



ISTISAN CONGRESSI 14 | C9

ISSN: 0393-5620 (cartaceo) • 2384-857X (online)

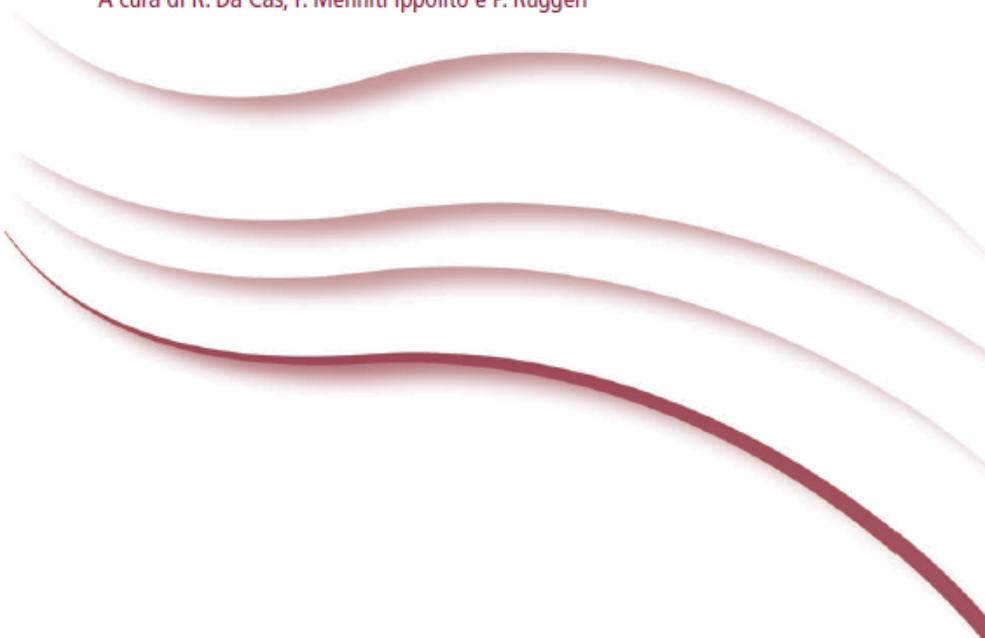
XXIII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 9 dicembre 2014

RIASSUNTI

A cura di R. Da Cas, F. Menniti Ippolito e P. Ruggeri



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXIII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 9 dicembre 2014

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
14/C9

Istituto Superiore di Sanità

XXIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2014, v, 142 p. (ISTISAN Congressi 14/C9)

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventitreesima edizione, si articola in tre sessioni, che rappresentano le aree più rilevanti nel campo della ricerca sul farmaco in Italia. Nella prima sessione saranno presentati alcuni contributi relativi alla descrizione dell'uso dei farmaci nella popolazione, nella seconda si approfondiranno temi sulla sicurezza di farmaci, vaccini e prodotti di origine naturale. Nell'ultima sessione si discuterà sul tema delle terapie cellulari nell'area di confine fra medicinali e trapianti.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Reazioni avverse da farmaci, Terapie cellulari.

Istituto Superiore di Sanità

XXIII National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9, 2014. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2014, v, 142 p. (ISTISAN Congressi 14/C9) (in Italian)

This book includes the abstracts that will be presented during the Seminar as oral communications or posters. The Seminar, this year in its twenty two edition, is divided in three sessions that will focus on some of the main research topics on drugs in Italy. In the first session, studies on drug use in the general population will be presented. In the second session drug, vaccine and products of natural origin safety will be discussed. The last session will focus on cell therapies as borderland between drugs and transplants.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, Cell therapie.

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

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

Citare questo documento come segue:

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P (Ed.). *XXIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014 (ISTISAN Congressi 14/C9).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

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

© Istituto Superiore di Sanità 2014
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	v
Riassunti	1
Indice degli autori	137

PROGRAMMA

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
W. Ricciardi
Commissario ISS
- 9.15 Presentazione del Seminario
G. Traversa
- 9.30 *Universalismo e sostenibilità del SSN*
F. Taroni

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordina: **R. Raschetti**

- 10.15 *Uso appropriato degli inibitori di pompa protonica nella prevenzione del danno gastrointestinale indotto da FANS e aspirina a basso dosaggio*
S. Montagnani
- 10.30 *Il fenomeno dello switch tra farmaci equivalenti nelle terapie cardiovascolari croniche: l'impatto della legge Balduzzi e i fattori determinanti*
E. Poluzzi
- 10.45 Intervallo
- 11.15 *Uso di analgesici in nursing home: studio osservazionale descrittivo*
A. Malara
- 11.30 *Farmacoutilizzazione e determinanti d'uso di nuovi e vecchi anticoagulanti orali in Regione Lombardia*
C. Pavoni
- 11.45 *Consumo di farmaci in gravidanza. Uno studio cross-sectional nella Regione Lazio*
M. Ventura
- 12.00 *Uso della cannabis a scopo terapeutico: l'esperienza della Toscana*
F. Firenzuoli

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordina: F. Trotta

- 12.35 *Aggiornamento sulla valutazione della sicurezza dei vaccini*
C. Santuccio
- 12.50 *Sicurezza dei prodotti a base di riso rosso fermentato*
G. Mazzanti
- 13.05 *Uso di farmaci per l'asma nella popolazione pediatrica e rischio di danno epatico: studio caso-controllo su registri sanitari*
C. Ferrajolo
- 13.20 Intervallo e visione poster
- 14.30 *Studio caso-controllo sul danno epatico grave indotto da farmaci*
R. Leone
- 14.45 *Revisione sistematica delle evidenze di sicurezza di bevacizumab e ranibizumab per uso intravitreale*
A. Campomori
- 15.00 *Confronto tra segnalazione attiva e passiva di reazioni avverse da farmaci: dati provenienti da uno studio prospettico siciliano sui farmaci antidiabetici*
V. Pizzimenti

Terza sessione

TERAPIE CELLULARI TRA FARMACI E TRAPIANTI

Coordinamento della sessione e introduzione alla normativa: C. De Giuli

- 15.40 Intervengono: P. Bianco e A. Nanni Costa
- 16.20 Discussione
- 17.00 Chiusura della giornata

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXIII 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 e sono indicati con una O. Per comodità di consultazione gli abstract sono presentati in ordine alfabetico del primo autore.

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

Riassunti

USO DELLE STATINE IN PAZIENTI ANZIANI PLURIPATOLOGICI E MIOPATIA, UNO STUDIO

Alberani Maurizio

Azienda Sanitaria Locale della Romagna Ambito Territoriale, Ravenna

Introduzione. Le statine nel tempo hanno fornito prove di garantire maggiore sopravvivenza e di ridurre il rischio di fenomeni cardiovascolari; malgrado queste evidenze il loro uso è reso, specialmente nelle persone con età avanzata, spesso controverso per gli effetti collaterali che si possono presentare. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto di questi farmaci nella quotidianità dei pazienti pluripatologici che, spesso, devono assumere più terapie e nei quali il rischio di complicanze legate all'uso dei farmaci è alto. Nei casi in cui fu possibile sospendere le statine i pazienti furono reinterrogati a 10 giorni di distanza dalla sospensione per sapere il risultato.

Metodi. Abbiamo studiato con intervista aperta una popolazione di anziani (età compresa fra i 75 e 94 anni che sono stati ricoverati presso la Lungodegenza dell'O.C. Lugo ove lo scrivente lavora. Il periodo preso in considerazione è dal 01/01/2013 al 30/06/2014; sono stati valutati due gruppi simili per composizione ed età: uno di pazienti che assumevano statine (86), l'altro che non le assumeva (88); il gruppo degli assuntori di statine è stato stratificato per molecola e dosaggio; alle persone intervistate è stato chiesto se avessero avvertito negli ultimi sei mesi o, comunque, dall'inizio dell'uso delle statine, debolezza muscolare o algie muscolari o se fossero state riscontrate alterazioni di CPK o GPT.

Risultati. Nel gruppo dei pazienti che non assumevano statine venivano riferiti crampi notturni, sensazione di debolezza, peggioramento delle capacità deambulatorie in 22 pazienti; le cause ipotizzabili erano varie, da periodi di allettamento prolungato a deficit neurologici ingravescenti, nel gruppo dei pazienti che avevano assunto statine vi erano 37 pazienti che allegavano disturbi a carico dell'apparato muscolare, in 6 non era possibile, se non per patologie maggiori, ipotizzare la sospensione delle statine essendo queste utilizzate in pazienti cardiopatici con recente sindrome coronarica acuta trattata con PTCA e STET, negli altri, invece, fu possibile sospendere le statine; a distanza di dieci giorni riintervistammo i pazienti e in 12 non vi era stato miglioramento, nei restanti il miglioramento era stato evidente fino, in tre casi, al completo benessere; non vi fu una chiara correlazione fra molecola, dosaggio e danno muscolare.

Conclusioni. Le statine sono farmaci efficaci e potenti, ma gravati, con incidenza variabile nei vari studi, da complicanze muscolari; il nostro studio, su di una popolazione randomizzata, ha mostrato un alto numero di pazienti che, probabilmente in relazione all'uso delle statine, aveva accusato problemi; nondimeno molti pazienti che non assumevano statine avevano problemi simili. Il miglioramento soggettivo riscontrato può essere dovuto, almeno in parte, ad effetto placebo, ma certamente le statine possono comportare peggioramento nelle prestazioni motorie dei pazienti, sta al medico il compito di valutare nella valutazione del rapporto danno/beneficio, se continuare o interrompere la terapia.

APPROPRIATEZZA NELLE POLIPRESCRIZIONI SUGLI ANZIANI

Ambrosini Spinella Fabio; Fantini Laura; Vitali Carmen; Resta Anna Maria
*Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 1, ex Zona Territoriale 3, Fano,
Pesaro-Urbino*

Introduzione. La maggioranza della popolazione tra 65 e 79 anni presenta una media di 4,9 patologie, che passa a 5,4 in soggetti con più di 80 anni; la poliprescrizione, conseguente a comorbidità è tra i principali fattori predittivi per una prescrizione inappropriata (IP). L'analisi condotta monitorizza le molecole responsabili delle associazioni "da evitare".

Metodi. Con il data base amministrativo si sono ricavati i flussi delle prescrizioni farmaceutiche per singolo paziente, estrapolandone una coorte secondo i seguenti criteri di inclusione: pazienti over 65 anni, pazienti con più di 4 farmaci/die, pazienti con un valore di DDD superiore a 480, periodo di elaborazione: gennaio-agosto 2013. Le IP sono state classificate secondo i criteri di Beers (set di indicatori nel paziente geriatrico).

Risultati. Dei 37.506 over 65 anni politrattati, 14.492 (39%) assumono più di 4 farmaci, di cui 7.914 da 5 a 8 e 6.578 più di 8. Venti assistiti hanno ricevuto associazioni da evitare: 5 ranolazina con atenololo (probabile potenziamento degli effetti sul prolungamento dell'intervallo QT); 6 amiodarone con venlafaxina; 3 amiodarone con claritromicina; 2 amiodarone con fluconazolo; 2 amiodarone con ranolazina; 1 amiodarone con spiramicina; 1 amiodarone con octreotide. Le associazioni con amiodarone elencate, possono tutte aumentare il rischio di cardiotoxicità con prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco. L'amiodarone è la principale molecola a rischio di IP "da evitare" per le proprietà farmacocinetiche, l'elevata lipofilia e volume di distribuzione, con accumulo nei diversi organi e un'emivita lunga e difficilmente prevedibile. Il metabolismo dell'amiodarone da parte degli isoenzimi citocromiali CYP3A4 e 2C8 porta ad interazioni con i farmaci ad induzione/inibizione dei detti isoenzimi. Un paziente politrattato, che presenta aritmie a cui si sommano altri disturbi cardiovascolari, come l'insufficienza cardiaca o l'angina pectoris, potrebbe non avere alternative all'amiodarone: meccanismi d'azione simili, hanno anche simili limitazioni; come anche in presenza di allergie ad altri farmaci occorre fare un bilancio tra rischi correlati all'associazione e benefici portati dalle terapie. L'amiodarone è uno dei principali responsabili di IP (19,1%), secondo solo al ketorolac (27,4%).

Conclusioni. Come si evince dallo studio condotto, il problema delle IP non è superato: dal momento che tramite il data base amministrativo non è possibile accedere alla cartella clinica del paziente, risulta di grande rilevanza la collaborazione farmacista-medico per effettuare insieme scelte consapevoli: di supporto al medico per prevenire una potenziale interazione tra farmaci, di supporto al farmacista per una più attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

ADALIMUMAB ED ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE REUMATICHE DEGENERATIVE E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Ambrosini Spinella Fabio, Fantini Laura, Resta Anna Maria, Servizi Paola, Mattioli Tiziana, Uguccioni Francesco, Vitali Carmen
Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 1, ex Zona Territoriale 3, Fano, Pesaro-Urbino

Introduzione. Tra le patologie autoimmuni di maggior impatto sociale ed economico per il Servizio Sanitario Nazionale, vi sono le malattie reumatiche degenerative, tra cui l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie croniche intestinali. L'analisi condotta nell'ASUR Marche, Area Vasta1, ex ZT3 di Fano prende in esame l'appropriatezza prescrittiva, la soddisfazione dei pazienti, l'efficacia clinica e gli effetti collaterali, riscontrati nel corso di tutta la storia terapeutica, nell'utilizzo di adalimumab ed etanercept.

Metodi. Sono state elaborate schede da sottoporre ai pazienti in terapia: i dati raccolti fanno riferimento alla distribuzione diretta gennaio-aprile 2014. Sono stati intervistati 77 pazienti: 35 in trattamento con adalimumab e 42 con etanercept.

Risultati. Adalimumab: 33 (94%) pazienti sono soddisfatti della terapia. 7 (20%) dichiarano di aver ricevuto adalimumab in prima linea. 5 (14%) sono switchati da altro biologico e si sono dichiarati soddisfatti dell'attuale terapia. 14 (40%) hanno individuato, nell'elenco della scheda sottoposta, qualche effetto collaterale: nella maggior parte dei casi, di lieve entità e che tende a scomparire col tempo. 1 paziente si è dichiarato "non soddisfatto" della terapia già dalle prime somministrazioni, ma per mancanza di alternative terapeutiche, ha dovuto continuare. In 1 caso adalimumab ha provocato una polmonite con versamento pleurico, seguita da ospedalizzazione e interruzione del trattamento. Nessuno ha lamentato una perdita di efficacia nel tempo. Etanercept: 39 (93%) pazienti sono soddisfatti della terapia. 8 (19%) dichiarano di aver ricevuto etanercept in prima linea. 11 (26%) sono switchati da altro biologico e si sono dichiarati soddisfatti dell'attuale terapia. 26 (62%) hanno individuato, nell'elenco della scheda sottoposta, qualche effetto collaterale: nella maggior parte dei casi, di lieve entità e che tende a scomparire col tempo. Nessuno ha lamentato una perdita di efficacia nel tempo.

Conclusioni. Adalimumab ed etanercept sono entrambi ben tollerati e gli effetti collaterali di inizio terapia vengono meno col passare del tempo, a fronte di un'efficacia clinica costante: questo binomio porta a un maggior consenso ed un'aumentata *compliance* da parte dell'assistito. L'AIFA propone delle linee guida che orientano la scelta in seconda linea: l'utilizzo in prima linea potrebbe far pensare ad una diminuzione dell'appropriatezza prescrittiva, da parte dei medici, a vantaggio degli ottimi risultati ottenuti. Dall'analisi emerge che il passaggio da un biologico all'altro, anche con lo stesso meccanismo d'azione, può dare risposte differenti, quindi, piuttosto che orientare la scelta su un biologico che non controlla la malattia o che da troppi effetti collaterali, conviene tentare lo *switch*.

USO QUOTIDIANO DI PRODOTTI COSMETICI PUÒ ESSERE UN RISCHIO NEI MALATI DI ITTIOSI?

Angelelli Mariacristina (a), Antonacci Stefania (b), Chielli Angela (b)

(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari

(b) Area Farmaceutica Territoriale ASL, Bari

Introduzione. Le Ittiosi sono un gruppo di genodermatosi, la pelle appare coperta di squame, screpolata, ispessita. I trattamenti presenti non sono cure vere e proprie, sebbene i prodotti siano considerati “salvavita” in quanto indispensabili per mantenere la pelle morbida, evitare il formarsi di lesioni e infiammazioni. Si tratta di trattamenti topici i cui obiettivi sono: evitare la formazione di squame, grazie ai cheratolitici, che trattengono l'umidità nella pelle affinché non si renda secca e rigida, idratandola con emollienti. Questi prodotti, non sono inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ma la riforma del titolo V della Costituzione ha previsto per le Regioni la possibilità di utilizzare risorse proprie per garantire servizi e prestazioni aggiuntive ai LEA. Pertanto è possibile registrare variazioni di accesso alle cure da Regione a Regione. La Regione Puglia sta uscendo dal piano di rientro, pertanto le ASL si stanno organizzando per quando sarà possibile allocare risorse *ad hoc*.

Metodi. Al fine di identificare un elenco di prodotti prescrivibili, sono stati analizzati nella nostra ASL: 5 tipologie di shampoo, 15 detergenti e 30 idratanti, prescritti negli ultimi 20 anni dai Centri di Riferimento della Regione.

Risultati. Tutte le sostanze utilizzate nei cosmetici sono considerate sicure perché sottoposte a controlli rigorosi. Alcuni cheratolitici, possono però essere assorbiti attraverso la pelle, con potenziali effetti secondari dannosi per il corpo; taluni acidi possono essere irritanti. Inoltre la *Scientific Committee on Cosmetic Products and non food products* (SCCNFP), ha elencato un gruppo di 26 sostanze, sintetiche o naturali, che possono potenzialmente indurre reazioni allergiche in maggiore percentuale rispetto ad altre, nelle persone predisposte. Tra i prodotti prescritti sono stati segnalati come “non sicuri” 3 shampoo, 10 detergenti e 14 idratanti.

Conclusioni. In campo cosmetologico spesso i prodotti mancano di schede tecniche appropriate come nel campo farmaceutico, gli ingredienti in etichetta vengono elencati privi delle percentuali. L'analisi risulta difficoltosa per la mancanza di dati in letteratura su eventuali effetti dannosi dovuti ad un uso continuo di questi prodotti. Sarebbe auspicabile un unico elenco a livello nazionale che garantisca un'assistenza uniforme sul territorio.

RUOLO DEL FARMACISTA NEL MONITORAGGIO DEI FARMACI PER L'IPERTENSIONE E PER IL DIABETE

Annetta Antonino, Cicconetti Andrea
Federfarma, Roma

Introduzione. All'interno della manifestazione *Race for the cure* (Roma, maggio 2014) è stato allestito il "Villaggio della Salute" con la presenza di numerose postazioni fisse dove è stato possibile eseguire visite mediche ed esami diagnostici. I farmacisti di Roma erano presenti con un proprio stand, organizzato da Federfarma Roma, e durante i 3 giorni della manifestazione 13 farmacisti volontari (M. Amirkhanian, M.G. Annetta, F. Armato, G. Di Stefano, P.M. Di Terlizzi, A. Franchi, V. Iammarino, S. Ivella, P. Minonzio, S. Parisi, G. Perroni, F. Vita, L. Sapienza) si sono alternati per assistere i pazienti nell'automisurazione della pressione arteriosa e rilevare i dati con un breve questionario. All'interno dello stand erano presenti anche due infermieri professionali per coadiuvare i pazienti nell'automisurazione della glicemia.

Metodi. Si sono sottoposti all'automisurazione della pressione 1.244 soggetti (20% in più rispetto al 2013). Tutti costoro si sono sottoposti anche ad automonitoraggio della glicemia (282 hanno dichiarato di essere a digiuno da almeno 8 ore).

Risultati. 471 dei 1.244 soggetti (38%) sono risultati ipertesi secondo la classificazione del JNC 8 e, di questi, 267 hanno dichiarato di non saperlo e di aver appreso in quella sede di avere un valore elevato. 194 soggetti hanno dichiarato di assumere farmaci antiipertensivi così suddivisi: ace-inibitori (62 soggetti); sartani (39); betabloccanti (38) sartani+diuretico (19); calcioantagonisti (25); ace-inibitori+diuretici (15); betabloccanti+diuretici (2); diuretici (11); alfabloccanti (2) ace-inibitori+betabloccanti+diuretici (3); calcioantagonisti+diuretici+betabloccanti (2); betabloccanti+sartani (2). Dei 1.244 soggetti sottoposti ad automisurazione della pressione 379 hanno dichiarato di assumere anche integratori e/o prodotti naturali e 181 erano fumatori. Dei 282 soggetti che hanno eseguito l'automonitoraggio della glicemia a digiuno 23 avevano un valore superiore a 110 mg/dl.

Conclusioni. L'indagine dimostra, ulteriormente, il ruolo fondamentale della farmacia, come presidio sanitario capillare sul territorio, nel monitoraggio delle più importanti patologie a largo impatto sociale, sia per quanto riguarda la prevenzione, sia per la rilevazione di dati sanitari quali l'adesione alla terapia e le interazioni con altri farmaci e/o prodotti naturali in grado di ottimizzare le terapie e ridurre le ospedalizzazioni.

PROFILO DI SICUREZZA DOSE-DIPENDENTE DELLA KETAMINA: ANALISI DEL DATABASE DELL'OMS

Arzenton Elena (a), Opri Sibilla (a), Auber Alessia (b), Fumagalli Guido (a), Leone Roberto (a), Chiamulera Cristiano (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università degli Studi, Verona*

(b) *Aptuit, Drug Discovery and Design, Verona*

Introduzione. La ketamina è un farmaco anestetico il cui uso ricreazionale è aumentato nel corso degli anni. Recenti ricerche hanno inoltre dimostrato che la singola somministrazione di ketamina a dosaggio sub-anestetico induce un rapido effetto antidepressivo. Lo scopo dello studio è stato quello di caratterizzare il profilo di sicurezza dose-dipendente della ketamina soprattutto relativamente al suo utilizzo a basso dosaggio in modo da avere un riferimento per i futuri farmaci ketamina-like. Le reazioni avverse a ketamina sono state raccolte analizzando i *report* presenti nel database di segnalazione spontanea dell'Organizzazione mondiale della sanità (VigiBase).

Metodi. I dati sono stati estratti da VigiBase in cui le reazioni avverse sono codificate secondo la terminologia MedDRA e vengono raggruppate secondo la Classificazione sistemica organica (*System Organ Class, SOC*). Sono stati selezionati i *report* in cui l'età dei pazienti era maggiore di 12 anni e in cui era specificato il dosaggio della ketamina. I casi sono stati suddivisi in due gruppi a seconda della dose di ketamina riportata: Gruppo A, dose di ketamina ≤ 30 mg e Gruppo B, dose di ketamina > 30 mg. Il dosaggio di 30 mg è stato scelto come criterio discriminativo tra un ipotetico utilizzo della ketamina come antidepressivo (Gruppo A) e come anestetico (Gruppo B).

Risultati. Al 31 dicembre 2013 i *report* analizzabili in base ai criteri di selezione erano 485 di cui 104 appartenenti al Gruppo A e 381 al Gruppo B. Le caratteristiche generali dei due gruppi risultano pressochè paragonabili e per entrambi i gruppi le reazioni avverse maggiormente rilevate riguardano il SOC dei "Disturbi Psichiatrici" e quello delle "Patologie del sistema nervoso".

