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. Nel periodo preso in esame il totale delle segnalazioni di ADR inserite nella RNF dai RespFV delle strutture sanitarie è stato pari a 40.134, corrispondenti a una media di 107 segnalazioni per ogni RespFV con un *range* variabile da 0 a 1.337. Per il 71% delle strutture sanitarie è stato registrato un numero di segnalazioni al di sotto della media. Non è stata inserita nessuna segnalazione nella RNF per l'8% (29) delle strutture sanitarie e questa percentuale sale al 17% (65) se si prende in considerazione solo l'anno 2008.

Conclusioni. Dai risultati dell'analisi emerge che in alcune strutture sanitarie il numero di segnalazioni di ADR inserite nella RNF è ancora troppo basso se non addirittura nullo. Il fatto che in 5 anni in alcune strutture sanitarie non sia stata registrata neanche una segnalazione, o solo qualcuna, fa ipotizzare che da parte del RespFV non è stata intrapresa nessuna attività di sensibilizzazione e di informazione in materia di farmacovigilanza, di farmacoutilizzazione e di uso sicuro dei farmaci.

P COINVOLGERE I CITTADINI IN FARMACOVIGILANZA ESPERIENZA PILOTA DI UNA ASSOCIAZIONE DI CONSUMATORI

Stefini Moira

Centro di Competenza Alimentazione e Salute, Altroconsumo, Associazione Indipendente di Consumatori, Milano

Introduzione. Secondo le raccomandazioni delle principali agenzie regolatorie (*Food and Drug Administration, European Medicines Agency* e Agenzia Italiana del Farmaco), le creme Elidel (a base di pimecrolimus) e Protopic (a base di tacrolimus) dovrebbero essere prescritte solo dai dermatologi, come terapia di seconda linea nel trattamento della dermatite atopica, in adulti che non hanno risposto adeguatamente o sono risultati intolleranti ai corticosteroidi topici. Dovrebbe essere evitato l'uso continuo a lungo termine. Nei bambini andrebbero usate con grande cautela, in ogni caso sopra i due anni d'età.

Metodi. Per valutare l'aderenza dei medici italiani alle raccomandazioni delle agenzie regolatorie e le modalità di utilizzo di questi farmaci da parte dei cittadini, abbiamo aperto uno spazio sul nostro sito Internet, invitando i consumatori a raccontarci la loro esperienza con Elidel e Protopic. I visitatori del sito hanno compilato un questionario appositamente strutturato per raccogliere informazioni sull'appropriatezza prescrittiva, sulle modalità d'uso e sugli effetti indesiderati dei farmaci. Le 499 schede, raccolte tra giugno 2006 e gennaio 2009, sono state vagliate e analizzate da due persone in maniera indipendente.

Risultati. Elidel e Protopic sono prescritte come terapia di prima linea non solo per la dermatite atopica, ma anche per la vitiligine, la psoriasi e altri tipi di dermatite. Talvolta a prescriverle è il medico di base, spesso in bambini di pochi mesi d'età. Sono usate ininterrottamente per mesi, talvolta addirittura per anni. E causano effetti indesiderati tanto più pesanti quanto più a lungo sono applicate. I dati raccolti, rilevanti ai fini della richiesta di rivalutazione del profilo rischio-beneficio di Elidel e Protopic, sono stati presentati il 5 marzo 2009 all'EMA, al gruppo di lavoro aperto alle associazioni.

Conclusioni. Il progetto pilota dimostra il valore aggiunto delle segnalazioni che derivano direttamente dai cittadini, soprattutto perché sono loro a utilizzare i farmaci e a farne esperienza diretta. Poi perché, se adeguatamente stimolati, i pazienti segnalano in maniera dettagliata e precisa, oltre che in gran quantità. Inoltre, i consumatori forniscono informazioni utili non solo sugli effetti indesiderati dei farmaci, ma anche su altri problemi correlati quali l'inappropriatezza prescrittiva e l'uso scorretto. Informazioni queste ultime che, altrimenti, sarebbero assai difficile reperire.

APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA 85 (FARMACI PER LA TERAPIA DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER) NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Trapanese Maria (a), Puccini Aurora (a), Sapigni Ester (a), Lanzoni Monica (a), Carafelli Antonella (b), Martelli Luisa (a)

(a) Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

(b) Servizio Governo dell'Integrazione Socio-Sanitaria e delle Politiche per la non Auto Sufficienza, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. La Commissione Regionale del Farmaco ha definito i criteri di applicazione della Nota AIFA 85 per rendere più omogenee le modalità prescrittive dei centri di Unità di Valutazione Alzheimer; a tal fine ha istituito un monitoraggio triennale, a partire dal 2008 attraverso la rilevazione dei dati dei Piani Terapeutici (PT) compilati sia per i nuovi pazienti sia per le visite di *follow-up* dei pazienti già in trattamento. Scopi di questo lavoro sono la validazione dello strumento adottato e la lettura dei primi dati del monitoraggio.

Metodi. La validazione è stata effettuata sui dati riferiti al I semestre 2008. Gli elementi del PT rilevati sono: terapia iniziale e variazioni (dosaggio/*switching*/sospensione), valutazione cognitiva (*Mini Mental State Examination* - MMSE, valori tra 10-26) e funzionale (*Instrumental Activities of Daily Living/Activities of Daily Living* - IADL/ADL, valori tra 0-8 e 0-6). Sono stati valutati i dosaggi dei trattamenti iniziali e di mantenimento e la cadenza temporale delle visite presso i centri.

Risultati. I soggetti monitorati sono 6.019, di cui incidenti 844, afferenti ai Centri regionali per le demenze ad esclusione di una AUSL. Confrontando tale numerosità con i consumi dei farmaci e il dato dei servizi sociali si stima che i pazienti in trattamento registrati dovrebbero essere circa 7.000. L'età media è di 80,3±6,4 anni e il 67,7% è di genere femminile. Il punteggio medio MMSE è pari a 18,4±5,6 e i valori funzionali mediani di IADL e ADL sono rispettivamente 3 e 4. Nei sei mesi di rilevazione l'8,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento con AchEI principalmente per valori di MMSE<10 (31,4%) o per insufficiente beneficio terapeutico (21,4%). Tra i 638 casi incidenti entro il 30/4/2008, per 377 pazienti sono presenti PT di *follow-up*; i dosaggi iniziali in accordo con le schede tecniche risultano nell'83% dei casi suddivisi rispetto ai principi attivi come segue: donepezil 5mg/die (70%), rivastigmina 3mg/die (26%), galantamina 8mg/die (3%). Il 3% dei pazienti ha uno *switch*, principalmente dal trattamento con rivastigmina a donepezil o viceversa. Il 61% dei pazienti incidenti con scheda di *follow-up* ha una rivalutazione in seconda visita appropriata dopo 28,9±4,4 giorni.

Conclusioni. Il ritorno informativo risente del peso organizzativo della raccolta dati rendendo necessaria la validazione di alcune informazioni registrate pertanto si auspica l'adozione di adeguati strumenti prescrittivi informatizzati. L'adozione del PT regionale strutturato ha garantito una corretta identificazione dei pazienti eleggibili e fornito informazioni adeguate all'analisi dell'appropriatezza. Pertanto, i risultati ottenuti avvalorano le scelte di politica regionale adottate.