Conclusioni. Lo studio si è basato sui dati della segnalazione spontanea la quale permette un'analisi dei dati su larga scala, consente di studiare il profilo di sicurezza di un farmaco, ma presenta dei limiti ben noti tra cui quello della sottosegnalazione. I risultati mostrano una buona tollerabilità della ketamina che risulta non essere diversa tra l'utilizzo a basso o alto dosaggio. I Medici devono pertanto essere consapevoli che reazioni che coinvolgono i SOC psichiatrico e nervoso potrebbero verificarsi anche a basse dosi.

ANALISI DELL'ANDAMENTO PRESCRITTIVO DEGLI ACE - INIBITORI E DEI SARTANI NELLA ASL 1 DI SASSARI

Azara Luana, Dachena Ornella, Fois Maria Paola
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Sassari

Introduzione. L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante problema sociale in continua crescita e dagli enormi costi economici. I farmaci della classe ATC C09 (sostanze ad azione sul sistema renina - angiotensina) sono i più utilizzati per il controllo pressorio, con un consumo nella nostra Asl, nel I semestre 2014 pari al 53,6% delle confezioni e al 65,6% della spesa rispetto agli altri ipotensivi. Scopo del lavoro è valutare l'incidenza prescrittiva dei farmaci della classe C09 con particolare interesse alle prescrizioni dei sartani non inseriti nel Prontuario Terapeutico della Regione Sardegna e degli ace-inibitori associati ai Ca-antagonisti.

Metodi. Sono stati raccolti ed esaminati i dati relativi alle prescrizioni territoriali dei farmaci della classe C09 per la Asl 1 di Sassari nel I semestre 2014, utilizzando il programma Farmastat. Per ogni sottoclasse ATC4 si è determinato il numero dei nuovi trattati e l'incidenza prescrittiva; per le classi degli ace-inibitori e dei sartani associati e non (C09AA/C09CA e C09BA/C09DA), si è valutato inoltre lo scostamento dagli Obiettivi Regionali.

Risultati. I nuovi trattati per la classe C09 nel periodo considerato sono 3.205 così distribuiti: 47,36% C09A, 14,60% C09BA, 7,18% C09BB, 18,66% C09CA, 11,26% C09DA, 0,9% C09DB e 0,03% C09X. Sono in forte aumento le prescrizioni di ace inibitori associati ai Ca-antagonisti (35% rispetto al primo semestre 2013 con un incremento della spesa lorda del 38%). Per quanto riguarda i farmaci fuori PTR risultano rilevanti le prescrizioni sia di olmesartan medoxomil (190 nuovi trattati), con una incidenza di spesa del 42,78% rispetto alla classe dei C09CA, sia di olmesartan medoxomil associato al diuretico (85 nuovi trattati), con una incidenza di spesa del 31,04% rispetto alla classe dei C09DA. Complessivamente i sartani non associati incidono per il 3,14% sulla spesa totale dei farmaci, mentre le forme associate ai diuretici incidono per il 4,18%. Il rapporto prescrittivo C09A/C09C (57/43) si discosta di 16,5 punti percentuali dal valore di riferimento individuato dalla Regione (73,5/26,5). Per l'area terapeutica C09B/C09D il rapporto prescrittivo è pari a 38,8/61,2 con uno scostamento di 17,1 punti percentuali rispetto all'Obiettivo Regionale (55,9/44,1).

Conclusioni. Il ricorso all'utilizzo dei farmaci fuori Prontuario è rilevante e ciò pone problemi di ordine etico ed economico. Le prescrizioni delle nuove associazioni (ace-inibitori e sartani associati ai Ca-antagonisti) sono in continuo aumento e sarà prioritario verificarne l'appropriatezza prescrittiva. Sarebbe auspicabile non solo ridurre gli scostamenti percentuali dai valori di riferimento individuati dalla Regione, ma anche inserire tra gli obiettivi Regionali indicatori per le nuove associazioni con calcio antagonisti.

STUDIO RETROSPETTIVO COMPARATIVO SULL'EFFICACIA DELL' EPOETINE NEI DIALIZZATI

Barbato Ilaria, Del Pizzo Vincenzo
Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL Salerno, Nocera Inferiore, Salerno

Introduzione. La Regione Campania con Decreto n. 27/2013 ha incentivato la prescrizione dei farmaci biosimilari con costo più basso come prima scelta nei confronti del paziente *naive* per tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate salvo diverso giudizio clinico sottolineando che nel caso di inefficacia terapeutica la prescrizione del farmaco originator va motivata. Le epoetine vengono distribuite ai pazienti dializzati dalla Farmacia territoriale del DS 60 dell'ASL SA ai Centri di Dialisi che mensilmente ne chiedono la fornitura. Obiettivo del presente lavoro è stato analizzare nel 2013 il consumo e l'efficacia (mantenimento del valore di emoglobina nel *range* richiesto dal piano terapeutico AIFA) delle epoetine originator e biosimilari nei pazienti dializzati.

Metodi. I dati sono stati raccolti attraverso il programma aziendale per l'erogazione diretta dei farmaci (AREAS), e sono stati elaborati in una procedura *access ad hoc* conteggiando il numero di pazienti, i consumi ed i relativi costi. Per ogni paziente in carico sono stati raccolti i valori dell'emoglobina risultati dall'emocromo eseguito mensilmente fornito dai Centri di Dialisi accreditati.

Risultati. I pazienti dializzati che hanno assunto epoetine nel 2013 sono stati 90; di questi 30 hanno utilizzato Aranesp® (darbepoetina alfa), 9 Mircera® (metossipolietilenglicole-epoetina beta), 29 Eprex® (epoetina alfa), 8 Neorecormon® (epoetina beta), 15 Retacrit® (epoetina zeta) e 1 Binocrit® (epoetina alfa). Al 40,21% dei pazienti sono state somministrate epoetine a lunga durata d'azione (Aranesp® e Mircera®) che permettono una frequenza di somministrazione più bassa, al 59,79% epoetine naturali tra cui le più utilizzate sono state l'Eprex® con un costo per 100 unità pari a € 0,389 seguito dal Retacrit® con un costo per 100 unità di € 0,261. Nel 2013 il costo sostenuto per i 29 pazienti dializzati che hanno utilizzato Eprex®, originator, è stato di € 63.084,73, quello per i 15 pazienti che hanno utilizzato il Retacrit®, biosimilare, è stato di € 14.422,48 incidendo per il 40,12% l'uno e per il 9,17% l'altro sul costo totale sostenuto per le epoetine ai pazienti dializzati del DS 60 (€ 157.246,19). La spesa media annua per paziente, considerando tutti i dosaggi, per l'Eprex® è stata di € 2.175,34 e per il Retacrit® di € 961,50. L'emocromo sia con l'utilizzo dell'originator che del biosimilare è stato mantenuto nel *range* tra 11 e 12 g/dL.

Conclusioni. Ai pazienti *naive* è stata somministrata un'epoetina biosimilare caratterizzata da medesima efficacia, tollerabilità e profilo di eventi avversi. L'epoetina con miglior rapporto costo/efficacia, nell'ottica di una governance economica, è la "cura" migliore da poter offrire infatti l'*end point* primario (emoglobina) viene mantenuto nel *range* richiesto anche con il farmaco biosimilare.

ADERENZA AI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER LA SCLEROSI MULTIPLA NEL LAZIO: RISULTATI DI UNO STUDIO BASATO SUI SISTEMI INFORMATIVI SANITARI REGIONALI E SU DATI CLINICI

Bargagli Anna Maria*, Mayer Flavia*, Agabiti Nera*, Colais Paola*, Belleudi Valeria*, Davoli Marina*

Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale tra le più invalidanti che colpisce circa 68 mila persone in Italia. L'aderenza alle terapie con farmaci modificanti la malattia (DMTs) è un elemento chiave del trattamento ma la somministrazione parenterale e l'occorrenza di effetti collaterali limitano la *compliance*. Questo studio ha l'obiettivo di stimare l'aderenza e la persistenza alle DMTs nel Lazio, utilizzando sia i dati dei Sistemi Informativi Sanitari (SIS) sia le informazioni cliniche raccolte presso cinque centri ad alto volume di attività.

Metodi. La popolazione in studio include i residenti nel Lazio (18-65 anni), con un pregresso ricovero per SM o esenzione per malattia e almeno una prescrizione per uno dei farmaci DMT (Interferone β 1a intra muscolo e sotto cutaneo, Interferone β 1b, Glatiramer, Natalizumab) nel periodo 01/01/2008-31/12/2010. Il periodo di *follow-up* è compreso tra la data della prima prescrizione (data indice) e il 31/12/2012. Sono stati studiati solo pazienti *naïve* (nessuna prescrizione nei 12 mesi precedenti la data indice). La misura di aderenza utilizzata è il *Medication Possession Ratio* (MPR) calcolata come proporzione di giorni coperti dal farmaco in un periodo di 730 giorni. Sono aderenti i pazienti con $MPR \geq 80\%$. La persistenza è stata stimata con il metodo Kaplan-Meier.

Risultati. Sono stati identificati 1.823 pazienti suddivisi in 5 coorti farmaco-specifiche: Interferone β 1a i.m. (N=405, 22,2%), Interferone β 1a sotto cutaneo (N=524, 28,7%), Interferone β 1b (N=439, 24,1%), Glatiramer (345, 18,9%), Natalizumab (110, 6,3%). L'età media della popolazione è di 39 anni, il 68% è costituito da donne, con differenze statisticamente significative tra coorti per genere ed età. A 24 mesi dalla data indice, la proporzione di pazienti aderenti va dal 51,4% per l'Interferone β 1a i.m. al 39,9% per l'Interferone β 1b ($p=0,02$). Dopo due anni, la proporzione di pazienti ancora in trattamento varia dal 36,1% per l'Interferone β 1a i.m. al 19% per l'Interferone β 1b ($p=0,02$); solo il 14% dei pazienti trattati con Natalizumab risulta ancora in trattamento.

Conclusioni. L'aderenza e la persistenza in trattamento con i farmaci DMT nei pazienti con SM nel Lazio non sono ottimali e presentano differenze tra le diverse terapie. L'identificazione dei fattori associati alla *compliance* ha una grande rilevanza ai fini del raggiungimento del successo terapeutico e quindi del mantenimento del migliore livello di salute possibile in una patologia cronica e progressivamente invalidante. La disponibilità di dati clinici in aggiunta a quelli derivanti dai SIS consentirà di analizzare con dettaglio i possibili determinanti dell'aderenza e della persistenza in trattamento.

**Partecipanti al gruppo Sclerosi Multipla della Regione Lazio*

INFORMAZIONE PER GLI OPERATORI SANITARI: PERIODICI DELLA ASL ROMA A

Bellante Luigi (a), Rivolta Riccardo (b), Riccioni Giovanna (b), Montinaro Patrizia (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Azienda Sanitaria Locale RMA, Roma

Introduzione. La parola “informare” si relaziona con la fornitura di notizie funzionali e la promozione di aggiornate modalità di comportamento e di lavoro nel sostegno delle competenze professionali in grado di dare valide risposte ai bisogni di salute della popolazione. In tale ambito l’Azienda Sanitaria Locale RMA ha ritenuto opportuno e significativo produrre due periodici di informazione, il primo rivolto ai Medici di Medicina Generale e ai Pediatri di Libera Scelta, il secondo ai Farmacisti dei quattro distretti della ASL RMA.

Metodi. Il primo periodico citato è stato denominato farmaAnotizie: ha cadenza mensile, pubblicato in formato elettronico sul sito della ASL RMA. Il farmaAnotizie, estremamente sintetico e di facile consultazione, con contenuti di stretta attualità e con il potenziamento dell’informazione sul farmaco, per ciò che attiene alla farmacoepidemiologia, farmacoeconomia e farmacovigilanza, presenta inoltre delle rassegne sintetiche su argomenti di emergente attualità, ed ancora predispone un forum di discussione e di approfondimento degli argomenti trattati. Il periodico rivolto all’attenzione dei Farmacisti della Assistenza Farmaceutica denominato Gazzettino farmaceutico (prodotto in formato cartaceo e inviato tramite fax) è deputato essenzialmente alla presentazione di argomenti di Legislazione farmaceutica; la sua periodicità è in funzione della promulgazione di decreti e disposizioni che devono essere posti con la massima rapidità all’attenzione degli specialisti di settore.

Risultati. Al settembre del 2014 [da maggio del 2010] sono stati prodotti per il farmaAnotizie 52 numeri, tutti disponibili (in formato PDF liberamente consultabile e scaricabile) su una pagina web dedicata del sito istituzionale della ASL RMA, il periodico inoltre raggiunge via web tutti i 500 tra MMG e PLS della ASL RMA tramite l’invio fatto loro dalle direzioni sanitarie della ASL stessa. Del Gazzettino Farmaceutico sono stati prodotti e inviati [da giugno del 2010] 172 numeri.

Conclusioni. Tale rapida comunicabilità sui temi che interessano il settore ha ottenuto notevole consenso nei destinatari i quali hanno via via segnalato la loro approvazione e soddisfazione per il rapporto relazionale così instaurato.

ADERENZA A FARMACI INALATORI NEI PAZIENTI CON BRONCOPNEUMATIA CRONICA OSTRUTTIVA: EFFETTO SULLA SOPRAVVIVENZA

Belleudi Valeria* (a), Agabiti Nera* (a), Di Martino Mirko* (a), Cascini Silvia* (a), Kirchmayer Ursula* (a), Pistelli Riccardo* (b), Fusco Danilo* (a), Davoli Marina* (a)
(a) Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma
(b) Dipartimento di Fisiologia Respiratoria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. L'evidenza scientifica dimostra che il trattamento combinato di corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori a lunga durata d'azione (LB) nei pazienti con Broncopneumatia Cronica Ostruttiva (BPCO) porta benefici in termini di sintomi, funzione e qualità della vita, mentre il dibattito sugli effetti sulla mortalità è ancora aperto. Il determinante dell'efficacia è tuttavia l'aderenza al trattamento. Pochi studi hanno sinora esaminato quanto l'uso continuativo a farmaci inalatori influenzi la sopravvivenza. Lo scopo dello studio era valutare l'impatto dell'aderenza alla terapia ICS/LB post ricovero per BPCO sulla mortalità a lungo termine utilizzando un approccio tempo dipendente.

Metodi. Lo studio si basa sui dati dei sistemi informativi di Lazio, Lombardia ed Emilia-Romagna. È stata arruolata una coorte di *new users* (45+ anni) con un ricovero per BPCO nel periodo 2006-2009 e almeno una prescrizione di farmaci respiratori (R03) entro 3 mesi dalla dimissione. La coorte è stata seguita per 5 anni registrandone la data di decesso. Durante il *follow-up* per ogni soggetto è stato determinato l'uso giornaliero di LB e di ICS a partire dalla data di dimissione e, attraverso la proporzione di giorni di copertura, sono stati individuati 5 livelli di esposizione al trattamento variabili nel tempo: trattato LB/ICS aderente, trattato LB/ICS non aderente, trattato LB aderente, trattato LB non aderente, trattato inappropriato (monoterapia ICS/altri R03). Sono state valutate le curve di sopravvivenza (modello di Cox) a 5 anni associate al trattamento aggiustate per le caratteristiche al baseline (socio demografiche, gravità clinica) e tempo dipendenti (riacutizzazioni, ricoveri cardiovascolari e uso di farmaci).

Risultati. Sono stati arruolati 12.124 individui sopravvissuti a 90 giorni post dimissione BPCO, 47,7% residenti in Lombardia e 28,4% nel Lazio, 46% donne, età media 73,8 anni, tempo medio di *follow-up* 2,4 anni. 3.415 soggetti avevano un decesso per cause naturali nei 5 anni (tasso di mortalità=11,9 per 100 anni persona). Gli aderenti al trattamento combinato LB/ICS avevano la più alta probabilità di sopravvivere a 5 anni. Rispetto ai non aderenti al trattamento combinato LB/ICS gli individui aderenti alla monoterapia LB presentavano un minore rischio di mortalità (HR=0,89; CI95% 0,79-0,99). La curva di sopravvivenza più sfavorevole era associata al trattamento inappropriato.

Conclusioni. L'aderenza alla terapia inalatoria risulta fondamentale per l'efficacia del trattamento nei pazienti BPCO: iniziare precocemente il trattamento dopo una dimissione per BPCO e mantenere il paziente in trattamento appropriato è altrettanto efficace ed importante dell'uso combinato di ICS e LB. Studi di questo genere possono avere un rilevante impatto sulla pratica clinica.

*Partecipanti al Gruppo OUTPUT

CONFRONTO PROFILO DI SICUREZZA DI BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB E PEGAPTANIB NEL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE: ANALISI BANCA DATI DELLE REAZIONI AVVERSE DELL'OMS (VIGIBASE)

Biagi Chiara (a), Conti Valentino (b), Montanaro Nicola (a), Melis Mauro (a), Buccellato Elena (a), Donati Monia (a), Covezzoli Anna (c), Venegoni Mauro (b), Vaccheri Alberto (a), Motola Domenico (a)

(a) *Farmacologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*

(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano*

(c) *CINECA, Bologna*

Introduzione. La degenerazione maculare correlata all'età (DMLE) rappresenta la causa principale di cecità nella popolazione di età superiore ai 50 anni. Fino al 2007, le terapie per la DMLE prevedevano la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica e il pegaptanib. Nel 2007 è stato approvato il ranibizumab, primo anticorpo monoclonale anti-VEGF disponibile sul mercato per l'uso intravitreale nella DMLE. Tuttavia, ancor prima che gli studi di fase III sul ranibizumab fossero completati, in letteratura si erano già diffuse prove a favore dell'impiego intravitreale *off-label* del bevacizumab, in commercio dal 2005 come terapia sistemica anticancro. Le due molecole possono essere considerate simili in termini di efficacia ma rimangono dubbi sul loro profilo di sicurezza. La presente ricerca è stata condotta utilizzando le segnalazioni di sospetta ADR raccolte nel periodo gennaio 2010-dicembre 2012, presenti nel database dell'OMS (UMC-Vigibase) e riguardanti ranibizumab, bevacizumab e pegaptanib. Ciò al fine di dare il contributo della pratica clinica quotidiana alla discussione sulla sicurezza comparativa di questi farmaci, proveniente al momento solo da studi sperimentali.

Metodi. Dopo rimozione di eventuali duplicati dal database, è stata applicata la valutazione statistica mediante l'utilizzo del *Reporting Odds Ratio* (ROR) come misura di disproporzionalità, con intervallo di confidenza al 95% e valore di p.

Risultati e conclusioni. L'analisi è stata condotta su 3.180 segnalazioni, per un totale di 7.753 coppie farmaco-reazione. Il bevacizumab è stato associato in maniera statisticamente significativa ad eventi di endoftalmite (ROR 1,90; 95% CI 1,48-2,43) e uveite (10,62; 6,62-17,05); per il ranibizumab è emersa un'associazione con ictus (1,54; 1,14-2,10) e infarto del miocardio (1,73; 1,18-2,53). Il pegaptanib è stato associato a diminuzione della vista (1,98; 1,12-3,5), nausea (3,29; 1,57-6,86), vomito (2,91; 1,2-7,07) e reazioni di ipersensibilità (8,75; 3,1-24,66). I dati mostrano un aumento della disproporzionalità per le ADR cardiovascolari nei pazienti trattati con ranibizumab e per le infezioni oculari in quelli trattati con bevacizumab. Non è emerso nessun aspetto di sicurezza rilevante per pegaptanib. Questi risultati si aggiungono alle evidenze provenienti da altri studi pubblicati in letteratura e confermano l'opportunità di trattare i pazienti affetti da DMLE con il bevacizumab sia per la sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia sia per il più

favorevole profilo di sicurezza e, non da ultimo, per il notevole risparmio per il servizio sanitario. Alla luce del rischio di contaminazione del bevacizumab, resta valida la raccomandazione di allestire il medicinale in condizioni di sterilità.

MONITORAGGIO PRESCRIZIONE FARMACEUTICA CONVENZIONATA E FARMACOUTILIZZAZIONE DI BUSERELINA, LEUPRORELINA, GOSERELIN, TRIPTORELINA NELL'EX AS 4 DI COSENZA NEL 2012

Bianchi Carmela (a), Sconza Franco (a), Bianchi Angela (b)

(a) Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

(b) Ufficio Scolastico Regionale Calabria, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

Introduzione. Gli analoghi sintetici a lunga durata d'azione del GnRH sono capaci di sopprimere la secrezione di gonadotropine, questo effetto farmacologico viene usato nella terapia di patologie di elevata incidenza e prevalenza: carcinoma prostata; carcinoma mammella; endometriosi; fibromi uterini non operabili, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica dei 4 farmaci. Questo studio, che ha l'obiettivo di vigilare sul corretto uso degli analoghi, descrive l'utilizzo nel 2012 di buserelina, leuprorelina, goserelin, triptorelina nell'ex AS4 Cosenza, comprendente i Distretti di: Cosenza, Rende, Valle Crati, Rogliano, Acri, con popolazione generale 288.152 abitanti.

Metodi. I dati provenienti dalle prescrizioni mediche, in assistenza farmaceutica convenzionata, oltre che dai Piani Terapeutici secondo la Nota AIFA 51 e successive disposizioni, sono stati organizzati in un database farmaceutico territoriale su foglio elettronico, corredato da tabelle e grafici da cui sono stati estrapolati dati riguardanti le prescrizioni in convenzionata e l'uso dei 4 analoghi. La standardizzazione diretta ha prodotto risultati circa la distribuzione dei farmacoutilizzatori, prescrizioni, spesa. Le misure di esposizione al farmaco e gli indicatori di durata del trattamento sono stati estrapolati specificatamente per carcinoma prostata e leuprorelina a più basso dosaggio.

Risultati. I farmacoutilizzatori 2012 dei 4 analoghi ex AS4 sono 735, 0,3% dell'intera popolazione, 65% maschi. La distribuzione rispetto all'età risulta sensibilmente diversa nei sessi: negli uomini riguarda l'età avanzata 56-98 anni con maggiore frequenza nella classe 80-84, nelle donne dai 27 ai 54 anni, la classe prevalente è tra i 45-49 anni. Standardizzando per 1000 abitanti il distretto con più alto tasso di farmacoutilizzatori è risultato quello di Rende 3,3%, seguito da Cosenza 2,36%, Acri 2,3%, Valle Crati 2,24%, Rogliano 2,16%. Le prescrizioni risultano essere 2.420, 59% relative agli uomini, 40% alle donne, 1% agli under 18. Il distretto con maggior numero di prescrizioni è Cosenza, contestualmente con il maggior numero di utilizzatori. L'appropriatezza prescrittiva, solo 9 prescrizioni non conformi, è stata rilevata dal controllo dei Piani Terapeutici e dalle prescrizioni. Per KP e leuprorelina a più basso dosaggio sono state calcolate: DDD totali=6.090; DDD/1000 abitanti di 18+anni=50; DDD/1.000 abitanti di 18+anni/die=0,13; DDD per utilizzatore di 18+anni=179; numero di prescrizioni per utilizzatore=6. La spesa per i 4 analoghi rappresenta l'1% della spesa farmaceutica convenzionata dell'ex AS.