MONITORAGGIO PRESCRIZIONI OFF-LABEL NELLE CURE PALLIATIVE

Viaroli Mario (a), Chiari Corrado (b), Cipriati Ivana (c), Pellati Morena (d), Miselli Mauro (e), Busani Corrado (f), Ferretti Alessandra (f), Marconi Bettina (g), Riccò Daniela (h)

(a) *Distretto di Montecchio, Montecchio, Terni*

(b) *Distretto di Reggio Emilia, Reggio Emilia*

(c) *Dipartimento Cure Primarie, Reggio Emilia*

(d) *Dipartimento Cure Primarie, Correggio, Reggio Emilia*

(e) *Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica delle Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia*

(f) *Dipartimento Assistenza Farmaceutica, AUSL, Reggio Emilia*

(g) *Unità Farmaceutica, Distretto di Castelnovo ne' Monti, Reggio Emilia*

(h) *AUSL di Reggio Emilia, Reggio Emilia*

Introduzione. Nel luglio 2007 la AUSL di Reggio Emilia ha trasmesso ai medici un documento approvato dal Direttore Sanitario, elaborato da un Gruppo di Lavoro aziendale composto da medici e farmacisti, allargato a medici esperti in cure palliative, per rispondere a quesiti segnalati dai medici, relativamente all'impiego *off-label* di farmaci nelle cure palliative. Il documento è un elenco di farmaci che prevedono impieghi e modalità di somministrazione non presenti nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto, ma utilizzabili nella nostra AUSL, limitatamente all'uso descritto nel documento, in esclusivo regime di erogazione diretta da parte della Farmacia della AUSL, sotto la responsabilità del medico e previa raccolta del consenso informato da parte del paziente. I farmaci esaminati sono: ketorolac fiale, scopolamina butilbromuro, scopolamina idrobromuro, aloperidolo fiale, desametasone fiale, midazolam, morfina cloridrato, clonazepam, octreotide, antidepressivi triciclici, baclofen orale, talidomide. A distanza di due anni, il Gruppo ritiene opportuno verificare la ricezione ed applicazione del documento.

Metodi. Nel febbraio 2009 si sono analizzate le prescrizioni erogate dalla Unità Farmaceutica Distrettuale di Reggio Emilia nel 2008 ai pazienti in Assistenza Domiciliare Integrata, limitatamente ai farmaci inseriti nell'elenco. Per i pazienti che risultavano in terapia con questi farmaci, si sono chieste al Servizio Infermieristico Domiciliare informazioni in merito alla modalità di somministrazione ed ai Medici di Medicina Generale le motivazioni cliniche.

Risultati. Nel 2008 i trattati che hanno ricevuto in erogazione diretta c/o la Unità Farmaceutica di Reggio Emilia i farmaci inseriti nell'elenco *off-label* sono stati 130 (il paziente in terapia con più farmaci è stato contato tante volte quanti erano i farmaci inseriti in elenco). Di questi, 98 (75%) hanno ricevuto prescrizioni *off-label*. In particolare le prescrizioni *off-label* hanno riguardato: desametasone fosfato fiale (44), midazolam (23), scopolamina butilbromuro fiale (14) aloperidolo fiale (12). L'utilizzo *off-label* più frequentemente riscontrato è stato l'impiego del farmaco per una via di somministrazione non autorizzata.

Conclusioni. Alla luce dei risultati e soprattutto delle difficoltà riscontrate nella acquisizione a posteriore delle informazioni utili al monitoraggio (in particolare la raccolta delle motivazioni cliniche), il Gruppo si è proposto di realizzare nel 2009 un monitoraggio prospettico, da confrontare con quanto emerso nella verifica del 2008.

PREDISPOSIZIONE NOTE INFORMATIVE COMMENTATE PER I MEDICI DI MEDICINA GENERALE

Viaroli Mario (a), Chiari Corrado (b), Cipriati Ivana (c), Pellati Morena (d), Miselli Mauro (e), Busani Corrado (f), Ferretti Alessandra (f), Marconi Bettina (g), Riccò Daniela (h)