Conclusioni. Si rileva dallo studio il calo di farmacoutilizzatori, prescrizioni, spesa, dovuto in particolare alla diversa modalità di distribuzione DPC. L'appropriatezza prescrittiva continua a migliorare in ciascuno dei cinque distretti. Il monitoraggio dei quattro analoghi continua a rilevare l'uso specifico in carcinoma della prostata da parte degli utilizzatori di sesso maschile.

MEDICINALI EQUIVALENTI A BASE DI CLOPIDOGREL: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA CLINICA

Bianchi Stefano, Diana Preziosa, Palladino Chiara, Scanavacca Paola
Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Introduzione. Un tema molto discusso sia dalla comunità scientifica che dai cittadini riguarda l'efficacia e la sicurezza dei farmaci equivalenti. Considerato l'iter registrativo di questa tipologia di medicinali sono relativamente pochi gli studi clinici di efficacia che confrontano medicinali *branded* vs equivalenti. A tal proposito ci è sembrato interessante verificare nella vita reale l'impiego clinico di un medicinale equivalente a base di clopidogrel vs il rispettivo *branded*, ai fini di indagare se esistono differenze relative al profilo di efficacia e sicurezza.

Metodi. Studio osservazionale retrospettivo condotto all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (AOUFE, Ospedale provinciale con un bacino di utenza di circa di 350.000 persone). Attraverso l'analisi delle SDO dell'AOUFE si sono analizzati i ricoveri dei pazienti per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari correlabili all'utilizzo di plavix da gennaio 2009 a dicembre 2010 e quelli relativi all'utilizzo di clopidogrel generico da gennaio 2011 a dicembre 2012. Sono stati utilizzati, ai fini dell'analisi di farmaco utilizzazione, i dati provenienti dal programma di erogazione diretta farmaci dell'AOUFE, in modo da includere i pazienti che nel periodo considerato 2009-2012 hanno iniziato la terapia antiaggregante con clopidogrel. L'*endpoint* primario dello studio è la verifica di un nuovo evento d'infarto cerebrovascolare e/o cardiovascolare entro 180 giorni dall'inizio della terapia e una seconda ospedalizzazione.

Risultati. Lo studio ha incluso 713 pazienti, di cui 409 in terapia con il *branded* (2009-10) e 304 con l'equivalente (2011-12). L'età media era di 70 ± 11 (*range* 30-99); il 68% erano uomini e il 32% donne. La percentuale di pazienti che hanno avuto un rievvento dopo l'inizio della terapia è stata pari al 6%, in particolare il 3% (11 pazienti) dei pazienti in trattamento con il *branded* hanno avuto un secondo evento di natura cerebrovascolare e/o cardiovascolare contro il 10% (30 pazienti) dei pazienti in terapia con il generico ($p < 0,05$ OR=3,9).

Conclusioni. Lo studio da noi condotto, pur con tutti i limiti degli studi osservazionali, sembrerebbe mostrare una maggiore efficacia del clopidogrel *branded* rispetto all'equivalente nella prevenzione degli eventi secondari cardiovascolari e/o cerebrovascolari (3% vs 10%). Viene confermata l'efficacia della terapia antiaggregante a base di clopidogrel: solo il 6% dei pazienti ha avuto un rievvento.

VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI: UN PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA PRESSO L'AORN DI CASERTA

Borino Carmela Rosa, Borino Antonio, Giordano Marialuisa
*Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano,
Caserta*

Introduzione. La valutazione della sicurezza d'uso dei farmaci in particolare biologici è una questione di elevata importanza e, tenuto conto del fatto che per questi non ci sono dati attendibili circa il loro profilo beneficio-rischio a lungo termine, è utile monitorarli attentamente. Al fine di attuare quanto deliberato dalla Regione Campania, da giugno 2013 un farmacista monitor ha iniziato uno studio osservazionale sul monitoraggio degli eventi avversi con l'obiettivo anche di implementarne le segnalazioni, sensibilizzando gli operatori sanitari al fine di creare una cultura della farmacovigilanza intesa come attività routinaria.

Metodi. Attraverso il sistema informativo aziendale sono stati analizzati i dati di consumo ospedaliero dei biologici in uso e quantificato il numero di pazienti in trattamento. Sono stati organizzati incontri formativi/informativi con i medici dei 5 reparti maggiormente coinvolti nella prescrizione dei biologici ed è stato concordato un calendario di presenze del monitor in reparto al fine di raccogliere direttamente le informazioni necessarie mediante intervista ai pazienti e/o analizzando le cartelle cliniche. Tutte le ADR sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza o in caso di farmaci esteri contattata l'azienda produttrice e l'Agenzia Italiana del Farmaco. I pazienti con ADR da biologico sono stati registrati per il *follow-up* nella Scheda di Monitoraggio predisposta dalla Regione Campania.

Risultati. Nel 2012 le segnalazioni totali di ADR sono state 17; nel 2013 il numero è stato di 52, con il maggior picco nel mese di agosto. Nel periodo giugno 2013/2014 sono state raccolte 64 ADR totali, interessando maggiormente il sesso femminile, di cui il 21% gravi come 2 casi di neuropatia periferica di grado III e osteonecrosi mascellare, 1 caso di Sindrome di Lyell ed arteriopatia obliterante periferica. Le segnalazioni relative ai biologici sono state 28, con rituximab e bortezomib seguiti da infliximab ed etanercept come principi attivi a più elevata incidenza di ADR. Il tipo di reazioni più frequenti sono state quelle a carico delle Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, seguite da Reazioni di insuccesso al trattamento.

Conclusioni. Dall'inizio dell'attività ad oggi, è nettamente aumentato il numero di segnalazioni anche di farmaci non biologici. La presenza del farmacista in reparto sta fortemente stimolando alla segnalazione i clinici che precedentemente tendevano a sottovalutare o a considerare la segnalazione come "un rallentamento dell'attività lavorativa". Inoltre, tale figura è stata apprezzata dai clinici che nel farmacista hanno ritrovato un riferimento utile non solo nella compilazione della scheda ma anche di supporto professionale.

EFFICACIA, TOSSICITÀ, QUALITÀ DELLA VITA E COSTI DI BOCEPREVIR E TELAPREVIR NEL POLICLINICO DI BARI: 15 MESI DI TERAPIA

Buongiorno Silvia (a), Amendolagine Sabrina (a), Faggiano Maria (b), Lattarulo Michele (a,b)
(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari*
(b) *Area Farmaceutica, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari*

Introduzione. Ad oltre un anno dall'immissione in commercio di Boceprevir e Telaprevir (DAA), i farmacisti del Policlinico di Bari, in collaborazione con il reparto di Patologia Clinica, hanno comparato i dati sperimentati con quanto ottenuto nella *real-life* in riferimento a costi, tossicità e qualità della vita (QdV) in 13 pazienti trattati con DAA. La stima di questi parametri ha portato a conclusioni farmaco-economiche, eventualmente sfruttabili per un confronto con i prossimi anti-HCV. L'obiettivo è valutare, rispetto a quanto pubblicato negli studi registrativi, i costi "grezzi" della terapia farmacologica, correlandoli ai parametri di efficacia e QdV.

Metodi. Analisi di cartelle cliniche per estrapolare dati su efficacia e tossicità, valutazione di questionari sulla QdV e consultazione di Farmadati per ricavare costi relativi alle terapie.

Risultati. Per 13 pazienti, 8 trattati con Boceprevir e 5 con Telaprevir, la spesa farmacologia totale è circa € 945.267,11. Tale costo è la sommatoria delle singole confezioni di DAA dispensate per ciascun paziente e delle terapie ancillari e/o addizionali quali: morniflumato, calcio levofolinato, cianocobalamina, ciprofloxacina, fosfomicina, metoclorpramide, lenograstim, levofloxacina, loperamide, desloratadina, anonet crema, tiamina cloridrato, piridossina cloridrato cianocobalamina, pregabalin, lattulosio, allopurinolo, albumina, lidocaina, collutorio ed eritropoietina. Il trattamento con Boceprevir è risultato pari a € 410.201,69, quello con Telaprevir € 446.998,14 e le terapie secondarie € 88.067,28. Degli 8 pazienti curati con Boceprevir, 2 hanno manifestato un abbassamento dei valori di GOT, 2 delle PLT e 7 dei GB. 3 pazienti hanno sospeso la terapia per HCV-RNA sempre positivo o positivizzato in seguito e manifestazione di piastrinopenia acuta con necessità di aferesi. 3 pazienti negativizzano dal 2/3 mese di trattamento ed altri 2 positivizzano durante 1/3 mesi del Sustained Virological Response (SVR). I pazienti trattati con Telaprevir sono stati 8 (3 sopraggiunti per shift terapeutico da boceprevir), tutti hanno evidenziato normalizzazione delle transaminasi risultanti invece elevati nel pre/post-trattamento. Al contrario, PLT e GB sono risultati sempre inferiori rispetto ai valori di riferimento. Su 8 pazienti, 3 hanno positivizzato: 2 durante la triplice, 1 durante l'SVR. Attualmente, 7 pazienti mantengono HCV-RNA negativo. I questionari rivelano che nel 100% dei pazienti la QdV peggiora durante il trattamento per gli effetti collaterali e nel 85% migliora con sospensione della stessa.

Conclusioni. Le aspettative degli studi clinici non sono state confermate dalla valutazione dei costi "grezzi" dei farmaci suddetti e tanto meno quelli sulla QdV, a differenza di quelli sull'efficacia risultati parzialmente confermati. Si prospetta uno studio più approfondito di analisi dei costi intangibili, indagini cliniche ed ospedalizzazioni.

REAZIONI AVVERSE DA INIBITORI DELLE PROTEASI IN PAZIENTI CON EPATITE C CRONICA

Cacciola Irene (a), Arcoraci Vincenzo (b), Filomia Roberto (a), Pitrone Cettina (a), Caccamo Gaia (a), Cutroneo Paola (c), Macri Rosamaria (b), Sirna Valeria Maria Grazia (b), Giardina Claudia (b), Squadrito Giovanni (a), Raimondo Giovanni (a), Caputi Achille Patrizio (b,c)

(a) *Unità Operativa Complessa Epatologia Clinica e Biomolecolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

(b) *Farmacologia, Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

(c) *Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

Introduzione. In Italia da maggio 2013 sono stati approvati per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1 (CHC) boceprevir e telaprevir, inibitori delle proteasi di prima generazione ad azione diretta (DAA), in associazione a peginterferone e ribavirina. Gli studi registrativi mostrano un incremento dei tassi di risposta virologica sostenuta nonostante tale terapia risulti gravata da importanti effetti collaterali. Obiettivo di questo studio osservazionale è quello di stimare la frequenza e la tipologia di eventi avversi da DAA in pratica clinica.

Metodi. Da giugno 2013 a marzo 2014 sono stati inclusi nello studio 55 pazienti (34 uomini/21 donne) di età media: $56 \pm 8,6$ anni. I pazienti sono stati stratificati in base a tre variabili: a) grado di fibrosi epatica: 11 fibrosi lieve/moderata (F2-F3) ed in 44 fibrosi severa e cirrosi (F4-F5); b) precedente trattamento: 21 mai trattati (*naive*) e 34 *non responders*; c) presenza di comorbidità: diabete, ipertensione, tireopatia, sindrome ansioso depressiva. Le frequenze assolute e relative di ADR, sono state stratificate per tipologia e principio attivo.

Risultati. Dei 55 pazienti arruolati nello studio, 30 sono stati trattati con telaprevir, 20 con boceprevir, 5 sono stati esclusi dall'analisi per insorgenza di ADR gravi in fase di lead-in. Dei 50 pazienti in terapia con DAA, 46 (92%) hanno manifestato eventi avversi e di questi 16 (34,8%) hanno manifestato ADR gravi. Complessivamente sono stati registrati 75 episodi di ADR. I pazienti con ADR nei trattati con telaprevir o boceprevir risultano rispettivamente 28 (93,3%) e 15 (75,0%) ($p=0,067$). Gli eventi avversi più frequentemente registrati sono stati anemia e *rash* cutaneo. L'anemia è presente in 21 (70%) dei trattati con telaprevir e 11 (55%) dei trattati con boceprevir ($p=ns$). Il *rash* è presente in 17 (56,6%) dei trattati con telaprevir e 3 (15,0%) dei trattati con boceprevir ($p=0,0032$). In tutto 34 pazienti hanno terminato il trattamento, di questi, 12 (35,3%) risultano con l'HCV-RNA non rilevabile a fine trattamento (EOT) e 22 (64,7%) hanno avuto un fallimento virologico durante terapia: 8 pazienti per breakthrough virologico (23,5%), 2 *null responder* (5,9%), 2 hanno sospeso la terapia volontariamente (5,9%) e 10 hanno sospeso per ADR gravi (29,4%).

Conclusioni. L'incidenza di anemia risulta sovrapponibile per entrambi i DAA mentre i *rash* sono più frequenti nei pazienti trattati con telaprevir. In oltre un terzo dei pazienti le ADR sono state gravi causando spesso la sospensione e, quindi, il fallimento terapeutico in pazienti che non dispongono attualmente di valida terapia alternativa.

PROGETTO DI MONITORAGGIO DELLE INTERAZIONI FARMACO-FARMACO NEL PAZIENTE ANZIANO CHE ACCEDE IN PRONTO SOCCORSO: ANALISI DEI PRIMI DUE ANNI DI ATTIVITÀ

Capogrosso-Sansone Alice (a), Blandizzi Corrado (a,b), Montagnani Sabrina (a), Ruggiero Elisa (a), Mantarro Stefania (a), Saporiti Alessandra (a), Qasem Ahmed (c), Felici Sara (d), Bini Giacomo (c), Cottone Silvia (c), Malatesta Maria Giovanna (c), Marino Alessandra (a), Convertino Irma (b), Pasqualetti Giuseppe (c), Monzani Fabio (c), Santini Massimo (e), Tuccori Marco (b)

(a) *Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(b) *Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

(c) *Sezione Dipartimentale Geriatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

(d) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda Unità Sanitaria Locale 5, Pisa*

(e) *Unità Operativa Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

Introduzione. Numerose associazioni di farmaci la cui combinazione può aumentare il rischio di eventi avversi sono state ormai identificate ma la frequenza con la quale un'interazione potenziale si associa ad un evento sintomatico vero e proprio è meno nota. L'obiettivo di questo studio è quello di determinare la frequenza e le caratteristiche delle potenziali Interazioni Farmaco-Farmaco (IFF) nel paziente anziano che accede in Pronto Soccorso (PS) e definire quali di queste IFF si verificano con segni e sintomi attesi e compatibili con il motivo d'accesso in PS.

Metodi. L'analisi è stata effettuata retrospettivamente sui dati raccolti da maggio 2012 a maggio 2014 nell'ambito di un programma di consulenza farmacologica dedicato ai pazienti anziani (età ≥ 65 anni) che accedono al PS dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. Un farmacologo e un geriatra collaborano con i clinici del PS nel valutare gli accessi correlabili alla terapia farmacologica assunta dal paziente. Ogni paziente incluso è stato intervistato al fine di raccogliere i dati demografici e farmacologici. Tutte le potenziali IFF sono state identificate tramite Thomson Micromedex[®], e classificate sulla base della rilevanza clinica (controindicata, maggiore, moderata, minore). Ogni accesso al PS è stato valutato considerando la diagnosi alla dimissione per determinare la corrispondenza con i segni e sintomi attesi per ciascuna interazione riportata su Micromedex[®].

Risultati. Durante i due anni in studio sono stati registrati 3.005 accessi (2.763 pazienti: età media 80 anni e 58% donne) e 16.662 farmaci, con un numero medio di farmaci assunti per paziente di $5,1 \pm 3,4$. I farmaci maggiormente riportati sono stati acido acetilsalicilico (ASA), furosemide e pantoprazolo. Sono state identificate 7.451 IFF potenziali (41 controindicate, 2.000 maggiori, 5.208 moderate, 197 minori e 5 indefinite) riscontrate in 1.899 (63%) pazienti, quella maggiormente riportata (324 casi) è stata ASA-furosemide (riduzione effetto diuretico ed antiipertensivo). Tra le IFF potenziali, 301 sono state definite

compatibili con il motivo di accesso in PS in 194 pazienti (10% dei pazienti con IFF potenziali). Allopurinolo-warfarin (6 casi, sanguinamento), levotiroxina-warfarin (5 casi, sanguinamento), ASA-amlodipina (5 casi, emorragia gastrointestinale e riduzione effetto antiipertensivo) e ASA-furosemide (5 casi, riduzione effetto diuretico ed antiipertensivo) sono state le più frequenti.

Conclusioni. Più della metà dei pazienti anziani registrati al PS presentano almeno una IFF potenziale tra i farmaci assunti al momento dell'accesso, ma solo il 4% delle interazioni identificate sono correlabili al motivo di accesso in PS. Il sanguinamento associato all'uso di antiaggreganti e anticoagulanti sembra essere la problematica più rilevante.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA: FEEDBACK INFORMATIVO. ROMA, 2014

Carillo Gianna (a), Sironi Giovanni (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Introduzione. Nella terza ripresa di un progetto della Regione Lazio volto alla sensibilizzazione della segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci, al Policlinico Universitario “Campus Bio-Medico” di Roma, proseguendo lo studio-intervento realizzato dal gennaio 2011 a maggio 2012, dal dicembre 2012 a dicembre 2013 e riavviato nel febbraio 2014, si è focalizzata l’attenzione sul *feedback* informativo, quale strumento per la sensibilizzazione e fidelizzazione del segnalatore.

Metodi. Il *feedback*, a differenza dei due periodi precedenti in cui veniva inoltrato in un’unica soluzione, è stato articolato in due fasi: 1) Invio al segnalatore della copia della scheda inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, corredata di codice numerico rilasciato dal sistema e data d’inserimento, con richiesta di verifica dell’esatta codifica della reazione avversa. Tale copia, per conoscenza, è inviata, secondo procedura aziendale di Farmacovigilanza, al responsabile del segnalatore (primario/caposala) e alla segreteria di Direzione Sanitaria. 2) Successivamente alla conferma di verifica, invio di un *feedback* informativo contenente: valutazione dell’imputabilità secondo il metodo di Naranjo; un estratto dalla Rete, in un periodo definito, degli eventi avversi più frequentemente segnalati per il farmaco sospetto e analisi della presenza di eventi analoghi a quello osservato; verifica dell’eventuale inserimento del farmaco sospetto nella “Lista dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale” emanata dall’EMA, richiamando l’attenzione su questa tipologia di farmaci; eventuali note informative a carico del farmaco sospetto; richiesta di relazione clinica dettagliata in caso si tratti di reazione avversa ad esito fatale oppure di *follow-up* nei casi di reazione grave o inattesa.

Risultati. Confrontando i periodi febbraio-settembre 2013/2014, diversi per la struttura del *feedback* e per l’invio di note informative sulla sicurezza dei farmaci (circa una a settimana), non inviate nel 2014, il numero delle segnalazioni è incrementato del 45% (45 vs 33). Durante questa seconda interruzione del progetto (10 dicembre 2013-18 febbraio 2014) si è registrato un calo delle segnalazioni del 21% rispetto allo stesso periodo dell’anno antecedente (15 vs 19).

Conclusioni. I risultati confermano, come per i due periodi precedenti, in cui il numero delle segnalazioni è incrementato del 483% dal 2011 al 2012 (6 vs 35) e del 65% dal 2012 al 2013 (35 vs 58), che la farmacovigilanza necessita di personale qualificato e costantemente dedicato e dimostrano che, il coinvolgimento diretto del segnalatore con richiesta di verificare la corretta codifica della reazione avversa, seguita dal *feedback* informativo, possono accrescere l’attenzione dell’operatore sanitario alla segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci, quanto l’invio delle note informative.

ENTEROCLISMI A BASE DI FOSFATI: UNA PRATICA RISCHIOSA SOTTOVALUTATA? LA GESTIONE DI UN EVENTO AVVERSO

Carli Elena* (a), Fonzi Elisabetta* (b), Moltret Franco* (b), Mon Elisabetta* (c), Miori Gianni* (d), Brunori Giuliano* (e), Campomori Annalisa* (b)

(a) *Struttura Complessa Medicina, Servizio Ospedaliero Provinciale, APSS, Struttura Ospedaliera di Tione, Trento*

(b) *Unità Operativa Farmacia, Ospedale, Trento*

(c) *Direzione Medica, Servizio Ospedaliero Provinciale, APSS, Struttura Ospedaliera, Trento*

(d) *Struttura Complessa Gastroenterologia, Servizio Ospedaliero Provinciale, APSS, Struttura Ospedaliera, Trento*

(e) *Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, APSS, Ospedale, Trento*

Introduzione. I clismi con fosfato sono ampiamente utilizzati, sia per la costipazione sia per la pulizia del colon come preparazione per procedure endoscopiche e chirurgiche, in adulti e bambini. Molti studi sottolineano come l'utilizzo di questa sostanza sia da ritenersi rischioso. Il principale obiettivo del progetto è quello di definire possibili strategie di prevenzione a partire da un evento avverso verificatosi in seguito alla somministrazione ripetuta del farmaco. A seguito dell'effetto avverso segnalato su apposito modulo ministeriale e un audit clinico con i rappresentanti delle unità operative coinvolte, è stato attivato un gruppo di lavoro multi-disciplinare, costituito da personale sanitario delle strutture Ospedaliere di Trento e di Cles e di alcune Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) individuate dall'Unione Provinciale Istituzioni per l'Assistenza (UPIPA), per rivedere la letteratura scientifica sull'argomento, definire delle raccomandazioni d'uso dei lassativi per la gestione della stipsi nei pazienti ricoverati e avviare un progetto generale di miglioramento.

Metodi. L'evento è stato analizzato, con gli strumenti della *Root Cause Analysis* e tramite questionari specifici, per definire le modalità di accadimento e stabilire misure di prevenzione. Parallelamente il gruppo di lavoro multidisciplinare ha reperito e analizzato gli articoli scientifici più rilevanti che hanno richiamato l'attenzione sull'appropriatezza nell'utilizzo dei lassativi. Sulla base delle evidenze sono stati rivisti anche i protocolli assistenziali e condotta una analisi di mercato per l'individuazione di un dispositivo medico vuoto da riempire con acqua. Ai reparti è stato inoltre fornito un modulo per la registrazione delle problematiche legate alla gestione dei clismi incluso la maneggevolezza dell'uso.

Risultati. L'uso dei clismi a base di fosforo si è ridotto del 25% circa ed è aumentato l'utilizzo di altri lassativi sia osmotici che emollienti. Sono stati organizzati numerosi incontri di presentazione e diffusione della problematica (tutte le chirurgie del Servizio Ospedaliero Provinciale nell'ambito di un corso sull'appropriatezza dell'assistenza e i professionisti degli ospedali di Cles e di Cavalese) e inviato materiale scientifico informativo a tutti gli operatori degli ospedali del SOP. I clisteri a base di fosfati, registrati come farmaci, sono stati sostituiti con clismi vuoti registrati come Dispositivi Medici da 125 ml a base di acqua appositamente prodotti da una ditta farmaceutica su richiesta specifica dei componenti del gruppo di lavoro.