(a) *Distretto di Montecchio, Montecchio, Terni*

(b) *Distretto di Reggio Emilia, Reggio Emilia*

(c) *Dipartimento Cure Primarie, Reggio Emilia*

(d) *Dipartimento Cure Primarie, Correggio, Reggio Emilia*

(e) *SIDS delle FCR, Reggio Emilia*

(f) *Dipartimento Assistenza Farmaceutica, AUSL, Reggio Emilia*

(g) *Unità Farmaceutica, Distretto di Castelnovo ne' Monti, Reggio Emilia*

(h) *AUSL, Reggio Emilia*

Introduzione. Frequentemente sono pubblicate determinazioni AIFA, Note Informative AIFA, EMEA, comunicazioni regionali, inerenti in particolare a temi di Farmacovigilanza. Il Dipartimento per l'Assistenza Farmaceutica della AUSL di Reggio Emilia procede con la trasmissione di queste informazioni ai medici e ai farmacisti. Per sottolineare ed approfondire i temi di maggior interesse per la medicina generale, nella AUSL di Reggio Emilia si è pensato di predisporre dei documenti brevi, che si mettono a disposizione dei Medici di Medicina Generale (MMG) quali approfondimenti alle Note informative ritenute di maggiore rilievo.

Metodi. Nel luglio 2008 la AUSL di Reggio Emilia ha istituito un Gruppo di redazione costituito da un esperto di informazione e documentazione scientifica, da medici e da farmacisti, che con periodicità mensile si incontrano per produrre documenti brevi sui temi ritenuti di maggiore interesse. Scopo di tali documenti è produrre una revisione critica del problema complessivo, integrando le Note informative con una breve sintesi sullo stato delle conoscenze. Tali documenti vengono trasmessi per via telematica con applicazione OFI (Ottimizzazione dei Flussi Informativi) a tutti i MMG della AUSL; l'applicazione è stata studiata per trasmettere dati sensibili e permette di visualizzare la conferma di lettura da parte del destinatario.

Risultati. Da luglio 2008 a maggio 2009 sono state redatte e diffuse ai MMG 9 Note informative, sui seguenti temi:

- antipsicotici;
- moxifloxacina;
- tiocolchicoside e crisi epilettiche;
- informazioni sulla sicurezza dei farmaci anti-Parkinson;
- FANS, Cox-2 inibitori e nimesulide. Il punto della situazione;
- farmaci *off-label* nelle cure palliative domiciliari;
- difosfonali fiale e osteoporosi;
- prescrizione Ketorolac fiale;
- interazioni tra farmaci (I parte).

Conclusioni. Oltre all'utilità sotto il profilo formativo per i singoli partecipanti al Gruppo di redazione, compresa l'acquisizione di crediti ECM come formazione sul

campo, il progetto ha avuto il merito di produrre documenti apprezzati dai MMG, che in alcuni casi sono diventati anche strumento di lavoro per la realizzazione di specifici progetti di appropriatezza prescrittiva.

MONITORAGGIO TELEMATICO DI LENALIDOMIDE E TALIDOMIDE TRAMITE IL REGISTRO AIFA FARMACI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO. APPLICAZIONE DEL PIANO DI GESTIONE DEL RISCHIO

Xoxi Entela (a), De Nigro Luca (b), Caciolli Sergio (b), Bartocconi Giorgia (c), Tomino Carlo (b)

(a) *Fondazione Associazione Italiana Oncologia Medica, Roma*

(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(c) *Cineca, Consorzio Interuniversitario, Roma*

Introduzione. Il modello Mieloma Multiplo (MM) dà l'opportunità di esporre gli strumenti recentemente adottati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel governare l'appropriatezza d'uso dei farmaci antitumorali innovativi. Il Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM) è stato predisposto con l'intento di costituire un ideale circolo virtuoso tra autorità regolatoria, aziende farmaceutiche e ospedaliere, operatori sanitari, pazienti. Il continuo e rapido sviluppo della ricerca nel settore emoncologico suggerisce di guardare avanti e pianificare con attenzione i percorsi e sistemi per raggiungere la maggiore efficacia clinica.