Sono state elaborate delle raccomandazioni che ne limitano fortemente l'uso e sono stati messi a confronto i consumi di lassativi prima e dopo l'intervento, dimostrando la modifica dell'uso e in particolare la riduzione dell'uso di clisteri a base di fosfati.

Conclusioni. Una serie di interventi a più livelli, a partire da un evento avverso, ha modificato l'uso di lassativi e clismi a base di fosfati. Nelle unità operative di lungodegenza è stato messo a punto un nuovo modello organizzativo-assistenziale per la gestione dei pazienti con stipsi impostato sulle esigenze del paziente, con una revisione dell'alimentazione (inclusione di fibre, yogurt, ecc.) e con l'utilizzo di clismi riempiti di adeguati volumi di acqua. Grazie alla collaborazione con le Università di Torino e di Verona, è stato integrato il percorso formativo della Laurea in Scienze Infermieristiche con la problematica del corretto utilizzo dei clismi e degli eventi avversi gravi che possono provocare i clismi a base di fosfato.

**Partecipanti al Gruppo di lavoro della Commissione Terapeutica Aziendale "Gestione della stipsi nei pazienti ricoverati e uso appropriato dei lassativi"*

CORTISONICI INALATORI IN PAZIENTI CON BPCO E RISCHIO DI POLMONITE

Cascini Silvia* (a), Agabiti Nera* (a), Di Martino Mirko* (a), Kirchmayer Ursula* (a), Pistelli Riccardo* (b), Belleudi Valeria* (a), Formoso Giulio* (c), Davoli Marina* (a)

(a) Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

(b) Dipartimento di Fisiologia Respiratoria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(c) Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. Le linee guida recenti raccomandano di aggiungere i cortisonici inalatori (ICS) ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) in pazienti con BPCO grave e con frequenti esacerbazioni. Nonostante sia stato ampiamente dimostrato che gli ICS riducano la frequenza di esacerbazioni, l'effetto su altri esiti respiratori è ancora in discussione. Nella letteratura recente viene suggerita un'associazione tra utilizzo di ICS e polmonite. L'obiettivo è misurare se il trattamento con ICS, con o senza LABA, sia associato con un incremento del rischio di polmonite di comunità tra pazienti dimessi dopo BPCO riacutizzata.

Metodi. È stata arruolata una coorte di pazienti dimessi con BPCO nel Lazio (2006-2009). Sono stati utilizzati i sistemi informativi (ospedaliero, emergenza, specialistica, farmaceutica e mortalità). Tali pazienti sono stati seguiti fino alla prima ospedalizzazione per polmonite, fino alla morte, oppure fino alla fine dello studio (31 dicembre 2012). I casi di polmonite sono stati selezionati attraverso un algoritmo precedentemente validato. Attraverso un *nested case-control study* sono stati stimati i rischi di ospedalizzazione per polmonite aggiustati per età, genere, gravità della condizione respiratoria e comorbidità associati all'utilizzo corrente (*current user*) e passato (*past user*) di ICS. La copertura dei *current* è stata classificata in 3 livelli in base alla percentuale di giorni coperti dal farmaco (PDC).

Risultati. Dei 19.288 pazienti con BPCO, il 45% è di genere maschile ed ha un'età media di 76 anni all'arruolamento. Di questi, 3.141 ha avuto nel corso del *follow-up* un ricovero per polmonite (tasso di incidenza: *current user* 87/1000ap, *past user* 32/1000ap). Per i *current user* il rischio aggiustato di polmonite è due volte maggiore rispetto ai non utilizzatori (RRadj=2,02, 95% IC: 1,78-2,30). Per i *past user* tale eccesso è del 16% (RRadj=1,16, 95% IC: 1,01-1,32). Non si osserva un *trend* rispetto alla PDC, ma l'eccesso di rischio rispetto ai non utilizzatori è pari al doppio già a livelli bassi di copertura. In entrambe le analisi di sensibilità sono confermati i risultati ottenuti per i *current user*.

Conclusioni. L'utilizzo di ICS, anche a basse dosi, è associato con un aumento dei tassi di ospedalizzazione per polmonite di comunità. Non si può escludere la presenza di confondimento residuo perché aspetti importanti (es: fumo) non sono controllati, tuttavia i risultati sono in linea con studi recenti. Lo studio è stato realizzato nell'ambito del progetto OUTPUT finanziato da AIFA (Bando 2008, codice FARM8ZBT93).

*Partecipanti al Gruppo OUTPUT

RISCHIO DI DISCREPANZE ED ERRORI DI RICONCILIAZIONE NEL PAZIENTE ANZIANO

Cecchi Adriana (a), Carchietti Elio (b)

(a) *Struttura Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

(b) *Direttore 118, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

Introduzione. Gli errori di riconciliazione terapeutica sono una causa frequente delle variazioni involontarie di terapie (discrepanze) cui sono esposti prevalentemente i pazienti anziani ricoverati in ospedale. Tali errori possono dipendere dalle difficoltà a realizzare una corretta anamnesi terapeutica per incomplete o errate notizie fornite dal paziente, da un familiare, da un *caregiver*, e dalla indisponibilità di una prescrizione medica.

Metodi. Abbiamo realizzato, presso la centrale operativa 118, una procedura di anamnesi breve telefonica e successiva “ricognizione” domiciliare, da parte di un infermiere di emergenza. I farmaci rinvenuti a domicilio vengono trasferiti in busta trasparente da etichettare al momento del ricovero in ospedale, in tutti i casi nei quali viene richiesto l’intervento del 118.

Risultati. Nei mesi di agosto e settembre 2014, il 118 di Udine è intervenuto per 126 pazienti di età compresa fra 23 e 98 anni (media 73 anni), dei quali 47 maschi e 58 femmine. La disponibilità a collaborare, del richiedente soccorso, è risultata pari al 99,3%. In 116 casi alla procedura non ha partecipato personalmente il paziente ma il *caregiver* dello stesso. In 38 casi, pari al 30% dei pazienti, di cui 3 di età <65 anni pari a circa 8% del totale, e 35 (92% circa) di età >65 anni, è stata riscontrata discrepanza tra l’anamnesi riferita al telefono e la ricognizione domiciliare. In particolare, nel 30% dei casi il paziente non disponeva di uno o più farmaci riferiti al telefono e, pertanto, era potenzialmente esposto al rischio di una riconciliazione errata. Rilevante è stato il riscontro in 44 casi (35% circa) della indisponibilità di prescrizione medica.

Conclusioni. Nei soggetti anziani è indispensabile minimizzare i rischi conseguenti a discrepanze prescrittive di farmaci possibili cause di reazioni avverse. Il nostro lavoro evidenzia che il rischio di errore di riconciliazione nel paziente anziano al momento del ricovero ospedaliero è significativo risultando pari a circa il 30% dei casi. Le discrepanze terapeutiche al momento del ricovero possono derivare da errori di riconciliazione per le difficoltà che spesso caratterizzano il paziente anziano nel parlare e nel ricordare, se non nel conoscere i farmaci che assume. Una figura assistenziale che negli ultimi anni è divenuta sempre più frequente è il *caregiver* che nella maggior parte dei casi è una persona straniera e non sempre formata sulla necessità di riferire correttamente la storia terapeutica del paziente che assiste. Le strategie di riconciliazione terapeutica possono avvalersi favorevolmente di un’anamnesi e ricognizione farmacologica domiciliare pre-ricovero.

FARMACI DI EMERGENZA PREDILUITI E CONSERVATI E IL RISCHIO DI INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA

Cecchi Adriana (a), Sartor Assunta (b), Scarparo Claudio (c), Carchietti Elio (d)

(a) *Struttura Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

(b) *Struttura Operativa Complessa Microbiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

(c) *Struttura Operativa Complessa Microbiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

(d) *Direttore I18, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine*

Introduzione. Il soccorso medico in emergenza si avvale della disponibilità immediata di alcuni farmaci. La somministrazione di farmaci contaminati per insicura preparazione può incrementare lo sviluppo delle infezioni nei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva. La preparazione dei farmaci di emergenza non può avvenire sulla “scena” a causa di numerosi fattori ambientali di contaminazione nonché di limitata accuratezza procedurale. La preparazione in ospedale, benché più sicura, è esposta al rischio correlato alle tecniche di preparazione, durata del tempo di conservazione, variazioni delle condizioni ambientali di esposizione durante i soccorsi. Un ruolo particolare è inoltre svolto dalle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco: il pH tendenzialmente basico (6-8) incrementa lo sviluppo batterico.

Metodi. L’epidemiologia dell’area di emergenza udinese degli ultimi 5 anni, presenta le seguenti evidenze microbiologiche su isolati da sangue e basse vie aeree. 430 isolati di *Staphylococcus aureus*, per l’83% meticillino-sensibili e per il 100% sensibili ai glicopeptidi, 320 isolati di *Pseudomonas aeruginosa*, sensibili per il 75% ai beta-lattamici e per il 60% ai chinoloni, 240 *S. coagulasi* negativi, per il 60% meticillino-sensibili e con l’87% di sensibilità alla teicoplanina, 200 isolati di *Escherichia coli* con sensibilità per ceftazidime, cefotaxime e piperacillina/tazobactam dell’85%, per meropenem e per i chinoloni rispettivamente del 100% e del 71%, 97 isolati di *Klebsiella pneumoniae*, sensibili per il 75% a ceftazidime, cefotaxime, piperacillina/tazobactam e chinoloni e per l’87% a meropenem. Sulla base di questi dati abbiamo esaminato con criterio random 15 campioni di farmaci prediluiti e conservati per 12 ore presso il Servizio di Elisoccorso regionale del Friuli Venezia Giulia. In particolare è stata esaminata una soluzione al 2,5% di tiopentale sodico, di epinefrina allo 0,01%, di atropina solfato allo 0,01%, di diazepam allo 0,05%, adrenalina 0,01%. I farmaci sono stati insemenzati su piastre agar TSA (Trytone Soya Agar), non selettive, e in parte inoculati in brodo tioglicollato. Piastre e brodi sono stati incubati in termostati dedicati, per 14 giorni, secondo indicazioni della “Farmacopea italiana” vigente.

Risultati. Nessun farmaco esaminato ha presentato sviluppo di funghi e microorganismi aerobi ed anaerobi.

Conclusioni. La preparazione di farmaci di emergenza in ospedale, realizzata nel rispetto delle direttive sulla sicurezza, garantisce la sterilità anche per tempi di conservazione di 12 ore. Tuttavia, si ritiene utile la predisposizione di un protocollo che, oltre alle regole di preparazione, preveda il controllo microbiologico periodico dei farmaci preparati e conservati in condizioni ambientali costanti per essere pronti all’uso in caso di emergenza.

MONITORAGGIO DEI FARMACI IN DIMISSIONE E CONTINUITÀ TERAPEUTICA OSPEDALE-TERRITORIO

Ciampoli Rocco
ASL, Lanciano-Vasto-Chieti

Introduzione. Il Decreto Legge n. 347/2001 convertito nella Legge n. 405/2001 ha introdotto un nuovo canale di distribuzione dei farmaci all'assistito. L'articolo 8 comma d stabilisce che le Regioni dispongano, al fine di garantire la continuità terapeutica, che la ASL fornisca direttamente i farmaci del primo ciclo terapeutico, inerenti la patologia acuta che ha generato il ricovero. La Regione Abruzzo, al fine di promuovere l'appropriatezza prescrittiva è intervenuta uniformando la reportistica di spesa farmaceutica per i Medici di Medicina Generale (MMG), sottoponendo a monitoraggio alcune categorie terapeutiche di farmaci ad uso cronico e fissando alcuni obiettivi di prescrizione per gli MMG. Obiettivi dello studio sono: descrivere la continuità terapeutica ospedale-territorio; valutare l'impatto delle scelte prescrittive del medico ospedaliero per alcune categorie di farmaci cronici, sugli obiettivi di prescrizione degli MMG.

Metodi. Tramite il sistema regionale di monitoraggio delle prescrizioni, ospedaliere e territoriali, sono stati identificati tutti i pazienti che hanno ricevuto nel periodo 1/1/2013-30/6/2013 almeno una prescrizione farmaceutica in dimissione e che hanno ritirato i farmaci presso le farmacie interne ospedaliere per le seguenti tipologie di farmaci: ace inibitori non associati (C09AA), ace inibitori in associazione (C09BA, C09BB), angiotensina II antagonisti (C09CA), angiotensina II antagonisti in associazione (C09DA); statine: (C10AA, C10BA). Per tutti i pazienti identificati sono stati analizzati i dati di prescrizione dei medici di medicina generale nei sei mesi successivi alla data di dimissione.

Risultati. Nel periodo considerato i pazienti dimessi sono stati 603, le prescrizioni 692; il 57% delle prescrizioni riguarda gli ace inibitori singoli o associati, il 23% i sartani singoli o associati, il 20% le statine. Osservando la continuità terapeutica territoriale, si evince che il 26% dei farmaci è prescritto nel territorio nei sei mesi successivi alla dimissione; il 27% non è mai prescritto, il 47% è prescritto parzialmente.

Conclusioni. L'analisi delle prescrizioni per documentare la continuità terapeutica dopo la dimissione, mostra alcuni elementi di incoerenza tra l'atteso e la reale situazione assistenziale dei pazienti; tale analisi merita ulteriori approfondimenti al fine di identificarne le possibili motivazioni.

USO DI STATINE A SEGUITO DI SINDROME CORONARICA ACUTA NELL'OSSERVATORIO ARNO

Cinconze Elisa (a), Rossi Elisa (a), De Rosa Marisa (a), Maggioni Aldo Pietro (b)

(a) CINECA, Dipartimento Sanità, Bologna

(b) Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze e CORE, Bologna

Introduzione. La Sindrome Coronarica Acuta è tra le cause più frequenti di morbosità nel mondo. In prevenzione secondaria vi sono trattamenti oggi raccomandati dalle linee guida capaci di prevenire, sul lungo termine, eventi clinici legati alla patologia.

Metodi. A partire dai dati dell' Osservatorio ARNO si sono estratti i pazienti con diagnosi di dimissione per Sindrome Coronarica Acuta (SCA) nel 2010 (evento indice) e si è effettuato un record linkage con il *database* delle prescrizioni farmaceutiche. Ciascun paziente è stato seguito per 365 giorni dall'evento indice rilevando le prescrizioni di statine e l'aderenza alla terapia. L'aderenza è stata valutata come presenza nei sei o dodici mesi di *follow-up* di un numero totale di unità posologiche compatibile con il trattamento giornaliero (tolleranza del 20%).

Risultati. Dai 2.970.973 assistibili si è identificata una coorte di 7.638 pazienti (0,3%) con un evento di SCA nel 2010 (età media: 72±13 anni, 36% femmine). La mortalità intra-ospedaliera al primo evento è risultata del 7,1%. Il 38% dei pazienti era già in trattamento con statine nel periodo pregresso e l'81% dei pazienti dimessi vivi alla prima dimissione riceve lo stesso trattamento nel *follow-up*. Dei 2.919 pazienti "nuovi" al trattamento con statine, il 68% inizia la terapia con un alto dosaggio. Di questi, il 75% lo mantiene tale fino al termine del *follow-up*, questa percentuale cresce fino all'84% nei pazienti con basso dosaggio. L'83% dei pazienti nuovi alla terapia è risultato aderente nei 6 mesi di *follow-up*, tale percentuale si riduce al 76% se si considera l'intero anno. I pazienti in trattamento con statine ricevono anche prescrizioni concomitanti (nei ± 30 giorni) di ace-inibitori e/o sartani (nell'85% dei casi), betabloccanti (81%), antiaggreganti (30%) ed Omega 3 (25%). I pazienti con SCA hanno un costo medio annuo per paziente di € 14.024, di cui l'8% attribuibile al trattamento con statine.

Conclusioni. L'osservatorio ARNO cardiovascolare consente di valutare, in un *setting* di pazienti universale e reale, come le SCA vengano gestite dopo la dimissione in ospedale e come le classi di farmaci oggi raccomandate dalle linee guida siano poco prescritte nella pratica clinica.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE NELLA AZIENDA USL ROMA F

Conti Michele (a), De Matthaëis Maria Caterina (b), Berti Alessandra (c), Gualandi Lucia (c)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Azienda USL Roma F, Bracciano, Roma

(c) CINECA, Bologna

Introduzione. La Regione Lazio a partire dal 2009 ha emanato diversi provvedimenti volti a promuovere l'appropriatezza e la razionalizzazione d'uso di varie categorie di farmaci. Nel 2014 il Decreto del Presidente in qualità di Commissario *ad Acta* n. 156 riprendendo tutti i decreti precedenti, oltre a fissare una soglia per la spesa netta *pro capite* individua sei obiettivi *target*. Tra questi due sui farmaci ipolipemizzanti: statine e omega 3.

Metodi. Analisi dei dati di consumo, spesa e appropriatezza dei farmaci ipolipemizzanti nel 2012, nel 2013 e nel primo semestre del 2014 tramite l'utilizzo dell'Osservatorio ARNO-Cineca e monitoraggio degli indicatori definiti dal DCA.

Risultati. I dati aziendali indicano una prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti circa del 10% e una spesa farmaceutica convenzionata sempre intorno al 10% della medesima spesa complessiva. Dal 2012 al 2013 c'è stato un'aumento (+24,5%) dei trattati con atorvastatina a fronte di una diminuzione (-26,4%) della spesa, un aumento dei trattati con fenofibrato (+21,4%), ezetimibe (+114,6%) e dell'associazione simvastatina-ezetimibe (+12,8%), mentre si rileva una diminuzione dei trattati con le altre statine e con omega 3. L'analisi del primo semestre del 2014 conferma un *trend* analogo seppure con variazioni minori.

Conclusioni. L'atorvastatina è la statina più prescritta, con un numero di trattati in costante aumento dal 2012 ad oggi. Trattandosi di una statina ad alta efficacia e a brevetto scaduto il dato era atteso ed è in linea con le indicazioni del DCA, tuttavia essendo in aumento i trattati con ezetimibe e con l'associazione simvastatina-ezetimibe sono in corso approfondimenti per valutare se quest'incremento sia appropriato o meno. In particolare è in corso un'ulteriore analisi dei dati di prescrizione per definire in che misura questi farmaci sono usati come trattamento di primo o di secondo livello. Si rileva inoltre un decremento dei trattati con omega 3 in linea con le indicazioni regionali e nazionali. La quota di pazienti in trattamento continuativo con statine è aumentata costantemente dal 2012 ad oggi.

DRONEDARONE VS AMIODARONE E RISCHIO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: STUDIO DI COORTE CON BASE DI POPOLAZIONE IN LOMBARDIA ED EMILIA-ROMAGNA

Conti Valentino (a), Biagi Chiara (b), Melis Mauro (b), Buccellato Elena (b), Vaccheri Alberto (b), Motola Domenico (b), Venegoni Mauro (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

(b) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. Il dronedarone è un antiaritmico approvato dall'Agencia Europea del Farmaco (EMA) nel 2009 per il trattamento di alcune forme di fibrillazione atriale. A sostegno della sua autorizzazione al commercio si dichiarava che il farmaco fosse un pò meno efficace ma più sicuro dell'amiodarone. Nel corso del 2011 l'EMA ha emanato tre *dear doctor letter* inerenti un possibile rischio di epatotossicità e cardiovascolare; alcuni dati derivanti dalla segnalazione spontanea in Italia avevano fatto emergere una associazione causale tra esposizione a dronedarone e Insufficienza Renale Acuta (IRA). Al fine di approfondire tale segnale, è stato eseguito uno studio di coorte utilizzando i database delle prescrizioni farmaceutiche e delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) delle Regioni Lombardia ed Emilia-Romagna.

Metodi. Sono stati selezionati i pazienti con una nuova prescrizione di amiodarone o di dronedarone nel periodo compreso tra il 1 settembre 2010 e il 31 dicembre 2012. Ogni paziente è stato seguito dalla prima prescrizione fino alla comparsa di uno dei seguenti eventi: primo episodio di ricovero per IRA (evento), morte per altra causa, emigrazione, interruzione o switching della terapia, fine del *follow-up* (31 dicembre 2012). Il rischio di IRA nei trattati con dronedarone rispetto a quelli con amiodarone è stato valutato tramite l'*Hazard Ratio* (HR) con intervallo di confidenza (IC) al 95%, stimato da un modello di regressione di Cox. Le stime sono state corrette utilizzando l'*high dimensional propensity score*, costruito utilizzando i database delle prescrizioni e dei ricoveri.

Risultati. Nel periodo di osservazione sono stati reclutati 1.761 nuovi trattati con dronedarone e 54.978 con amiodarone, con 280 e 195 giorni-persona e 10 e 703 eventi, rispettivamente. I trattati con dronedarone sono risultati più giovani (età media 70,8 vs 74,2), di sesso femminile (50,1% vs 43,3%) e con meno comorbilità. Il rischio di ricovero per IRA nei trattati con dronedarone rispetto al gruppo trattato con amiodarone è stato pari a 0,64 (IC 95% 0,34-1,20).

Conclusioni. Il profilo di sicurezza del dronedarone non è ancora ben definito. I risultati della presente ricerca escluderebbero al momento rischi renali nei pazienti trattati con questo farmaco. Nonostante l'adozione del *propensity score* per correggere le stime, non si può escludere completamente la presenza di ulteriori confondenti non misurati. In attesa di ulteriori evidenze, è molto importante che medici e pazienti siano consapevoli del mutevole profilo di sicurezza del dronedarone, in modo da poter valutare attentamente eventuali ulteriori fattori di rischio mediante il monitoraggio continuo dei pazienti trattati.

CANNABINOIDI E SPASTICITÀ MUSCOLARE DA SCLEROSI MULTIPLA: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE CONTENENTE DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO E CANNABIDILOLO (SATIVEX)

Cosentino Roberto, De Francesco Emanuela, Zito Maria Cristina, Esposito Stefania,
Naturale Maria Diana, De Fina Mariarosanna, Salerno Valentina
Servizio Politica del Farmaco, Regione Calabria, Catanzaro

Con Decreto in GU del 30 aprile 2013 è stato approvato in Italia il primo farmaco a base di cannabinoidi per il trattamento della spasticità muscolare da sclerosi multipla. Si tratta di uno spray orale a base di delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo. Il Servizio Politica del Farmaco della Regione Calabria (Decreto 23.07.2013) ha individuato i centri Prescrittori del farmaco, supportando clinici e farmacisti nella gestione del registro AIFA. È stata messa a punto una procedura di gestione del farmaco con l'obiettivo di garantire la semplificazione della gestione e la continuità ospedale territorio. Sono state analizzate le prescrizioni e le dispensazioni effettuate nel periodo agosto 2013/maggio 2014 inviate dai medici a seguito di registrazione dei pazienti sulla piattaforma web dell'AIFA. Attualmente sono abilitati alla diagnosi e prescrizione 8 strutture, 7 Unità Operative di Neurologia con i rispettivi ambulatori presso strutture ospedaliere, 1 Unità Operativa di Neurologia Territoriale e Centro S.M. presso l'ASP di Cosenza, 22 medici, e per la dispensazione 50 farmacisti. Il periodo di riferimento preso in considerazione è stato luglio 2013/luglio 2014; in 12 mesi in Calabria sono stati avviati 124 trattamenti, 12 dei quali chiusi, 10 per inefficacia e 2 per tossicità, sono state effettuate 294 prescrizioni, 270 dispensazioni e 90 rivalutazioni. La maggior parte dei trattamenti (41) è stata prescritta dall'Unità Operativa di Neurologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro. Da febbraio 2013 la Regione ha inserito nelle azioni sulla farmaceutica previste dal programma operativo 2013-2015 di prosecuzione del Piano di Rientro la revisione, su base qualitativa delle strutture e dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci cosiddetti innovativi. In tale ambito il Dipartimento Tutela della Salute, con circolare n. 191677/SIAR del 06.06.2013, ha individuato i centri autorizzati alla prescrizione di Sativex®. Lo studio ha consentito di mettere in luce come la collaborazione, messa a punto tra clinico, farmacista ospedaliero e farmacista territoriale, consente al paziente di accedere al trattamento terapeutico senza difficoltà burocratiche che finirebbero con l'aggravare la condizione di disabilità che già la malattia comporta.

REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA: STRUMENTO UTILE PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA NELLA PRATICA CLINICA DEL CARCINOMA COLON-RETTO

Cosentino Roberto, De Francesco Emanuela, Zito Maria Cristina, Esposito Stefania, De Fina Mariarosanna, Naturale Maria Diana
Servizio Politica del Farmaco, Regione Calabria, Catanzaro

L'incidenza delle patologie tumorali risulta essere in costante aumento; i farmaci impiegati in ambito oncologico, pertanto, rivestono un ruolo importante per quanto riguarda l'innovazione. È stato condotto uno studio prospettico osservazionale multicentrico al fine di valutare le tipologie di patologie a maggiore incidenza e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci, sottoposti a monitoraggio intensivo AIFA, in uso in Regione Calabria. I dati, relativi a dispensazioni, prescrizioni, *follow-up* e fine trattamento, sono stati estrapolati dal registro di monitoraggio AIFA, alla data del 21/09/2014. Sono state analizzate le prescrizioni e le dispensazioni effettuate nel periodo sopra indicato per i farmaci impiegati nel trattamento del carcinoma colon-retto inviate dai medici a seguito di registrazione dei pazienti sulla piattaforma web dell'AIFA. Attraverso un'attenta valutazione delle "schede di trattamento avviato" si evince che la patologia con il maggior numero di pazienti arruolati e trattata con uno dei farmaci sopra riportati, risulta essere il carcinoma del colon-retto (7,8%). Le 3 specialità medicinali utilizzate, sono: Avastin-Bevacizumab (65,7%), Erbitux-Cetuximab (25,6%), Vectibix-Panitumumab (8,6%). In particolare sono state effettuate 7,3 dispensazioni/paziente trattato con Avastin; 7,1 dispensazioni/paziente trattato con Vectibix e ben 15 dispensazioni/paziente in trattamento con Erbitux. Dei 324 trattamenti avviati, 105 schede-paziente risultano essere state chiuse (Erbitux (45,8%), Vectibix (39,3%), Avastin (26,3%)); nel 72,4% dei casi per progressione della malattia. Da notare, inoltre, per Erbitux sono stati casi di tossicità (6,0%) e la manifestazione di una grave ADR (*Adverse Drug Reaction*) (2,4%) che hanno determinato la rivalutazione della terapia. Nell'ASP di Catanzaro sono state dispensate 8,5 somministrazioni *pro-capite* di Avastin e che nello specifico presso l'Unità Operativa di Oncologia di Lamezia Terme, afferente all'ASP di Catanzaro è stato avviato il maggior numero di trattamenti (17%) per il carcinoma del colon-retto, avviati in Calabria, nel periodo oggetto di studio. I Registri, rappresentano la *real clinical practice* e coinvolgono varie figure di tipo regolatorio, clinico e amministrativo. Questo studio ha consentito di confermare quanto la loro costituzione abbia rappresentato una rivoluzione metodologica nella rimborsabilità dei nuovi medicinali da parte del Servizio Sanitario Nazionale. La compilazione è estremamente importante per le singole regioni per verificare la rimborsabilità del farmaco, l'appropriatezza prescrittiva e il rispetto degli accordi negoziali sotto forma di *Payment by result* o *Cost sharing*, nonché l'insorgenza di reazioni avverse, dopo l'autorizzazione di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica.

UTILIZZO DI TERAPIE FARMACOLOGICHE INNOVATIVE NELLA PRATICA CLINICA: TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE IN REGIONE CALABRIA

Cosentino Roberto, De Francesco Emanuela, Zito Maria Cristina, Esposito Stefania,
Naturale Maria Diana, De Fina Mariarosanna
Servizio Politica del Farmaco, Regione Calabria, Catanzaro

La degenerazione maculare rappresenta la maggiore causa di grave ed irreversibile riduzione visiva. Attualmente sono disponibili tre specialità medicinali: Lucentis (ranibizumab-Novartis), Eylea (aflibercept-Bayer) e Macugen (pegaptanib-Pfizer); l'utilizzo di Avastin (bevacizumab-Genentech/Roche) è stato considerato *off-label* fino al 28/06/2014 (L. 648/96). Considerando il periodo compreso tra il 01/01/2006 e il 21/09/2014, è stato condotto uno studio osservazionale trasversale in cui sono stati analizzati tutti i trattamenti avviati per la degenerazione maculare in Regione Calabria e inseriti nei registri AIFA. Sono state analizzate le prescrizioni e le dispensazioni effettuate nel periodo sopra indicato per i farmaci impiegati nel trattamento della degenerazione maculare inviate dai medici a seguito di registrazione dei pazienti sulla piattaforma web dell'AIFA. Nel periodo oggetto di studio, non sono stati registrati casi di utilizzo *off-label* di Avastin per la mancanza di strutture adeguatamente attrezzate per l'allestimento del farmaco. Unico farmaco prescritto risulta essere il ranibizumab (Lucentis). Nello specifico, sono stati avviati 816 trattamenti, corrispondenti a 1.997 somministrazioni intravitreali, per le seguenti diagnosi: 383 degenerazione maculare essudativa correlata all'età (wAMD); 345 diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME); 88 diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione della vena centrale della retina (CRVO). Nessun trattamento risulta ancora avviato, nel periodo considerato, per la neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (mCNV). Nel complesso il rapporto percentuale tra il numero di prescrizioni e di dispensazioni effettuate è stato pari a 94,3%. Solo 6 trattamenti risultano essere stati chiusi: 5 in corso di DME (3 perdite al *follow-up*, 1 per inefficacia della terapia, 1 per trasferimento) ed 1 paziente perso al *follow-up* in corso di *Central Retinal Vein Occlusion* (CRVO). Delle 9 strutture autorizzate, il numero maggiore di trattamenti avviati è stato effettuato nell'U.O. di Oculistica dell'ASP di Cosenza (23,0%), con circa 2,4 somministrazioni *pro-capite*; seguita dall'U.O. di Oculistica dell'A.O. di Cosenza (21,1%) con circa 3,6 somministrazioni *pro-capite*. L'U.O. di Oftalmologia dell'ASP di Vibo Valentia, invece, risulta essere quella che ha effettuato il maggior numero di somministrazioni *pro-capite* (3,6) nonostante l'esiguità dei trattamenti avviati (8,1%). Lo studio condotto ha reso possibile il monitoraggio dei farmaci impiegati nel trattamento della degenerazione maculare. Valutare appropriatezza prescrittiva, efficacia e sicurezza di tali farmaci rappresenta uno strumento attraverso il quale il Servizio Politica del Farmaco può individuare strategie e strumenti per la realizzazione di politiche volte alla qualità dell'assistenza sanitaria oltre che a verificare periodicamente l'andamento dei trattamenti avviati nelle singole realtà sanitarie del territorio regionale e le criticità su cui intervenire.

ANALISI DEI CONSUMI DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA ASL SASSARI NEI PRIMI 12 MESI DI DISTRIBUZIONE DIRETTA

Dachena Ornella (a), Fois Maria Paola (a), Milia Laura (a), Sanna Battistina (b), Fois Fabiana (b)

(a) Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Sassari

(b) Farmacia Ospedaliera, Azienda Sanitaria ASL, Sassari

Introduzione. L'impiego delle terapie anticoagulanti nella prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) è molto diffuso: dai dati di consumo emerge che nella nostra ASL ne fa uso circa l'1,9% della popolazione. Dopo decenni nei quali l'effetto anticoagulante è stato ottenuto con gli antagonisti della vitamina K sono entrati nell'uso clinico corrente Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO). A differenza di Warfarin i NAO agiscono direttamente come inibitori della trombina (dabigatran) o antagonizzando il fattore Xa della coagulazione (rivaroxaban e apixaban) e sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile. Obiettivo del nostro lavoro è verificare l'impatto prescrittivo dei NAO nella nostra realtà dopo il primo anno di distribuzione diretta.

Metodi. Attraverso il sistema informatico AREAS amc sono stati elaborati i dati relativi ai pazienti in trattamento con i NAO dal 01/07/2013 al 30/06/2014 nella nostra Asl. Con l'ausilio del sistema Farmast si è stabilita la percentuale di pazienti *naive* cioè non trattati nei 12 mesi precedenti con Antagonisti della Vitamina K (AVK). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza dei NAO nella ASL Sassari sono state analizzate le ADRs presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Risultati. Le confezioni di NAO dispensate nei primi 12 mesi sono state 6.682 di cui 4.767 dabigatran, 1.488 rivaroxaban e 427 apixaban per una spesa totale pari a € 441.482,93. Nel periodo considerato sono stati trattati con dabigatran 737 pazienti di cui il 44% *naive*, con rivaroxaban 377 pazienti di cui il 41% *naive*, con apixaban 157 pazienti di cui 55% *naive*. Risultano 40 pazienti che passano dal dabigatran verso altri NAO. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state rilevate 17 ADRs ai nuovi anticoagulanti orali (16 per dabigatran e 1 per rivaroxaban) e nessuna agli antagonisti della vit. K. È stato controllato il numero di pazienti introdotto al trattamento con gli AVK nel 1° semestre 2014 (435 pazienti) ed è stato confrontato con i nuovi trattati dei 5 anni precedenti. L'andamento risulta pressochè costante con un picco di nuovi trattati nel 2013 (1° sem. 2009: 407; 1° sem 2010: 440; 1° sem 2011: 397; 1° sem 2012: 428; 1° sem 2013: 502).

Conclusioni. Dai risultati della nostra indagine è emerso che la maggioranza dei pazienti trattati con i NAO assumeva AVK anche se il passaggio alle nuove terapie non ha modificato sensibilmente il numero dei pazienti che accedono alla terapia con AVK. Le ADRs rilevate sono tutte non gravi e riguardano l'intolleranza gastrointestinale del dabigatran che ha determinato lo *shift* verso gli altri NAO. Contrariamente all'andamento nazionale non compaiono nel periodo in esame segnalazioni per gli antagonisti della vitamina K.

TERAPIA NEUROLETTICA DEPOT NEL DISTRETTO SANITARIO DI AMANDOLA, ASUR MARCHE, DIPARTIMENTO DI SALUTE MENTALE AREA VASTA 5, ZONA CONDIVISA TRA AREA VASTA 4 E AREA VASTA 5

Damiani Tiberio (a), Raschioni Anna (b), Marani Luigina (b), Barchetti Vincenzo (c), Deales Piero (c), Fiori Giorgio (c), Gallo Giuseppe (c), Gaspari Marcello (c), Liberati Luana (c), Maddalena Beniamino (c), Pucci Antonietta (c), Rossi Franco (c), Siliquini Lando (c), Vallesi Dario (c)

(a) Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Dipartimento Salute Mentale Area Vasta 5, Ascoli Piceno

(b) Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Ospedale di Amandola Area Vasta 4, Amandola, Ascoli Piceno

(c) Medici di Medicina Generale, Distretto Sanitario di Amandola, Amandola, Ascoli Piceno

Introduzione. La terapia neurolettica è uno degli elementi del processo terapeutico complessivo offerto al paziente psicotico. Viene effettuata in somministrazione orale e in forma depot o *long acting*. Ormai da alcuni anni sono disponibili neurolettici innovativi in formulazione a rilascio prolungato (risperidone, paliperidone e olanzapina) oltre a quelli tradizionalmente presenti (aloperidolo, flufenazina, zuclopentixolo). La formulazione depot, per anni considerata come un presidio terapeutico per pazienti “cronici” oggi viene rivalutata anche per i pazienti giovani al primo episodio, al fine di consentire una maggior aderenza al programma terapeutico.

Metodi. Tradizionalmente la somministrazione della terapia neurolettica depot è compito del Dipartimento di Salute Mentale (DSM). Nel corso del 2014 per migliorare la *compliance* dei pazienti e avere un miglior impiego del personale, la terapia depot nell'ex distretto sanitario di Amandola è stata affidata agli infermieri del presidio ospedaliero di Amandola e non più a quelli del DSM di Ascoli Piceno. Tale decisione è stata motivata dalla necessità di garantire il servizio e ridurre tempi di percorrenza per gli infermieri provenienti da Ascoli Piceno e migliorare la *compliance* dei pazienti.

Risultati. A distanza di tre mesi dall'inizio di questa innovazione si può effettuare un primo bilancio positivo. Nessuno dei cinque pazienti ha interrotto la terapia e nessun paziente ha avuto ricoveri specialistici. Inoltre altri quattro pazienti ricevono la terapia depot dai propri medici di medicina generale, in accordo con il servizio psichiatrico, al fine di garantire la adesione al programma terapeutico farmacologico, visto il persistente rifiuto di accedere alla terapia neurolettica somministrata dal personale del DSM e vista la ricorrenza di alcuni ricoveri, anche obbligatori, di questi pazienti. Alcuni elementi caratterizzano questa scelta: la necessità di assicurare la continuità terapeutica, la disponibilità dei mmg per la somministrazione in orari e giorni di maggior facilità per il paziente rispetto alla ordinaria somministrazione, e non ultimo la necessità di superare la resistenza dei pazienti ad una effettuazione regolare della terapia. In effetti tale decisione che ormai è in atto dal 2011 ha permesso l'azzeramento dei ricoveri che si erano registrati a carico di questi quattro pazienti e un miglioramento della loro qualità di vita.

Conclusioni. La adesione adeguata di pazienti, familiari, mmg ed infermieri del presidio ospedaliero, che dedicano alla somministrazione della terapia depot uno spazio orario durante le normali attività ambulatoriali, permette un miglior utilizzo delle risorse, la riduzione della spesa ospedaliera per ricoveri acuti e contribuisce a ridurre l'isolamento dei pazienti psichiatrici, a ridurre lo stigma e rende la terapia depot una delle tante terapie che possono essere effettuate dai pazienti.

FARMACOVIGILANZA E USO SICURO DEI FARMACI NEL BAMBINO. L'ESEMPIO DELL'AMBROXOLO

De Maddi Gian Marco (a), Venturelli Adele (b), La Bella Gaetana (b)

(a) Farmacia Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

(b) Area Farmaceutica, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. L'ambroxolo è un farmaco espettorante mucolitico indicato per il trattamento delle alterazioni delle secrezioni in differenti patologie broncopulmonari acute e croniche. È presente in numerose specialità medicinali per la somministrazione per via orale, rettale e aerosolica. Sebbene non sia citato nella "Guida all'uso dei farmaci per i bambini" del Ministero della Salute, l'ambroxolo è tra i farmaci più prescritti dai pediatri di libera scelta in soluzione da nebulizzare, supposte e sciroppo. A seguito di un aumentato numero di segnalazioni di reazioni allergiche anche gravi con l'uso di ambroxolo nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, è stato richiesto all'EMA di avviare una rivalutazione del profilo di sicurezza del farmaco ritenendo che i benefici non superino i rischi in tale fascia di età. Attualmente non è nota la frequenza di reazioni immuno-mediate che l'ambroxolo può provocare. Alla luce di ciò gli autori si sono proposti di valutare il *trend* a livello nazionale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR - *Adverse Drug Reactions*) da ambroxolo impiegato in età pediatrica.

Metodi. La Rete nazionale di Farmacovigilanza è stata consultata al fine di reperire dal 2010 a tutt'oggi segnalazioni di ADR conseguenti all'uso di ambroxolo in bambini da 0 a 6 anni di età.

Risultati. Delle 18 segnalazioni rinvenute nel database, una è conseguente ad avvelenamento accidentale; 10 sospette ADR, di cui una grave con ospedalizzazione, sono correlate all'impiego del farmaco in associazione con antibiotici b-lattamici, FANS e antipiretici, cortisonici e altri farmaci attivi sul sistema respiratorio. La somministrazione di ambroxolo in sciroppo (controindicato al di sotto dei 2 anni di età) in un bambino di 28 giorni ha prodotto una rinite da farmaci non grave con risoluzione completa della reazione. Reazioni allergiche a livello cutaneo (non gravi) e a livello respiratorio (grave dispnea con ricovero in ospedale) sono state riscontrate nelle rimanenti segnalazioni.

Conclusioni. Negli ultimi anni è aumentata sempre di più l'attenzione sull'uso efficace e sicuro dei farmaci in età pediatrica; per il perseguimento di un obiettivo così rilevante, il contributo della Farmacovigilanza risulta fondamentale. L'attività di controllo del rapporto rischio/beneficio dei farmaci già in commercio deve comportare un impegno costante da parte di tutti gli operatori della sanità come della collettività affinché sia garantito il diritto fondamentale alla salute ma anche perché l'inappropriatezza d'uso dei farmaci comporta dei costi anche rilevanti che nell'attuale congiuntura possono rivelarsi non sostenibili.

EFFETTO PROTETTIVO CARDIOVASCOLARE DEL METOTREXATO IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE: UNA METAANALISI

De Vecchis Renato (a), Palmisani Leonardo (b), Ariano Carmelina (a), Sorrentino Assunta (b), Cantatrione Salvatore (a)

(a) *Unità Operativa di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli*

(b) *Direzione Sanitaria, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli*

Introduzione. Recentemente, l'attenzione degli studiosi si è concentrata sul metotrexato, un immunosoppressore utilizzato, tra l'altro, nel trattamento della artrite reumatoide (RA) e della psoriasi, nel quale le proprietà antinfiammatorie articolari delle basse dosi si assocerebbero ad un effetto protettivo contro gli eventi cardiovascolari ischemici (CVE) in pazienti con malattie infiammatorie croniche e/o con aumento dei livelli sierici di proteina C-reattiva. Abbiamo condotto una revisione sistematica e una meta-analisi dei dati della letteratura per valutare l'esistenza di una associazione tra uso cronico di metotrexato e diminuito rischio di CVE (infarto miocardico acuto, angina pectoris, ictus cerebrale ischemico, necessità di rivascularizzazione meccanica o chirurgica).

Metodi. Gli studi inclusi avrebbero dovuto arruolare adulti riceventi metotrexato, seguiti con *follow-up* di almeno 3 mesi. Inoltre, gli studi avrebbero dovuto riportare gli endpoints cardiovascolari *hard*, registrati durante il periodo di osservazione, valutando gli *outcomes* cardiovascolari degli utilizzatori abituali del farmaco o di nuovi utilizzatori a confronto con pazienti con la stessa malattia che non avevano mai usato metotrexato. Viceversa, dovevano essere esclusi gli studi che confrontassero pregressi e attuali utilizzatori, quelli che indagassero solo *endpoints* surrogati o *outcomes* cardiovascolari intermedi *soft*, e quelli in cui il metotrexato fosse somministrato entro un regime farmacologico anti-infiammatorio di combinazione.

Risultati. 8 studi, tutti osservazionali e coinvolgenti pazienti con RA, sono stati estratti dai databases PubMed e Embase e successivamente incorporati nella meta-analisi. La dimensione dell'effetto è stata espressa come *Odds Ratio* (OR). L'OR aggregato è risultato pari a 0,79 (95% CI=0,7-0,87), ovvero l'uso di metotrexato è risultato associato con una riduzione del 21% del rischio di CVE. Quando modelli di meta-analisi sono stati applicati a strati o subpopolazioni, un OR aggregato di 0,65 è stato rinvenuto per gli studi che confrontavano iniziatori vs non-iniziatori; inoltre, un'associazione ancora più forte del metotrexato con un effetto protettivo cardiovascolare è stata rilevata negli studi che operassero un aggiustamento per l'uso concomitante di altri farmaci specifici per RA (OR=0,62; 95% CI=0,56-0,72).

Conclusioni. L'uso di metotrexato è risultato associato a un minor rischio di CVE. Poiché il metotrexato non possiede effetti documentati sui lipidi ematici, sull'aggregazione piastrinica o sulla insulino-resistenza, è ipotizzabile che l'associazione di questo farmaco con un decrementato rischio cardiovascolare non derivi da un effetto di interazione favorevole coi fattori di rischio comunemente invocati per la cardiopatia ischemica. Per validare queste osservazioni, trials randomizzati controllati sarebbero auspicabili in futuro.

IDENTIFICAZIONE DI DISFUNZIONE RENALE ACUTA DIURETICO-RELATA: STUDIO RETROSPETTIVO

De Vecchis Renato (a), Baldi Cesare (b), Di Biase Giuseppina (c), Ariano Carmelina (a)
(a) *Unità Operativa di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli*
(b) *Dipartimento del Cuore, Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno*
(c) *Unità di Neuroriabilitazione, Clinica S.Maria del Pozzo, Somma Vesuviana, Napoli*

Introduzione. Circa un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) riacutizzato trattati con diuretico dell'ansa endovena (ivDiur ad alta dose (>80 mg/die di furosemide o dose equivalente di diuretico similare), esibiscono peggioramento funzionale renale (WRF) già dopo un singolo ciclo di ivDiur. WRF è definito come incremento della creatininemia >0,3 mg/dl (WRF-Cr) o decremento del volume del filtrato glomerulare/minuto $\geq 20\%$ (WRF-GFR) rispetto alle rilevazioni basali. Il contegno terapeutico usualmente adottato per WRF consiste nella riduzione posologica o nella sospensione di ivDiur. Inoltre, piccoli aumenti della creatininemia nel *range* normale-alto dei suoi valori sono indicativi di notevoli riduzioni della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) a causa della relazione esponenziale tra creatininemia ed eGFR. Pertanto, la sottostima erronea di tale relazione potrebbe determinare la sottovalutazione di una disfunzione renale iatrogena di nuova insorgenza, diuretico-relata. Al contrario, in presenza di funzione renale basalmente menomata, la insorgenza di WRF-Cr disgiunta da positività per WRF-GFR non indicherebbe una importante perdita di filtrato e la precoce discontinuazione di ivDiur avrebbe un debole razionale.

Metodi. È stata valutata con analisi di regressione logistica la relazione tra creatininemia basale (variabile di esposizione) e il rischio di WRF diuretico-relato (variabile dicotomica di esito), espresso sia come WRF-Cr che come WRF-GFR. A questo scopo sono state esaminate retrospettivamente le cartelle cliniche con diagnosi di "CHF riacutizzato" di pazienti in *follow-up* ambulatoriale. Lo eGFR è stato calcolato con la equazione *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD); il WRF è stato desunto da misurazioni di creatininemia effettuate tra le 48 e le 96 ore dallo inizio di ivDiur.