Metodi. Il RFOM dell'AIFA rappresenta la condizione per sfruttare l'innovazione, "piuttosto che una restrizione dell'uso terapeutico". Le motivazioni sono le seguenti: l'esistenza di indicazioni terapeutiche sempre più chiare e definite nell'ambito della patologia di riferimento e della fase di trattamento; la velocizzazione dei processi di valutazione e registrazione dei medicinali, oggi sempre più spesso approvati in modalità centralizzata dall'EMA e l'impatto economico dei nuovi farmaci antitumorali sul Sistema Sanitario Nazionale. Lenalidomide (L) è un farmaco immunomodulatore e un analogo della Talidomide (Th), un teratogeno noto. *Risk Management Plan* (RMP) di questi due farmaci è il risultato di una "reminiscenza storica". La loro Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è stata subordinata alla realizzazione di un RMP molto rigoroso e "sorvegliato" dalle Associazioni Vittime della Talidomide in tutta Europa. Per evitare l'esposizione fetale, le Th sono disponibili solo all'interno del RFOM che risulta come veicolo per la realizzazione del RMP. L'uso fuori indicazione (*off-label*) di questi due farmaci è esclusivo: RMP è strettamente legata all'autorizzazione AIFA (Nullaosta). Infatti, AIFA, ha stabilito che per l'uso *off-label*, lo specialista è tenuto a presentare una relazione clinica dettagliata caso per caso da sottoporre alla valutazione degli esperti AIFA del Tavolo sulla Terapia Oncologica (TTO). TTO può, in singoli casi, approvare o rifiutare l'autorizzazione. Successivamente, vi è una procedura in atto solo per questi farmaci.

Risultati. Solo i centri registrati nel RFOM possono prescrivere e dispensare i due farmaci. I pazienti devono essere avvisati di accettare e rispettare il RMP. Durante il primo anno dall'AIC del L, un totale di 1.722 pazienti (1.574 con MM e 148 con Sindrome Mielodisplastica) sono stati registrati nel RFOM. Invece, sono 1.422 i pazienti in trattamento con Th (dati degli ultimi tre mesi dall'AIC). Di questi, 584 sono stati registrati

nel RFOM e gli altri appartenenti agli usi *off-label*, precisamente 828 con MM e 103 per le altre aree terapeutiche. Le caratteristiche di questi due farmaci escludono il loro uso in pazienti (uomini e donne) potenzialmente fertili e sessualmente attivi, senza prevenzione delle gravidanze a rischio. Tra queste procedure è ora impostata, che ogni confezione di farmaco richiesto dalla Farmacia Ospedaliera è distribuito nominalmente solo dopo l'entrata del paziente nel RFOM. In questo modo, ogni confezione comprende un solo paziente (a quest'ultimo gli viene assegnato un codice dal sistema per nascondere i dati sensibili).

Conclusioni. Per minimizzare il rischio potenziale di danno fetale associato alla terapia con L e Th, il RMP tramite RFOM può fornire un modello per casi futuri in cui un farmaco offre prestazioni convincenti, ma presenta dei rischi, in modo che la sua distribuzione venga attentamente controllata.