Risultati. Dei 38 pazienti con CHF riacutizzato trattati con uno o più cicli di ivDiur, WRF-Cr e WRF-GFR sono stati rilevati rispettivamente in 14 (36,8%) e 16 (42,1%) casi, con concordanza scarsa nel confronto tra i due criteri (Kappa di Cohen=0,012). WRF-cr e WRF-GFR hanno mostrato relazioni opposte con la creatininemia basale: infatti il rischio di WRF-cr è apparso positivamente associato con la creatininemia basale (*odds ratio*=43,5; 95% CI: 3,23-585,29 $p=0,0044$), mentre il rischio di WRF-GFR è risultato inversamente associato alla creatininemia basale (*odds ratio* = 0,1686; 95% CI: 0,03-0,9484 $p=0,0434$).

Conclusioni. Per il CHF riacutizzato, il criterio di discontinuare ivDiur in presenza di WRF-Cr dovrebbe essere integrato dalla consapevolezza che questo reperto è un indicatore di importante riduzione del eGFR solo per valori di creatininemia nel *range* normale-alto. La asserita equivalenza tra WRF-Cr e il recentemente proposto WRF-GFR è risultata smentita dalla nostra esperienza.

OUTCOMES CARDIOVASCOLARI ASSOCIATI A CELECOXIB O ETORICOXIB: UNA META-ANALISI DI RCTS

De Vecchis Renato, Ariano Carmelina, Cantatrione Salvatore
Unità Operativa di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli

Introduzione. La nostra meta-analisi ha valutato la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori riportata con l'uso di due inibitori selettivi dell'enzima COX-2 (COXIB), precisamente celecoxib o etoricoxib, confrontandola con quella dei pazienti che fossero trattati con placebo o con l'anti-infiammatorio non-steroido (FANS) naprossene, inibitore non selettivo della COX-2, scelto come FANS di riferimento.

Metodi. Dovevano essere considerati esclusivamente trials randomizzati controllati (RCTs), della durata di almeno 4 settimane, che confrontassero celecoxib o etoricoxib con placebo o naprossene. Per ciascun agente avrebbe dovuto essere determinato il rischio, *odds* o incidenza di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare. Per i confronti con placebo, gli *outcomes* di interesse furono "gravi eventi vascolari", "infarto miocardico non fatale", "ictus non fatale" e "morte cardiovascolare", mentre "infarto miocardico" e "stroke" furono gli *outcomes* di interesse nei confronti col naprossene.

Risultati. Dai 41 RCTS vertenti sul confronto celecoxib-placebo è emersa una incidenza maggiore di eventi vascolari col celecoxib [*rate ratio* (rapporto delle incidenze): 1,598, IC 95%: 1,048-2,438, $p=0,029$]. In particolare, col celecoxib, il tasso di incidenza di infarto miocardico acuto non fatale è stato tre volte superiore rispetto al placebo (*rate ratio*: 3,074, IC al 95%: 1,375-6,873, $p=0,006$). Invece, per l'incidenza di stroke non fatale o di morte cardiovascolare non sono emerse differenze significative dal confronto celecoxib-placebo. Inoltre, sulla base dei 17 RCTS che confrontavano etoricoxib con placebo, il tasso di incidenza per ciascuno degli *endpoints* esplorati è stato sovrapponibile nel confronto etoricoxib-placebo. Riguardo al confronto dei due COXIBs con naprossene, nessuna differenza è emersa sia per l'*odds* di infarto miocardico che per quello di stroke.

Conclusioni. Pertanto, i benefici sintomatici indotti dal celecoxib potrebbero essere inficiati da un concomitante aumento del rischio vascolare, in particolare l'aumentato rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con celecoxib rispetto ai controlli sotto placebo. Invece, il trattamento con etoricoxib non si è tradotto in un aumentato rischio di gravi eventi vascolari sia rispetto al placebo che al naprossene. Il naprossene, rispetto ai COXIBs, non ha ridotto significativamente il rischio cardiovascolare. Pertanto, giacché l'aumento del tasso di incidenza di eventi cardiovascolari legato al celecoxib è piccolo in termini assoluti, i benefici sembrerebbero pur sempre superare i potenziali effetti negativi cardiovascolari, nel caso del celecoxib somministrato a soggetti fortemente sintomatici; infatti, un aumento del rischio di infarto si è registrato nel confronto del celecoxib col placebo, ma non nel confronto col naprossene.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI VETERINARIE 2013 DELLA PROVINCIA DI TERNI

Dettori Annalisa (a), Valentini Marano Pietro (b), Felici Andrea (a), Magnanelli Sveva (b), Spernanzoni Guglielmo (b), Valenti Anna (b), Maresca Carmen (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Veterinaria, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia

(b) Azienda USL Umbria 2, Perugia

Introduzione. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di analizzare le ricette veterinarie prescritte in triplice copia dai veterinari operanti in Provincia di Terni e pervenute nell'Azienda USL Umbria 2 nel 2013.

Metodi. È stata fatta un'analisi descrittiva delle informazioni contenute nelle ricette veterinarie. In particolare è stata analizzata la frequenza delle prescrizioni distribuite per categoria di farmaco, struttura veterinaria e specie di destinazione del medicinale.

Risultati. Il numero dei farmaci prescritti è stato di 4.764. In base alla destinazione sono stati suddivisi i farmaci per scorta (2.600) che sono risultati il 55% sul totale e per uso diretto (45%; 2.164); i farmaci per scorta prescritti dai veterinari per le proprie strutture sono stati il 56% (1.456/2.600) a seguire sono state prescritte le scorte per allevamenti non Destinati alle Produzioni Alimentari (non DPA) come canili e gattili (481; 18,5%) e le scorte per allevamenti DPA suini e bovini 223 (8,6%) e le restanti sono state indirizzate ad altre strutture. Tra i farmaci destinati all'uso diretto per gli animali, il maggior numero (724; 33,5%) è stato impiegato per il bovino: il 57% di questi era costituito da antimicrobici, il 18% da farmaci attivi sull'apparato riproduttore e prodotti vitaminici e l'8,6% erano vaccini (62). A seguire i farmaci destinati ai conigli di allevamenti familiari ai quali sono stati prescritti in totale 281 farmaci (13%) il 76% dei quali erano vaccini. Agli equidi non DPA e agli ovi-caprini sono stati destinati rispettivamente 260 e 243 farmaci costituiti per la maggior parte da antimicrobici e antiparassitari. Un'altra categoria di farmaci ad uso diretto sono stati i mangimi medicati prescritti per l'80% all'allevamento suino.

Conclusioni. I dati ottenuti si sovrappongono a quelli forniti dal terzo *report* dell'EMA (*European Medicines Agency*) da cui risulta che a livello nazionale il maggior numero di antimicrobici è stato prescritto al bovino e al suino così come avviene in molti Paesi europei (Germania, Francia, Gran Bretagna, Spagna). Uno dei problemi maggiori dell'elaborazione dei dati relativi ai farmaci veterinari è dovuto al fatto che l'informatizzazione delle ricette in triplice copia da parte delle Aziende Sanitarie non è ancora diffusa ed i sistemi di raccolta dati sono diversi tra loro per mancanza di linee guida nazionali ed internazionali condivise (obbligatorie?). Ciò impedisce l'armonizzazione della raccolta dei dati dei farmaci veterinari tra loro e con quelli umani e un corretto monitoraggio del fenomeno ormai crescente dell'antibiotico-resistenza.

DEFINIZIONE E IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI DI PROFILASSI TVP PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTI DI CHIRURGIA GENERALE NEGLI OSPEDALI DELL'AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI

Di Spazio Lorenzo (a), Tibaldo Chiara (a), Tomasi Enrico (a), Moltrèr Franco (a), Fonzi Elisabetta (a), Brolese Alberto (b), Prezzi Cristina (b), Roat Ornella (c), Fichera Marco (d), de Pretis Giovanni (c), Geat Edoardo (e), Campomori Annalisa (a)

(a) *Unità Operativa Farmacia, Ospedale, Trento*

(b) *Struttura Complessa Chirurgia Generale 2, Ospedale S. Chiara, APSS, Trento*

(c) *Struttura Complessa Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Chiara, APSS, Trento*

(d) *Struttura Complessa Chirurgia Generale, APSS Ospedale, Borgo Valsugana, Trento*

(e) *Struttura Complessa Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale S. Chiara, APSS, Trento*

Obiettivo. Rendere uniforme ed esplicito il processo di stratificazione del rischio di Trombosi Venosa Profonda (TVP) nel singolo paziente (pz) e standardizzare i protocolli di profilassi. Descrizione del contesto: la Commissione Terapeutica Aziendale (CTA) ha limitato il numero di eparine a basso peso molecolare alla sola enoxaparina al fine di garantire un corretto impiego dei farmaci e ridurre il rischio di errori in ambito ospedaliero. Essendo considerata un farmaco ad alto rischio secondo gli standard *Joint Commission International*, è stato avviato un progetto in collaborazione con il Dipartimento di Chirurgia per rendere uniforme ed esplicito il processo di stratificazione del rischio di TVP nel singolo pz e standardizzare i protocolli di profilassi.

Metodi. Nel luglio 2012 la CTA ha nominato un sottogruppo multidisciplinare per definire una scheda sintetica personalizzata di valutazione del rischio tromboembolico associato al pz e al tipo di intervento. A tale algoritmo sono state associate delle strategie terapeutiche in accordo con le Linee Guida pubblicate su CHEST e grazie alla collaborazione dei farmacologi clinici dell'Azienda Ospedaliera di Modena. Per stabilire a priori il rischio di TVP di ogni singolo intervento, sono stati organizzati degli incontri con le Unità Operative (UO) chirurgiche coinvolte e si è deciso di applicare questo algoritmo di valutazione a tutte le procedure chirurgiche in pz con età >14 anni.

Risultati. Da giugno 2013 ad oggi sono pervenute in farmacia 826 schede compilate dalle diverse UO di chirurgia coinvolte. Per valutare l'adesione alla scheda sono state analizzate le cartelle cliniche di un campione di pz degenti (126) presso 2 UO in un periodo indice ed in 110 (87%) di queste è stata riscontrata l'applicazione della scheda. Dai risultati preliminari emerge che il 79% dei pz aveva età >40 anni, il 66% è stato sottoposto a chirurgia maggiore ed il 28% del totale presentava fattori di rischio aggiuntivi. I pz sono stati stratificati in rischio TVP basso nel 15%, moderato nel 44%, elevato nel 25% ed elevatissimo nel 16%.

Conclusioni. Il progetto si propone il continuo miglioramento della pratica clinica nella gestione della profilassi del tromboembolismo venoso, pratica ampiamente utilizzata in ambito ospedaliero, e di uniformare le modalità spesso disomogenee non solo tra diverse UO, ma anche all'interno della stessa UO. Già dai primi mesi del 2014 è in fase di definizione l'estensione di questo progetto ai reparti di ortopedia.

TIZANIDINA IN GRAVIDANZA

Eleftheriou Georgios, Butera Raffaella, Lorenzi Federica, Gallo Mariapina, Farina Maria Luisa
Servizio di Informazione Teratologica, USSD Tossicologia, Centro Antiveneni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. La tizanidina, derivato imidazolico, mostra un'attività mio-rilassante centrale. Agisce riducendo l'eccitazione polisinaptica a livello degli interneuroni spinali riducendo la liberazione degli amminoacidi eccitatori. Tale effetto è mediato dall'attività agonista sui recettori α -2 adrenergici presinaptici. Studi di tossicità riproduttiva negli animali non hanno evidenziato rischi di teratogenicità. Sulla base del basso peso molecolare e della liposolubilità della tizanidina è possibile ipotizzare che superi la barriera placentare nella specie umana. Ad oggi non sono disponibili dati sull'utilizzo della tizanidina nelle donne in gravidanza.

Metodi. Il Centro Antiveneni di Bergamo, nell'ambito del servizio di consulenza su farmaci in gravidanza, ha seguito sei donne esposte alla tizanidina durante il primo trimestre di gravidanza nel periodo gennaio 2011-dicembre 2013. È stato eseguito un *follow-up*, mediante intervista telefonica, durante tutta la gravidanza e dopo il parto. Sono state valutate la presenza di anomalie congenite e di complicanze alla nascita.

Risultati. Tutte le pazienti erano in terapia con tizanidina 4mg/die durante il primo trimestre di gravidanza. L'esposizione embrionale era compresa tra un minimo di 3 giorni e un massimo di 7 giorni. Tutte le pazienti sono state seguite mediante *follow-up*. In 4 casi il parto è avvenuto a termine e non sono state evidenziate malformazioni. In due gravidanze (33%) si è manifestato un aborto spontaneo tra la 6^a e 8^a settimana di gestazione, 10 e 20 giorni dopo l'esposizione, rispettivamente.

Conclusioni. I casi di aborto spontaneo sono avvenuti due settimane dopo il trattamento, per cui un'associazione tra esposizione a tizanidina e aborto spontaneo risulta improbabile. Le gravidanze portate a termine hanno avuto esito favorevole; non sono state messe in evidenza malformazioni neonatali. Il presente studio, pur con numerosità esigua, rappresenta il primo studio clinico prospettico che ha valutato l'esposizione alla tizanidina durante la gravidanza.

USO DI FARMACI PER L'ASMA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA E RISCHIO DI DANNO EPATICO: STUDIO CASO-CONTROLLO SU REGISTRI SANITARI

Ferrajolo Carmen (a,b), Engelkes Marjolein (b), Verhamme Katia (b), Trifirò Gianluca (b,c),
Giaquinto Carlo (d), Cricelli Claudio (e), Rossi Francesco (a), Capuano Annalisa (a),
Sturkenboom Miriam (b,f)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di
Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi, Napoli*

(b) *Dipartimento di Informatica Clinica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam,
Olanda*

(c) *Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

(d) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova*

(e) *Società Italiana di Medicina Generale, Firenze*

(f) *Dipartimento di Epidemiologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam,
Netherlands*

Introduzione. L'uso di farmaci antiasmatici è stato raramente associato al rischio di danno epatico. Alcuni casi di epatotossicità sono stati riportati per l'uso di farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni (Leukotriene Receptor Antagonists, LTRA) negli adulti. Da una recente analisi dei segnali di sicurezza dei farmaci per uso pediatrico, è emersa una nuova potenziale associazione tra uso di flunisolide, un Corticosteroide (CS) inalatorio, e rischio di danno epatico. Il presente studio ha stimato l'associazione tra uso di farmaci per il trattamento dell'asma e rischio di danno epatico nella popolazione generale pediatrica.

Metodi. Lo studio caso-controllo è stato condotto in tre banche-dati europee di medicina generale e pediatria: The *Integrated Primary Care Information database* (IPCI) in Netherlands, PEDIANET e Health Search/CSD *Longitudinal Patient Database* in Italia. Nel periodo 2000-8 sono stati identificati tutti i casi di danno epatico nella popolazione di età inferiore a 18 anni. Dopo attenta revisione di tutti i casi di danno epatico selezionati, sono stati esclusi quelli dovuti ad altre cause note (es: epatiti virali, da citomegalovirus, ecc.). Ogni caso è stato appaiato per età e sesso fino ad un massimo di 100 controlli, selezionati alla stessa data indice dell'evento del corrispondente caso. L'uso del farmaco antiasmatico è stato definito *current* se la durata della prescrizione del farmaco terminava nei 60 giorni precedenti la data indice.

Risultati. I 938 casi di danno epatico selezionati all'interno della popolazione pediatrica in studio sono stati appaiati a 93.665 controlli. Sono emersi associazioni significative (non corrette) tra la comparsa di danno epatico e l'uso inalatorio di farmaci agonisti β 2-adrenergici (*Odds Ratio*, OR 2,3; 95% CI 1,6-3,4), corticosteroidi (2,3; 1,7-3,2), cromoni (3,3; 1,1-10,6) e l'uso orale di LTRA (2,6; 1,1-5,8), rispetto al non uso. Dall'analisi corretta per uso concomitante di antibiotici, tali associazioni rimanevano significative per l'uso di β 2-agonisti adrenergici e CS ma non per LTRA, nonostante un rischio di danno epatico quasi di 2 volte maggiore rispetto al non uso (OR corretto 1,8; 0,8-4,0).

Conclusioni. Lo studio fornisce le prime evidenze sulla sicurezza epatica dei farmaci per l'asma quando utilizzati nei bambini. I risultati evidenziano un aumento significativo del rischio di danno epatico associato all'uso di β 2-agonisti adrenergici e corticosteroidi inalatori. È necessario, invece, realizzare studi su popolazioni pediatriche più ampie al fine di ottenere una potenza statistica che consenta di verificare lo stesso rischio associato agli LTRA.

MANAGEMENT DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: RUOLO DEGLI INTERVENTI FORMATIVI IN MEDICINA GENERALE

Ferrara Rosarita (a), Ientile Valentina (a), Alecci Umberto (b), Scoglio Riccardo (b), Ciliberto Paolo (a), Arcoraci Vincenzo (a), Vancheri Carlo (c), Vitulo Patrizio (d), Caputi Achille Patrizio (a), Trifirò Gianluca (a,e), Gruppo di lavoro dei MMG Siciliani

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina

(b) Società Italiana di Medicina Generale, Messina

(c) Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Rodolico, Università degli Studi, Catania

(d) Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

(e) Dipartimento di Informatica Clinica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda

Introduzione. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione cronica non completamente reversibile al flusso aereo. I farmaci broncodilatatori rappresentano le principali opzioni terapeutiche per il trattamento della BPCO, che viene però spesso trattata in maniera inappropriata.

Obiettivi. Valutare il ruolo di un audit clinico rivolto ad un gruppo di Medici di Medicina Generale (MMG) su appropriatezza diagnostica e prescrittiva della BPCO. In questo studio pilota sono riportati i dati preliminari su indicatori di appropriatezza diagnostica e prescrittiva della BPCO.

Metodi. Sono stati arruolati 60 MMG, provenienti dalla Regione Sicilia, distinti in due gruppi: gruppo esposto ad intervento educativo e gruppo controllo. Il MMG ha estratto automaticamente dai propri archivi elettronici tutte le informazioni demografiche e cliniche disponibili sui propri pazienti con diagnosi di BPCO (ICD-9-CM: 496.x e 491.2x) fino alla fine del 2013. Ai MMG del gruppo di intervento sono state richieste informazioni cliniche aggiuntive per i pazienti con BPCO che non sono generalmente registrate dal MMG ma essenziali per confermare diagnosi e stadiazione della BPCO. Tutti i dati sono stati raccolti a livello centrale presso l'Università di Messina, e sottoposti ad accurati controlli di qualità. I dati preliminari sulla prevalenza della BPCO come pure di indicatori di appropriatezza diagnostica e terapeutica di BPCO sono stati valutati e discussi durante il primo meeting con i MMG del gruppo di intervento.

Risultati. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 28/30 MMG del gruppo di intervento (i dati di 2 MMG non sono in atto disponibili). Su una popolazione totale di 38.248 assistiti sono stati identificati 1.138 (3,0%) pazienti con diagnosi di BPCO. Il 72,0% dei pazienti affetti da BPCO è di età ≥ 65 anni. Soltanto per il 64,9% dei pazienti con BPCO è registrato un esame spirometrico, mentre il 71,5% ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree (ATC: R03) in tutto il periodo di osservazione.

Conclusion. I risultati preliminari indicano che numerosi pazienti affetti da BPCO non presentano una conferma spirometrica della patologia e, dall'altro lato, quasi un quarto di tali pazienti non è trattato con alcun farmaco per la BPCO. Tali dati giustificano l'implementazione di un intervento educativo nell'ambito della medicina generale.

VECCHI E NUOVI ANTIEPILETTICI NELLA PRATICA CLINICA: FATTORI CHE NE INFLUENZANO LA PRESCRIZIONE

Ferrara Rosarita (a), Italiano Domenico (a), Capuano Annalisa (b), Alibrandi Angela (c), Cannata Angelo (a), Trifirò Gianluca (a), Sultana Janet (a), Ferrajolo Carmen (b), Tari Michele (d), Tari Daniele Ugo (d), Perrotta Margherita (d), Pagliaro Claudia (d), Rafaniello Concetta (b), Spina Edoardo (a), Arcoraci Vincenzo (a)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università, Napoli

(c) Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali, Ambientali e Metodologie Quantitative, Università degli Studi, Messina

(d) Azienda Sanitaria Locale, Caserta

Introduzione. Negli ultimi anni, è stato osservato un notevole aumento di prescrizioni di Antiepilettici (AE) in Medicina Generale (MG), tuttavia non esistono numerosi studi sulle indicazioni d'uso dei suddetti farmaci in questo *setting*. Inoltre, non tutti gli AE sono approvati per le stesse indicazioni e molti di essi vengono prevalentemente prescritti per indicazioni diverse dall'epilessia. L'obiettivo è valutare il *pattern* prescrittivo dei vecchi e nuovi AE, con particolare riferimento alle indicazioni d'uso; caratterizzare gli utilizzatori dei suddetti farmaci; analizzare i fattori che influenzano la scelta dell'antiepilettico nella stessa popolazione in studio.

Metodi. Dal database Arianna dell'ASL Caserta, sono stati identificati tutti gli assistiti di età ≥ 15 anni e registrati nelle liste di 123 medici di medicina generale, che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci AE (ATC: N03*) negli anni 2005-2011. Sono state analizzate le caratteristiche cliniche-demografiche e l'indicazione d'uso di AE. Per ogni anno sono state calcolate prevalenza e incidenza d'uso degli AE. I fattori predittivi di inizio terapia con nuovi AE sono stati valutati utilizzando un modello di regressione logistica univariata e multivariata. Per ogni covariata è stato calcolato l'*odds ratio* con IC95%.

Risultati. Dei 168.397 assistiti, 10.617 pazienti (6,3%) hanno almeno una prescrizione di AE nel periodo di studio. La prevalenza d'uso dei vecchi AE aumenta da 10,7/1.000/ab *die* (IC95% 10,1-11,2) nel 2005 a 13,0/1.000/ab *die* (IC95% 12,4-13,6) nel 2011, mentre l'incidenza d'uso si mantiene stabile. L'incidenza dei nuovi AE diminuisce da 9,4/1.000/ab *die* (IC95% 8,9-9,9) nel 2005 a 7,0/1.000/ab *die* (IC95% 6,6-7,5) nel 2011. Fenobarbital [2011: 3,9/1.000/ab *die* (IC95% 2,9-4,9)] e acido valproico [2011: 3,6/1.000/ab *die* (IC95% 2,6-4,6)] sono gli AE maggiormente prescritti per iniziare un trattamento per epilessia, mentre gabapentin e pregabalin per dolore neuropatico. Sesso femminile (OR 1,36; IC95% 1,20-1,53), dolore (OR 16,7; IC95% 13,1-21,2), età tra i 45-54 anni (OR 1,39; IC95% 1,16-1,66) ed inizio trattamento nel 2006 vs 2005 (OR 1,42; IC95% 1,16-1,74), rappresentano i fattori associati ad una maggiore probabilità di iniziare un trattamento con nuovi AE.

Conclusioni. Notevoli differenze emergono dalla valutazione del *pattern* prescrittivo tra vecchi e nuovi AE. I vecchi AE sono utilizzati principalmente per epilessia e disturbi dell'umore, mentre i nuovi AE rappresentano i farmaci più prescritti per dolore neuropatico. Sesso, età, indicazione d'uso ed anno di inizio di terapia influenzano la scelta dell'AE.

NOTE DI APPROFONDIMENTO SULL'APPROPRIATA PRESCRIZIONE DI FARMACI DI USO PSICHIATRICO

Ferretti Alessandra (a), Signoretta Vincenzo (a), Miselli Mauro (b), Crosato Stefano (a), Fabiani Michela (a), Fusco Carlo (c), Ferretti Tiziano (a), Bianconi Lina (a), Chiari Corrado (a), Gandolfi Alberto (a), Pellati Morena (a), Gigliobianco Andrea (a), Di Lello Daniela (a), Davoli Daniela (a), Viaroli Mario (a), Barberini Cinzia (a), Gangale Marcello (a), Rompianesi Maria Chiara (c), Busani Corrado (a), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

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

(c) Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

Introduzione. Presso l'AUSL di Reggio Emilia è ormai consolidata l'esperienza di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare composto da Farmacisti, Medici di Medicina Generale (MMG), Pediatri, Medici Ospedalieri, Cure Primarie, Direzione Sanitaria denominato Gruppo Appropriately Prescrittiva (GAP), la cui *mission* è quella di promuovere l'appropriatezza prescrittiva attraverso diverse iniziative. Alla luce dei dati di farmacoutilizzazione, il GAP in collaborazione con gli psichiatri del Dipartimento di Salute Mentale dell'Azienda USL, gli specialisti della Neuropsichiatria Infantile dell'azienda USL e dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia ha prodotto documenti informativi indipendenti per i clinici in merito all'utilizzo in psichiatria delle molecole escitalopram e duloxetina (che risultano non essere inserite nel Prontuario Terapeutico Regionale e di Area Vasta) e sul trattamento dell'ansia nei minori.

Metodi. È stata effettuata un'analisi delle principali linee guida, della letteratura scientifica, tramite l'interrogazione delle principali banche dati quali PubMed, *Cochrane Library*, al fine di reperire evidenze in merito ad efficacia e sicurezza nell'impiego nella depressione maggiore e nel disturbo d'ansia di escitalopram e duloxetina. In particolare si è focalizzata l'attenzione nel reperire studi di confronto tra escitalopram e citalopram e tra duloxetina e venlafaxina. In maniera analoga è stata effettuata una ricerca ed analisi delle evidenze circa il trattamento dell'ansia negli infradiciottenni.

Risultati. Sono stati prodotti tre documenti di sintesi delle evidenze d'efficacia e sicurezza relativi a: escitalopram, duloxetina e trattamento dei disturbi d'ansia negli infradiciottenni. I documenti hanno analizzato il ruolo nella terapia della depressione maggiore e dell'ansia di escitalopram e duloxetina giungendo alla conclusione che entrambe le molecole non hanno una maggiore efficacia rispetto ai farmaci utilizzati per le stesse indicazioni inoltre si è sottolineato come escitalopram condivida con il citalopram gli effetti collaterali, mentre la duloxetina rispetto alla venlafaxina sembra essere peggio tollerata. Il documento relativo al trattamento dei disturbi d'ansia nei bambini e negli adolescenti ha rimarcato il ruolo della terapia cognitivo-comportamentale come trattamento d'elezione, sottolineando come la terapia farmacologica con SSRI e SNRI non dovrebbe essere iniziata di routine stante la scarsità di dati di efficacia e il profilo di sicurezza preoccupante (aumento del rischio di suicidalità) di questi farmaci nella popolazione pediatrica.

Conclusioni. I documenti prodotti hanno la finalità di fornire un'informazione indipendente, puntuale e sintetica ai clinici specialisti, inoltre rappresentano un possibile strumento per implementare l'appropriatezza prescrittiva lavorando in un'ottica di *Evidence Based Medicine*.

MONITORAGGIO FARMACI INCRETINO-MIMETICI NELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Di Pede Sara (a), Miselli Mauro (b), Paterlini Luisa (a), Sini Giovanna (a), Manicardi Valeria (a), Busani Corrado (a), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

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

Introduzione. I farmaci incretino-mimetici rappresentano una alternativa ai tradizionali farmaci ipoglicemizzanti soprattutto per la azione “antiiperglicemizzante” e la capacità di indurre sazietà. Ad aprile 2013 è stato pubblicato un documento “Linee guida terapeutiche/5 Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete” prodotto da un Gruppo multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna che ha definito il ruolo in terapia di questi farmaci, prevedendo anche il monitoraggio dell’applicazione delle raccomandazioni proposte. Alla luce del documento si è ritenuto utile conoscere la prescrizione di questi farmaci nella Provincia di Reggio Emilia negli anni 2011-2012, prima dell’adozione del documento e nel 2013, dopo il suo recepimento.

Metodi. Sono stati monitorati gli anni 2011, 2012 e 2013. Sono state estratte le prescrizioni relative ai farmaci in studio nei periodi considerati per i pazienti affetti da DM2 seguiti dai centri diabetologici AUSL della Provincia di Reggio Emilia e aggregate per singolo paziente con riferimento alla prima data di erogazione. La popolazione arruolata è stata caratterizzata per fascia di età e per tipologia di farmaco assunto. Sono stati calcolati gli Indicatori enunciati dal Documento Regionale con gli stessi criteri individuati dal documento.

Risultati. Secondo le raccomandazioni formulate dal Gruppo Regionale riferite ai pazienti con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un secondo farmaco orale, ci si attende un tasso di utilizzo: almeno del 60% per le sulfaniluree. I nostri dati mostrano un tasso di utilizzo pari al 57% per l’anno 2011, 56,2% per l’anno 2012, 54,5% per l’anno 2013. Fino al 30% per gli incretino-mimetici. I nostri dati mostrano un tasso di utilizzo di incretino-mimetici pari al 22% per l’anno 2011, 25,2% per l’anno 2012, 21,7% per l’anno 2013. Secondo la raccomandazione regionale riferita ai pazienti con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un farmaco incretino-mimetico come secondo farmaco orale, ci si attende un tasso di utilizzo: almeno del 60% per i pazienti con età ≤ 65 anni. Dal nostro monitoraggio risulta un tasso di utilizzo pari al 74,3% per l’anno 2011, 71,3% per l’anno 2012, 68,5% per l’anno 2013. Non oltre il 40% per i pazienti con età >65 anni. I nostri dati mostrano un tasso di utilizzo pari al 25,7% per l’anno 2011, 28,7% per l’anno 2012, 31,5% per l’anno 2013.

Conclusioni. I risultati del nostro monitoraggio dimostrano un utilizzo appropriato delle incretine secondo le raccomandazioni regionali.

STUDIO SU UNA MODALITÀ DI EROGAZIONE DEL PARACETAMOLO NEGLI ANZIANI CON OSTEOARTROSI

Ferretti Alessandra (a), Di Pede Sara (a), Zoboli Daniela (a), Giorgi Rossi Paolo (b), Vicentini Massimo (b), Mancuso Pamela (b), Pellati Morena (a), Gandolfi Alberto (a), Curinga Carmela (a), Miselli Mauro (c), Busani Corrado (a), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Servizio Interaziendale Epidemiologia e Comunicazione Rischio, Reggio Emilia

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

Introduzione. L'osteoartrosi è una malattia articolare frequente negli anziani. Gran parte delle linee guida raccomanda il paracetamolo (a dosi piene) come prima scelta nell'osteoartrosi, i Fans come seconda scelta e gli Oppioidi dopo il fallimento delle altre terapie. Nella pratica clinica la prescrizione di paracetamolo da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) potrebbe essere limitata per la mancanza di farmaci rimborsabili dal SSN, mentre i Fans sono erogati gratuitamente (nota AIFA 66). L'obiettivo primario dello studio è valutare se l'erogazione gratuita di paracetamolo possa portare ad una riduzione delle prescrizioni di Fans, inibitori della pompa protonica (PPI) (spesso associati ai Fans) e Oppioidi negli anziani con osteoartrosi.

Metodi. La popolazione in studio è rappresentata da 16 MMG afferenti al Distretto di Correggio. Lo studio è durato 24 mesi (11/2011-11/2013); i primi 12 mesi sono serviti per rilevare i volumi prescrittivi pre-studio; nei successivi sei mesi i MMG sono stati randomizzati o al braccio sperimentale, dove hanno potuto prescrivere gratuitamente paracetamolo o al braccio controllo, dove invece il paracetamolo è stato prescritto in fascia C. Da 5/2013 a 11/2013 i MMG del braccio controllo sono confluiti nel braccio sperimentale. I pazienti dei MMG del braccio sperimentale si sono recati presso la Farmacia Ospedaliera di Correggio per il ritiro gratuito del paracetamolo. La variazione (delta) di dosi giornaliere per paziente (DDD/die) fra periodo pre-studio e in studio è stata riportata con i relativi intervalli di confidenza (95% IC).

Risultati. Nel braccio controllo non si sono osservate variazioni pre e post studio per Fans e Oppioidi, nel braccio sperimentale si è osservata una diminuzione significativa di Fans (delta -0,074, 95% IC -0,13; -0,01) e una diminuzione non significativa di Oppioidi (delta -0,01, 95% IC -0,04; 0,02). Per i PPI si è registrato un lieve aumento in entrambi i bracci, non significativo nel controllo (delta 0,04, 95% IC -0,02; 0,10) e significativo nel trattato (delta 0,05, 95% IC 0,03; 0,07). La differenza nell'andamento pre-post intervento fra bracci è significativa per i Fans ($p=0,012$) ma non per gli Oppioidi ($p=0,31$) e per i PPI ($p=0,66$). Dal 01/05/2013 al 31/10/2013 confrontando il braccio che dapprima controllo diventa poi sperimentale si evidenzia una lieve riduzione per tutti i farmaci (Fans: delta -0,009, 95% IC -0,03; 0,02. Oppioidi: delta -0,011, 95% IC -0,04; 0,01. PPI: delta -0,008, 95% IC -0,06; 0,05).

Conclusioni. La distribuzione gratuita del paracetamolo ha ridotto le prescrizioni di Fans e Oppioidi; non sono diminuite le prescrizioni di PPI analizzati complessivamente e non selettivamente per la gastroprotezione.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEL DABIGATRAN: RUOLO DELLA FARMACOVIGILANZA

Fiori Anna Maria, Langella Roberto, Gagliano Maria Grazia
Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione. Il dabigatran (Pradaxa[®]) appartiene alla classe degli inibitori diretti della trombina, è soggetto a prescrizione medica limitativa. Per i dosaggi superiori a 75 mg, è indicato per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio. Le segnalazioni pervenute durante l'attività di Farmacovigilanza, hanno evidenziato la necessità di compiere approfondimenti sul ruolo del dabigatran e degli altri Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nell'insorgenza di reazioni avverse gravi.

Metodi. È stata compiuta un'accurata analisi dei dati presenti in letteratura e nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), per far emergere le principali problematiche connesse alla terapia con il dabigatran. La collaborazione continua tra i farmacisti e gli altri professionisti sanitari, la costante attività di informazione ed i *feedback* conclusivi hanno fatto risaltare l'importanza della segnalazione e del ruolo della farmacovigilanza quale strumento atto a migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica.

Risultati. L'ospedalizzazione ed il decesso per trombosi cerebrale di una paziente a causa dell'errore terapeutico nella prescrizione di dabigatran, hanno fatto emergere i potenziali effetti infausti causati da una gestione poco accurata del farmaco. La collaborazione tra la UOC Farmacia Clinica e il Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale dell'Ospedale San Carlo Borromeo di Milano ha permesso di ricostruire la storia clinica della paziente, acquisire informazioni precise sul dosaggio e sulla natura dell'errore terapeutico segnalato, mettendo in evidenza la prevedibilità della reazione: il farmaco è stato prescritto nonostante una condizione fisio-patologica (disordini delle valvole cardiache) chiaramente controindicata dalle indicazioni ufficiali e dalle evidenze presenti in letteratura e nei trial clinici. Dopo l'inserimento del caso nella RNF, tramite l'algoritmo di Naranjo, è stato attribuito il nesso di casualità, dal quale emerge una relazione farmaco-reazione avversa di tipo probabile (punteggio 5). Dalle segnalazioni estrapolate nella RNF, dalla data dell'immissione in commercio del dabigatran (2008) fino al settembre 2014, sono presenti 722 sospette reazioni avverse. Di queste, 197 sono gravi (27%) e 18 hanno causato il decesso del paziente (2,5%). In particolare, 52 casi riguardano patologie del sistema nervoso: di questi, 8 hanno portato al decesso del paziente.

Conclusioni. Nonostante la relativa maneggevolezza terapeutica del dabigatran, il continuo monitoraggio delle reazioni avverse e la collaborazione tra le diverse figure professionali permette di evidenziarne le criticità riscontrate nella terapia farmacologica. La Farmacovigilanza, in conclusione, si pone come strumento finalizzato al miglioramento dell'appropriatezza e della consapevolezza prescrittiva, soprattutto per molecole di recente introduzione.

USO DELLA CANNABIS A SCOPO TERAPEUTICO: ESPERIENZA DELLA REGIONE TOSCANA

Firenzuoli Fabio (a), Loiacono Idalba (a), Gori Luigi (a), Mediatì Rocco Domenico (b), Loredano Giorni (c)

(a) Centro di Medicina Integrativa Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(b) Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(c) Direzione Generale, Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza, Regione Toscana, Firenze

Recentemente la Regione Toscana, con Delibera GRT 1162 del 23.12.2013, ha normato l'uso terapeutico della Cannabis nel SSR: recependo il documento approvato dal Consiglio Sanitario Regionale. Attualmente la Cannabis può essere concessa a carico del SSN se prescritta da medici operanti in Centri Ospedalieri individuati dalla Regione, erogata presso le farmacie ospedaliere delle ASL/AOU, utilizzabile secondo queste due modalità: a) medicinale Sativex (AIFA 387/2013), indicato nel trattamento della spasticità da sclerosi multipla in pazienti che non abbiano avuto risposta adeguata ad altri medicinali; b) preparazioni galeniche magistrali a base di Cannabis, ora possibile in base ai chiarimenti pubblicati sul sito del Ministero della Salute in data 5 dicembre 2013, aventi ad oggetto "Prescrizioni di preparazioni magistrali contenenti Cannabis o delta 9 deltaTHC". Indicazioni terapeutiche: a) spasticità secondaria a sclerosi multipla e altri gravi malattie; dolore oncologico refrattario a morfina, utilizzabile in associazione ad altri analgesici; c) dolore cronico di origine neurologica resistente ai farmaci specifici e agli oppioidi; d) sindrome di Gilles de la Tourette. La Cannabis può essere utilizzata a carico del SSR nei Centri ospedalieri individuati dalle ASL e AOU, prescritta con ricetta medica non ripetibile, previo consenso informato. Il medico deve indicare oltre alla sostanza con titolo in THC anche la forma farmaceutica, il numero delle dosi, la posologia e le particolari esigenze che giustificano il ricorso alla preparazione galenica. La preparazione galenica viene allestita in farmacia che provvede a fornirla alla struttura richiedente, la quale somministra il farmaco. Nel caso sia necessario proseguire il trattamento oltre la dimissione, la struttura attua una dimissione assistita e provvede direttamente alla consegna dei farmaci necessari al proseguimento della terapia. Le farmacie ospedaliere delle ASL devono attivare, nel rispetto della vigente normativa nazionale, tutte le procedure relative all'acquisto, importazione e allestimento dei medicinali. L'uso della Cannabis in medicinale galenico avviene mediante preparazione di tisana o di vaporizzazione. Non deve essere fumata. L'erogazione da parte delle strutture del Servizio Sanitario Regionale delle prestazioni di cui alla legge regionale n. 18/2012 è limitata ai pazienti residenti o domiciliati nella Regione Toscana. I pazienti ad oggi seguiti dalle strutture del SSR sono 48. Nel settembre scorso il Ministero della Salute e il Ministero della Difesa hanno concordato di affidare all'Istituto Chimico Farmaceutico Militare l'incarico di coltivare e produrre Cannabis a scopo terapeutico, non solo per garantire sicurezza e qualità della materia prima ma anche per ridurre drasticamente il costo economico dei medicinali.

FARMACOVIGILANZA: RISCHIO DI INTERAZIONI TRA FARMACI NEGLI ANZIANI IN POLITERAPIA CRONICA NELLA ASL 1 DI SASSARI

Fois Maria Paola, Dachena Ornella, Milia Laura, Azara Luana, Carlini Luigia Giuseppa
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Sassari

Introduzione. Con l'incremento notevole della popolazione anziana aumenta il numero di persone affette da patologie croniche, ciò comporta un elevato consumo di farmaci ed è assai frequente l'uso regolare di 2-5 specialità al giorno nelle fasce d'età più avanzate. Un anziano che assume 5 o più farmaci ha una probabilità del 35% di sperimentare una ADR e circa 1/3 dei ricoveri ospedalieri negli anziani è legato a reazioni avverse. Dall'osservazione dei dati di prescrizione del 2013 nella ASL Sassari risulta che circa il 49% dei trattati con associazioni di farmaci le cui interazioni possono risultare pericolose si trova nella fascia di età ≥ 75 anni. Obiettivo del lavoro è individuare le associazioni "da evitare" nell'ambito delle prescrizioni farmaceutiche destinate alla popolazione degli anziani ≥ 80 anni in politerapia cronica.

Metodi. Con l'ausilio del Sistema Farmastat sono stati individuati i pazienti trattati con associazioni di farmaci da evitare, suddivisi per fascia d'età e sesso, nella ASL 1 di Sassari nel 2013. Per focalizzare l'attenzione sulla popolazione anziana in politerapia cronica, sono state analizzate le prescrizioni farmaceutiche SSN dei pazienti che rispondessero ai seguenti criteri: età superiore a 80 anni, terapia con 5 o più farmaci contemporaneamente, 4 o più confezioni dello stesso farmaco; tra questi si è fatta un'ulteriore selezione individuando i politrattati con 9 o più farmaci sui quali sono state individuate alcune associazioni potenzialmente pericolose tra quelle descritte in letteratura. Sono state inoltre rilevate dalla RNF le ADRs riconducibili alla popolazione anziana (≥ 80 anni) nel 2013.

Risultati. Gli anziani ≥ 80 anni in trattamento farmacologico sono 22.125 di cui il 77,4% (17.117) trattati con più di 5 farmaci e il 38,4% con più di 9 farmaci (8.490). Il 2,7% dei trattati con più di 9 farmaci (232 pazienti) assume associazioni potenzialmente pericolose, l'1% (88 pazienti) assume associazioni definite "da evitare": omeprazolo/clopidogrel (54 pazienti), esomeprazolo/clopidogrel (19 pazienti), ranolazina/verapamile (5 pazienti), amiodarone/claritromicina (3 pazienti), tramadolo/rasagilina (2 pazienti), amiodarone/venlafaxina (2 pazienti), diltiazem/ranolazina (1 paziente). Le segnalazioni inserite nella RNF riconducibili alla popolazione degli anziani ≥ 80 anni sono 10 di cui solo una riferibile a paziente politrattato.

Conclusioni. Dai dati esposti emerge che una larga fetta della popolazione anziana della ASL sia trattata con un elevato numero di farmaci, evidenziando la tendenza ad inserire una nuova prescrizione piuttosto che togliere un farmaco già consigliato. La polifarmacoterapia espone i pazienti a interazioni potenzialmente pericolose anche se le segnalazioni di reazione avversa rilevate negli anziani non confermano questo dato, rispecchiando il fenomeno generale della sottosegnalazione. Spesso infatti reazioni che insorgono come conseguenza di un trattamento in atto, possono essere erroneamente interpretate come nuove patologie che richiedono una cura; ciò può quindi determinare la prescrizione di un ulteriore farmaco.

ALTERAZIONI METABOLICHE ASSOCIATE AGLI ANTIPSIKOTICI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE DI VENTI ANNI

Franza Francesco, De Guglielmo Serena, Solomita Barbara, Fasano Vincenzo
Casa di Cura Neuropsichiatrica Villa dei Pini, Avellino

Introduzione. L'introduzione nella pratica clinica degli antipsicotici atipici o di seconda generazione (SGA) ha determinato un significativo vantaggio nella gestione complessiva della sintomatologia psicotica. Tuttavia, l'uso a lungo termine degli SGA è ostacolata nella pratica clinica dalla frequente comparsa di effetti collaterali metabolici, con conseguente compromissione della qualità della vita e una maggiore mortalità dovuta ad un aumento di fattori di rischio per la sindrome metabolica. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare a lungo termine (venti anni) la relazione tra efficacia antipsicotica ed effetti collaterali metabolici in pazienti che hanno assunto questi farmaci, e gli eventuali vantaggi in termini di qualità della vita, costo/beneficio rispetto agli antipsicotici di prima generazione.

Metodi. Sono stati valutati in uno studio osservazionale retrospettivo pazienti ospedalizzati e ambulatoriali affetti da Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo (criteri diagnostici DSM-IV e DSM-IV-TR) osservati durante un periodo di venti anni. Dal numero totale dei pazienti iniziali sono stati selezionati 64 pazienti. I pazienti sono stati trattati con antipsicotici tipici (aloperidolo) e atipici (clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina e aripiprazolo). Sono stati registrati i seguenti parametri: profilo glicemico e lipidico, emocromo con formula leucocitaria, peso corporeo, BMI. Altri dati riportati: ECG. Tutti i dati sono stati raccolti al baseline (T₀) e dopo 1 (T₁), 5 (T₂), 10 (T₃) e 20 anni (T₄). Sono state somministrate le seguenti scale di valutazione: CGI-I, SAPS, SANS, and PANSS per la valutazione dell'efficacia clinica; *Quality Adjusted Life Years* (QALY) per la qualità della vita.

Risultati. I risultati ottenuti hanno evidenziato una variazione statisticamente significativa del profilo lipidico e glicidico a T₃ e T₄ in tutti i farmaci utilizzati, con differenze tuttavia significative. In particolare, è stata evidenziata una riduzione dei valori metabolici registrati all'endpoint vs baseline nel gruppo dell'aloperidolo e dell'aripiprazolo. I valori glicidici non erano statisticamente differenti nel gruppo della quetiapina, dell'aripiprazolo e dell'aloperidolo. Nessuna variazione statisticamente significativa è stata osservata nell'emocromo, nel profilo enzimatico epatico, nella PA e nel BMI in questo gruppo di pazienti. Variazioni elevate significative, invece, si sono osservate nel gruppo della clozapina e della olanzapina. Interessante registrare una associazione tra miglioramento dei parametri relativi alla qualità della vita e le modificazioni metaboliche.

Conclusioni. I risultati confermano gli studi sull'efficacia e sull'*effectiveness* sia con gli SGA, sia con gli FGA; la differenza può essere determinata dall'influenza delle modificazioni metaboliche sulla qualità della vita e il tasso di morbilità.