INDICE DEGLI AUTORI

Agabiti Nera.....	6; 47	Cerbai Elisabetta.....	52
Alberti Luisa.....	21	Ceseri Martina.....	5; 32; 33; 42; 43
Altomare Carmela.....	22	Chiari Corrado.....	53; 77; 78
Anichini Alberto.....	63; 64; 65; 66	Cimarelli Giorgio.....	58
Antifora Rosa Maria Paola.....	24; 25	Cipriati Ivana.....	53; 77; 78
Antolini Alberto.....	34	Clementi Maurizio.....	11
Antonelli Vanna.....	26; 28	Cocchi Guido.....	11
Antonini Lucy.....	36; 37; 39; 41	Conti Bice.....	58; 59
Arcà Massimo.....	6; 47	Contiero Paolo.....	11
Astolfi Gianni.....	11	Coser Vincenzo.....	34
Baldini Ester.....	42	Costantini Barbara.....	26; 28
Baldo Ermanno.....	34	Costantini Massimo.....	26; 28
Barchetti Vincenzo.....	12	Costanzo Rita.....	3
Bartoccioni Giorgia.....	80	Covuccia Clara.....	3
Basilicata Giovanna.....	14	Creazzola Simona.....	3; 48
Belleudi Valeria.....	6; 47	Cupani Cinzia.....	62; 73
Bertini Malgarini Renato.....	29	Cutroneo Paola.....	44; 55; 56; 57
Bianchi Fabrizio.....	11	D'Ettorre Antonio.....	7
Bianchi Stefano.....	30; 31	Damiani Tiberio.....	12
Bianchini Francesca.....	5; 32; 33; 42; 43	Davanzo Franca.....	15
Bonuccelli Marina.....	63; 64; 65; 66	David Laura.....	60
Branz Fabio.....	34	Davoli Marina.....	6; 47
Bravaccio Carmela.....	14	De Marino Claudia.....	3; 48
Busani Corrado.....	53; 77; 78	De Nigro Luca.....	80
Caciolli Sergio.....	80	De Nisi Giuseppe.....	34
Calapai Gioacchino.....	17	Deales Piero.....	12
Campomori Annalisa.....	34	Del Tacca Mario.....	35
Cananzi Pasquale.....	44	Di Biagio Katiuscia.....	72
Capelli Oreste.....	18	Di Palma Annunziata.....	34
Capuano Annalisa.....	14; 73	Di Turi Roberta.....	45
Caputi Achille Patrizio.....	17; 35; 44; 52	Domini Paola.....	51
Carafelli Antonella.....	76	Fabbri Gianna.....	5; 32; 33; 42; 43
Carati Daniela.....	16	Faccendini Paolo.....	36; 37; 39; 41
Carletti Rossella.....	30; 31	Fantozzi Roberto.....	52
Casale Federico.....	52	Fava Giuseppina.....	35
Casini Maria Luisa.....	62	Ferrajolo Rosa.....	22
Cassetti Federica.....	15	Ferrazin Fernanda.....	62; 73; 74
Castaldi Maria Cristina.....	26; 28	Ferretti Alessandra.....	53; 77; 78
Castorina Antonio.....	44; 55; 56; 57	Fiori Giorgio.....	12
Catania Maria Antonietta.....	17; 35	Font Pous Maria.....	46
Ceccarelli Cristina.....	63; 64; 65; 66	Frau Serena.....	46
Celeste Maria Grazia.....	36; 37; 39; 41	Fresta Massimo.....	60; 61

Fusco Danilo	6; 47
Gallo Giuseppe	12
Gallo Mariapina	14
Gallucci Giovanna	36; 37; 39; 41; 67; 68; 70
Garreffa Maria Roberta	61
Gaspari Marcello	12
Gatti Maria Giulia	16
Genta Ida	58; 59
Gentile Rossella	36; 37; 39; 41
Giovannoni Stefano	66
Giuliani Rachele	7
Giustini Saffi Ettore	35
Goldoni Carlo Alberto	16
Gonzini Lucio	42
Gorini Marco	5; 32
Granato Rosario	14
Grassia Armando	60
Grimaldi Giampina	14
Gruppo di Lavoro di SIF-Farmaci in Evidenza	52
Gualandi Lucia	45
Guerra Roberta	30; 31
Iacobelli Massimo	17
Kirchmayer Ursula	6; 47
La Bella Gaetana	3; 48
Lain Francesco	30; 31
Lanzoni Monica	50; 76
Latini Marisa	51
Leoncini Emanuele	11
Liberati Luana	12
Lodato Sergio	48
Lucci Donata	33; 43
Luppino Maria Rosa	52
Macchia Alejandro	7
Macchiarulo Carmela	62
Maddalena Beniamino	12
Maggioni Aldo	5; 32; 33; 42; 43
Mansueto Silvana	44
Marata Anna Maria	18
Marchi Andrea	16
Marconi Bettina	53; 77; 78
Margiotta Giovanna	3; 48
Marigliano Anna Lucia	63; 64; 65; 66
Marra Anna	30
Martelli Antonietta	35
Martelli Luisa	50; 76
Mastroiacovo Pierpaolo	11
Mattioli Francesca	35
Mazzella Marialuisa	3
Mazzone Arianna	24; 25
Menniti Ippolito Francesca	15
Menozzi Luca	31
Midena Edoardo	54
Minore Claudia	55; 56; 57
Miranda Maria Teresa	51
Miselli Mauro	53; 77; 78
Modena Tiziana	58; 59
Montagnani Sabrina	35
Montarani Guglielmo	51
Monte Simona	7
Moro Paola Angela	15
Musacchio Daria	61
Oteri Alessandro	17; 35
Pacca Lucia	36; 37; 39; 41
Pagano Immacolata	62
Paone Elisabetta	36; 37; 39; 41
Pascotto Antonio	14
Pascucci Maria Grazia	16
Pasqualini Alessandra	34
Passamonti Mauro	12
Patorno Elisabetta	18
Pedrotti Dino	34
Pellati Morena	53; 77; 78
Perruccio Pierluigi	63; 64; 65; 66
Perucci Carlo Alberto	6; 47
Peruzzi Ginetta	63; 64; 65
Petrone Angelamaria	34
Pierini Anna	11
Pimpinella Giuseppe	29
Piro Brunella	60; 61
Pittorru Mario	63; 64; 65; 66
Pizzuti Renato	11
Platania Gabriella	36; 37; 39; 41
Polenzani Loretta	66
Polimeni Giovanni	17; 35
Porcedda Giulio	34
Porcelli Paolo	62
Potenza Simona	73
Pucci Antonietta	12
Puccini Aurora	50; 76
Puliti Maristella	63; 64; 65; 66

Raffaelli Noemi.....	12	Siliquini Lando	12
Rametta Beatrice	34	Sottosanti Laura	73; 74
Raschetti Roberto	15	Sportiello Liberata	17
Renda Francesca	62	Stafoggia Massimo.....	6; 47
Renzi Silvia	63; 64; 65; 66	Stefini Moira	75
Ricciardi Maria Vittoria	58	Tagliabue Giovanna	11
Riccò Daniela	53; 77; 78	Tartaglia Lorianca	62
Riccomi Silvia.....	18	Temporin Giorgio	34
Rimoli Francesco Antonio	63; 64; 65; 66	Tenconi Romano.....	11
Romero Marilena	7; 72	Tibaldo Chiara	34
Rosa Arianna Carolina.....	52	Toccafondi Sara	63; 64; 65; 66
Rossi Cristian	63; 64; 65; 66	Tognoni Gianni	7
Rossi Elisa.....	45	Tolone Vincenzo	26; 28
Rossi Francesco.....	14; 73	Tomino Carlo.....	80
Rossi Franco.....	12	Trapanese Maria	50; 76
Ruggeri Mauro.....	66	Trifirò Gianluca	17
Russo Alessandra	17; 35	Troncone Chiara	3
Sacconi Antonio	12	Tuccori Marco	35
Salotti Rita.....	67; 68; 70	Valente Pierpaolo.....	22
Salvo Francesco.....	35	Vallesi Dario	12
Santini Andrea	66	Vargiu Maria Vittoria	21
Santuccio Carmela	15; 62	Venegoni Mauro.....	62; 73
Sapigni Ester	50; 76	Viaroli Mario	53; 77; 78
Sautebin Lidia	17	Viligiardi Lia.....	63; 64; 65
Scanavacca Paola	30; 31	Vujosevic Stela	54
Scarano Gioacchino	11	Xoxi Entela	80
Schievenin Federica	46	Zambaiti Veronica	59
Scotto Stefania	71	Zimol Roberta	46
Sessa Aurelio	35	Zingarini Isabella	63; 64; 65
Sichetti Daniela.....	72		

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2009 (n.4) 14° Suppl.