INTEGRATORI ALIMENTARI E POTENZIALI RISCHI: IL CASO DELLA MONACOLINA K

Gallo Mariapina, Bacis Giuseppe, Farina Maria Luisa
Servizio di Informazione Teratologica, USSD Tossicologia, Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'uso degli integratori alimentari è in continua crescita; nel 2008, uno studio condotto in dieci città italiane ha evidenziato che il 49% della popolazione utilizzava integratori alimentari e il 54% più di un integratore. Se l'uso di alcuni supplementi (ferro, acido folico, vitamina B12) in popolazioni specifiche è ben consolidato, meno noti sono gli effetti a medio-lungo termine dell'impiego di integratori alimentari intesi sia come prodotti "preventivi", con effetto "salutistico", sia come presidi "terapeutici". Un problema da non sottovalutare è rappresentato dal fatto che gli integratori alimentari in commercio vengono frequentemente assunti in maniera autonoma senza una specifica indicazione medica. Al Centro Antiveleni (CAV) di Bergamo è pervenuta una richiesta di consulenza da parte di una donna che allattava un bambino di dodici mesi, alla quale era stato prescritto dal curante un integratore che, tra gli altri componenti, conteneva monacolina K. La signora, "allarmata" alla lettura della frase: "Non usare in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia con farmaci ipolipidemizzanti" riportata nel foglietto illustrativo, si è rivolta al nostro CAV per chiedere chiarimenti. La monacolina K è prodotta dalla fermentazione del riso con il lievito rosso *Monascus purpureus*. Tale sostanza è anche denominata lovastatina o mevinolina, e viene utilizzata in terapia come ipocolesterolemizzante in virtù della sua attività inibitoria dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Negli Stati Uniti, tutti i prodotti contenenti una dose standardizzata di monacolina K sono considerati farmaci e come tali soggetti alla normativa dei prodotti farmaceutici. L'Autorità per la Sicurezza Alimentare Europea (EFSA) è stata chiamata ad esprimersi dalla Commissione Europea in merito agli effetti ipocolesterolemizzanti correlati all'utilizzo di monacolina K presente negli integratori alimentari. Nel 2011, il *Panel* europeo ha ritenuto ben consolidata la correlazione tra il consumo di monacolina K e mantenimento dei normali livelli di colesterolo-LDL. Tali effetti si otterrebbero con una dose giornaliera di 10 mg di monacolina K. Sulla base della legislazione europea, in Italia la vendita di integratori contenenti monacolina K è libera e, pertanto, possono essere commercializzate formulazioni con dosi giornaliere di monacolina K fino a 10 mg. Gli integratori a base di monacolina K, pertanto, possono essere acquistati e assunti liberamente con possibile rischio di effetti collaterali, interazioni, con farmaci o altri integratori (ad es. con barbiturici, fenitoina, claritromicina, ciclosporina, erba di S. Giovanni, ecc.), sovradosaggi, controindicazioni (ad es. in gravidanza per interferenza con la sintesi delle membrane cellulari embrionali e fetali), effetti tossici da esposizione cronica, tutte condizioni che, a causa dell'autoprescrizione, possono sfuggire al controllo medico. Inoltre, per quanto riguarda le controindicazioni all'utilizzo, il documento dell'EFSA rimanda ai foglietti illustrativi dei prodotti medicinali contenenti lovastatina, a cui i pazienti che acquistano tali integratori non hanno accesso, a meno di acquistare anche il farmaco (!). Il Ministero della Salute italiano alla già prevista avvertenza relativa all'utilizzo in gravidanza, allattamento e in corso di terapie con farmaci ipolipidemizzanti, ha stabilito l'aggiunta della frase "Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico".

CONDIVISIONE PROCEDURA PER UTILIZZO OFF-LABEL ANTIPSICOTICI IN MINORI CON AUTISMO

Gallo Maria Linda (a), Fabiani Michela (a), Fusco Carlo (b), Ferretti Alessandra (a), Miselli Mauro (c), Rompianesi Maria Chiara (b), Ferretti Tiziano (a), Bianconi Lina (a), Chiari Corrado (a), Davoli Daniela (a), Gandolfi Alberto (a), Tolomelli Stefano (a), Bassi Elena (a), Bassi Maria Beatrice (a), Panciroli Annamaria (a), Pellati Morena (a), Marconi Piera Maria (a), Costi Dorella (a), Signoretta Vincenzo (a), Barberini Cinzia (a), Viaroli Mario (a), Ragni Pietro (a), Gigliobianco Andrea (a), Busani Corrado (a), Rizzo Luigi (b), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia

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

Introduzione. La terapia farmacologica con antipsicotici nei minori con autismo o *Autistic Spectrum Disorders* (ASD) andrebbe riservata unicamente alla gestione dei casi che presentano comportamenti quali aggressività persistente, condotte autolesive, crisi di agitazione psicomotoria, disturbo della condotta grave o dirompente, stereotipie, sintomi psicotici, iperattività grave, irritabilità quando gli interventi abilitativi siano risultati insufficienti od inutilizzabili a causa della gravità del comportamento. La prescrizione di antipsicotici in questo *setting* assistenziale risulta essere *off-label*. L'Azienda USL di Reggio Emilia in collaborazione con l'Arcispedale Santa Maria Nuova (ASMN) di Reggio Emilia si è proposta di regolamentare l'utilizzo di questi farmaci costruendo un percorso *ad hoc*.

Metodi. Un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da Farmacisti, Medici di Medicina Generale, Pediatri, Medici Ospedalieri, Cure Primarie e Direzione Sanitaria denominato Gruppo Appropriata Prescrittiva (GAP) in collaborazione con il Programma Autismo dell'Azienda USL e dell'ASMN di Reggio Emilia, coordinato dal Dipartimento Farmaceutico USL, ha individuato, sulla base delle abitudini prescrittive nell'ambito dei comportamenti disadattivi gli antipsicotici più utilizzati. Sono state quindi consultate le principali banche dati scientifiche, la letteratura internazionale dedicata e le più accreditate linee guida al fine di reperire e confutare le prove di efficacia e sicurezza sugli usi *off-label* di tali farmaci individuando come molecole di riferimento il risperidone in prima linea e l'aripiprazolo come seconda linea nell'evenienza in cui la prima linea non fosse ben tollerata.

Risultati. È stato istituito un percorso di presa in carico dei minori con autismo o ASD nei quali è necessaria la farmacoterapia. Sono stati stabiliti: gli obiettivi della farmacoterapia e l'eventuali limitazioni all'impiego, le modalità di presa in carico, le valutazioni al baseline, la cadenza di controlli periodici con annesso monitoraggio clinico; il tutto corredato dalla bibliografia di riferimento. Inoltre sono stati elaborati un piano di cura dedicato, consenso informato al trattamento farmacologico ed informativa sul trattamento dei dati personali. Il documento elaborato è stato condiviso ed autorizzato dalle Direzioni Sanitarie dell'Azienda USL ed ASMN.

Conclusioni. Il lavoro di selezione dei principi attivi e degli studi che ne giustificano l'utilizzo *off-label* nel trattamento dei comportamenti disadattivi e la costituzione di un percorso *ad hoc* ha consentito una presa in carico delle prescrizioni *off-label*, un loro attento

monitoraggio con particolare attenzione alla *safety* di tali trattamenti, una semplificazione del percorso di prescrizione ed erogazione degli stessi. La prescrizione rimane sotto la responsabilità del medico, previa raccolta del consenso informato dei genitori.

USO DI FARMACI IN GRAVIDANZA: ESPERIENZA DEL CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

Gallo Mariapina, Eleftheriou Georgios, Carrara Milena, Lorenzi Federica, Sangiovanni Anna, Farina Maria Luisa

Servizio di Informazione Teratologica, USSD Tossicologia, Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. La scarsa conoscenza sull'utilizzo di farmaci in gravidanza può comportare prescrizioni terapeutiche con posologie sub-ottimali o, in casi estremi, mancata prescrizione privando la donna gravida di una terapia farmacologica adeguata. D'altro canto evento non infrequente è la scarsa *compliance* della donna che, per timore di arrecare danno al feto, tende a non assumere i farmaci prescritti. Il Servizio di Informazione Teratologica del Centro Antiveleni di Bergamo fornisce consulenze sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento. La valutazione di tali rischi viene effettuata avvalendosi di dati provenienti dalla letteratura internazionale.

Metodi. Sono state analizzate le consulenze relative all'uso di farmaci in gravidanza pervenute nel periodo 1 gennaio-31 dicembre 2013. I dati raccolti sono: tipo di chiamante (paziente, medico, infermiere, ostetrica, familiare, altro) età della paziente, gravidanza (in atto o programmata), abitudine al fumo, assunzione di acido folico (pre-concezionale o post-concezionale), terapia farmacologica in atto, di nuova prescrizione o pregressa. Per ciascun farmaco è stato stimato un rischio di teratogenesi sulla base delle evidenze scientifiche disponibili al momento della consulenza stessa.

Risultati. Nel periodo in studio sono pervenute 18.426 richieste di consulenza sull'uso di farmaci in gravidanza o in allattamento. In 7.924 casi (43%), le richieste riguardavano terapie farmacologiche in gravidanza. La gravidanza era in atto al momento della richiesta di consulenza nel 88% dei casi, possibile ma non ancora accertata nel 4%, mentre nel restante 8% la gravidanza era programmata. Nel 68% dei casi la consulenza era chiesta dalla paziente stessa, nel 24% da personale sanitario, nell'8% da familiari. L'età delle donne era inferiore ai 20 anni nel 2% dei casi, compresa tra 21-30 anni nel 26%, tra 31-40 anni nel 62%, superiore ai 40 nel 10% dei casi. Per quanto riguarda i farmaci, in 2.209 casi erano rappresentati da farmaci attivi sul SNC. Tra questi, l'80% erano psicofarmaci, in particolare antidepressivi (29,5%), benzodiazepine (29%), antipsicotici (13%), antiepilettici (prescritti anche come modulatori dell'umore, 8%), altri psicofarmaci (20,5%). L'anamnesi relativa al fumo è stata negativa nell'85% delle donne, il 4% ha smesso di fumare appena fatta diagnosi di gravidanza, l'1% in occasione della programmazione della gravidanza, mentre il 10% ha continuato a fumare. Nel 19% dei casi, l'acido folico era stato assunto nei 2-3 mesi precedenti il concepimento, nel 48 % dopo la diagnosi di gravidanza, mai assunto nel 33% delle pazienti. Il rischio di teratogenesi stimato era non superiore all'atteso nel 64% dei casi; possibile nel 29%, da valutare con diagnostica *ad hoc*; nello 0,5%, significativo. Nel 6,5% dei casi non erano disponibili dati nella letteratura internazionale; per questi ultimi si è reso necessario contattare il curante per valutare/suggerire farmaci con medesima indicazione terapeutica e maggiore documentazione scientifica.

Conclusioni. Il benessere della madre è un requisito fondamentale per l'adeguata funzionalità e lo sviluppo ottimale dell'unità materno-fetale. Nella prescrizione di farmaci è fondamentale da un lato tutelare il benessere della madre dall'altro proteggere il feto. Il Servizio di Informazione Teratologica svolge un ruolo rilevante nella valutazione delle terapie farmacologiche prevenendo comportamenti irrazionali, eccessivo allarmismo o sottovalutazione di rischi, nella cura delle donne in gravidanza.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SUI β - INTERFERONI E *POST MARKETING* SURVEILLANCE NELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA DOMICILIARE DEL POLICLINICO DI BARI

Lamesta Chiara (a), Fiore Mariana (a), Giovine Nicoletta (a), Procacci Cataldo (a), Faggiano Maria (b), Lattarulo Michele (a,b)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari*

(b) *Area Farmaceutica, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari*

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con Nota Informativa del 20 agosto 2014, ha diffuso importanti informazioni di sicurezza riguardanti i prodotti a base di Interferone β 1a e 1b, utilizzati nel trattamento della Sclerosi Multipla (SM). Questo, oltre ad essere il più prescritto, è stato il primo specifico trattamento autorizzato per la SM recidivante-remittente. Tuttavia, la conoscenza di nuovi effetti collaterali sta portando a rivalutarne l'efficacia e la sicurezza. Sono stati, infatti, segnalati casi di Microangiopatia Trombotica (TMA) e di Sindrome Nefrosica (SN), insorti dopo diversi anni dall'inizio del trattamento. L'obiettivo è raccogliere le reazioni avverse (ADRs) frequenti in pazienti in terapia con interferoni, afferenti al Servizio di Farmacia del Policlinico di Bari, utilizzabili come fattori predittivi di TMA e di SN, come previsto dalla nota ministeriale. Trattasi di studio non interventistico retrospettivo/prospettico, realizzato attraverso raccolta sistematica di ADRs, mediante un colloquio attivo ai pazienti in assistenza farmaceutica domiciliare (AFD), supportato da schede di farmacovigilanza, nel periodo intercorrente tra il 1 gennaio 2014 ed il 15 settembre 2014. Sono state rilevate 35 segnalazioni di sospette ADRs, suddivise per specialità farmaceutica (Avonex[®], Betaferon[®], Rebif[®] 22/44 mcg) così classificate: l'interferone β 1a porta ad una maggiore frequenza di disturbi di carattere non grave prevalente tra le donne (76%). La fascia di età con la maggiore frequenza nei pazienti considerati è tra 40 e 50 anni (29%). Più del 50% dei pazienti ha mostrato elevata incidenza di tipici effetti clinici come da RCP: paresi, iperpiressia e sintomi simil influenzali; in aggiunta abbiamo 11% di casi di fluttuazioni pressorie e confusione messi in evidenza da nota AIFA. Dai dati emerge anche che 14 pazienti su 35 fanno uso concomitante di interferone con altri farmaci, ciò interessa principalmente AVONEX[®], interpretandolo come probabile fattore di confondimento. L'indagine si configura come una sorta di PMS (*post marketing surveillance*), evidenziate dalla recentissima nota AIFA, sensibilizzando i pazienti alla "cultura" della segnalazione. Questo costituisce un punto di partenza per affrontare la patologia neurologica e le sue terapie, attraverso monitoraggio diretto e duraturo per poter ottenere un maggior numero di dati. L'opportunità di cooperare con altri operatori sanitari, risvegliandone l'attenzione nella prescrizione di politerapie, può essere la chiave per fornire nuove risposte alla malattia senza perdere mai di vista la salute dei pazienti.

RETENTION IN CARE DELLA PERSONA CON HIV: ESPERIENZA DELLA FARMACIA DEL REPARTO MALATTIE INFETTIVE DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA

Lavezzini Enrica (a), Ferrari Emanuele (b), Denti Paola (a), Marconi Bettina (a)

(a) Azienda USL, Reggio Emilia

(b) IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. L'avvento della terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) ha prodotto miglioramenti estremamente rilevanti in termini di incremento di sopravvivenza e di riduzione della progressione della malattia da HIV, con relativa minor incidenza di infezioni opportunistiche. Il successo a lungo termine di queste terapie è però legato alla piena soppressione della replicazione virale. Negli studi clinici, tra l'80% e il 90% dei pazienti che ricevono la HAART, raggiungono e mantengono livelli non dosabili di virus nel sangue. Tuttavia nella pratica clinica questo si osserva in meno del 50% dei casi. La principale ragione per questa apparente differenza di efficacia risiede nella scarsa aderenza ai regimi terapeutici. È pertanto fondamentale, per il raggiungimento del target terapeutico, monitorare attentamente la *compliance* del paziente e attuare strategie volte al miglioramento della medesima. L'aderenza alla cura, oltre ad un miglior controllo virale ed immunologico, si traduce in: minori fallimenti terapeutici; minor incidenza di patologie opportunistiche; diminuzione degli effetti avversi; utilizzo di regimi terapeutici meno complessi e costosi; ridotte ospedalizzazioni; riduzione dello spreco di farmaci con conseguente maggiore appropriatezza e razionalizzazione di spesa. Il miglioramento dell'aderenza alla terapia HAART per HIV è quindi un elemento fondamentale per l'efficacia e la sicurezza della terapia stessa.

Metodi. Utilizzando il programma di registrazione del flusso FED (Flusso Erogazione Diretta), il farmacista provvede ad elaborare un'estrazione dei dati di consegna dei farmaci; si genera così un elenco di nominativi di pazienti con probabile scarsa aderenza (ad esempio pazienti che non hanno ritirato la terapia negli ultimi 4 mesi). In collaborazione con il personale medico ed infermieristico dell'ambulatorio HIV, attraverso un'attenta revisione dell'elenco di nominativi prodotto, si verifica il reale livello di aderenza alla terapia HAART, selezionando così i pazienti che presentano un effettivo problema di *compliance*.

Risultati. I pazienti vengono contattati personalmente dal personale infermieristico, e invitati a presentarsi per il colloquio periodico con il medico referente e per gli eventuali controlli laboratoristici.

Conclusioni. Il lavoro fin qui svolto ha permesso di implementare strategie di *retention in care ad personam*, contribuendo in parte a prevenire l'abbandono della terapia ed il possibile fallimento virologico.

STUDIO CASO-CONTROLLO SUL DANNO EPATICO GRAVE INDOTTO DA FARMACI

Leone Roberto (a), Arzenton Elena (a), Stoppa Giovanna (a), Tiani Carolina (b), Lenti Maria Carmela (c), Acampa Nancy (d), Vitale Andrea (d), Capuano Annalisa (d), Vaccheri Alberto (b), Motola Domenico (b), Donati Monia (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università degli Studi, Verona*

(b) *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*

(c) *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze*

(d) *Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università, Napoli*

Introduzione. Le reazioni epatiche indotte da farmaco (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) rappresentano un evento raro ma di grande rilevanza. Tra i farmaci maggiormente associati a questo tipo di reazione avversa si ritrovano i FANS; in particolare, nel 2002 la *European Medicines Agency* ha valutato un segnale di rischio di epatotossicità associato a nimesulide, al quale hanno fatto seguito diverse misure restrittive. Dal 2002, sono stati condotti diversi studi per valutare il rischio di epatotossicità da nimesulide e FANS ma i risultati emersi sono spesso in disaccordo. Le analisi condotte in Italia non hanno confermato l'aumento del rischio di danno epatico associato a nimesulide. Obiettivo principale dello studio è stato di valutare il rischio di danno epatico associato all'uso di nimesulide e di confrontare tale rischio con quello di altri FANS.

Metodi. Lo studio, caso-controllo, finanziato dai fondi di ricerca AIFA (bando 2008) è stato condotto in Campania, Emilia-Romagna, Toscana e Veneto. Ad ogni paziente ammesso in ospedale con diagnosi di danno epatico acuto grave (caso) sono stati appaiati 10 pazienti ricoverati per altri eventi acuti (controlli). Per entrambi, è stata investigata l'esposizione ai farmaci nei 3 mesi precedenti l'evento acuto motivo del ricovero. I dati sono stati analizzati tramite regressione logistica multivariata e il rischio di insorgenza di danno epatico espresso come valori di *Odds Ratio* (OR) con i relativi IC 95%.

Risultati. L'analisi è stata condotta su 179 casi e 1.770 controlli. Novantasette casi e 736 controlli sono stati esposti a FANS; il rischio di danno epatico acuto grave era di 1,68 (95% IC, 1,20-2,35). Trenta casi e 184 controlli hanno assunto nimesulide nei tre mesi precedenti la comparsa dell'evento acuto, riportando un valore di OR pari a 1,79 (95% IC, 1,11-2,88); il rischio associato ad altri FANS, escluso nimesulide, è stato di 1,33 (95% IC, 0,94-1,82). Il paracetamolo è stato il principio attivo maggiormente associato a danno epatico grave (ORADJ 2,89 (95% IC, 2,03-4,11).

Conclusioni. I pazienti in terapia con nimesulide sono esposti ad un maggiore rischio di insorgenza di danno epatico grave rispetto a quelli in trattamento con altri FANS. Questo dato conferma i risultati dello studio del 2003 di Traversa e collaboratori condotto in Umbria.

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DELLA POPOLAZIONE COME DETERMINANTI DELLA “DOMANDA FARMACEUTICA”: ANALISI NEL TERRITORIO DELLA PROVINCIA DI VARESE

Leoni Olivia (a,b), Pini Elisabetta (a), Oria Cristina (a), Papagni Marta (a), Seraffi Adriano (a), Conti Valentino (b)

(a) Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo, ASL della Provincia di Varese, Varese

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. L’obiettivo dello studio è analizzare il profilo d’utilizzazione dei farmaci nel 2013 nella Provincia di Varese in relazione ad età e genere dei trattati, per verificare il ruolo delle caratteristiche demografiche come determinanti della “domanda” farmaceutica e dell’appropriatezza d’uso.

Metodi. I dati provengono dal database delle prescrizioni di farmaci in SSN nel 2013 relative ai residenti nella Provincia di Varese. Sono analizzati indicatori di consumo (numero di pezzi, prevalenza d’uso) e di qualità (aderenza al trattamento: copertura terapeutica $\geq 80\%$ dei giorni nell’anno), in funzione delle variabili demografiche, con dettaglio su specifici gruppi di farmaci potenzialmente soggetti ad uso selettivo in sottogruppi di popolazione. Lo studio è svolto in parte nell’ambito di una collaborazione per il Rapporto OsMed 2013.

Risultati. Nel 2013 sul territorio della Provincia di Varese la prescrizione di farmaci è di 15,6 pezzi *pro capite*, risulta superiore nelle femmine (16,2 vs 15 pezzi *pro capite*) ed aumenta con l’età. Gli anziani (≥ 65 anni), che rappresentano il 22,1% della popolazione, assorbono il 60% dei consumi con un numero di pezzi *pro capite* 6 volte superiore a quello dei soggetti di età inferiore (44,4 vs 7,4 pezzi). L’uso in età adulta è maggiore nelle femmine, mentre nelle fasce estreme prevale nei maschi: nella fascia 70-74 anni il consumo *pro capite* supera quello della fascia 25-29 anni di 21 volte nei maschi e solo di 12 volte nelle femmine. Tra i gruppi di farmaci monitorati, prevale nelle femmine l’uso di Inibitori della pompa protonica - IPP (19,6% vs 15,6%), farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori (soprattutto per malattie allergiche e asma; 10,4% vs 8,7%), antidepressivi (7,8% vs 3,5%), anti-osteoporotici (3,6% vs 0,4%). Tra i maschi prevale invece l’uso di statine (11,4% vs 10,2%) e di antidiabetici orali (5,1% vs 4,1%). L’età rappresenta un fattore di rischio per il trattamento con tutti i gruppi considerati ed in particolare con IPP, farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori (soprattutto per la BPCO), antidepressivi e anti-osteoporotici, il cui uso prevale oltre i 75 anni. L’aderenza al trattamento è superiore nei maschi per statine e farmaci per la BPCO, nelle femmine per anti-osteoporotici; in tutti questi gruppi, l’aderenza aumenta con l’età.

Conclusioni. L’analisi consente di verificare il ruolo di età e genere come determinanti essenziali della “domanda” farmaceutica, utili per valutare nel complesso i fattori che contribuiscono a modificare i volumi e l’appropriatezza d’uso dei medicinali, in particolare per il trattamento di patologie croniche e prevalenti nell’anziano.

PROFILO DI UTILIZZAZIONE DEI FARMACI PER I DISTURBI OSTRUTTIVI RESPIRATORI TRA GLI ANZIANI IN REGIONE LOMBARDIA NELL'ANNO 2013

Leoni Olivia (a,b), Conti Valentino (b), Magistro Lucrezia (b), Brocca Mariana (b), Monaco Giuseppe (b), Cocci Alfredo (b)

(a) Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo, ASL della Provincia di Varese, Varese

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. L'obiettivo dello studio è analizzare il profilo di utilizzazione tra gli anziani (≥ 65 anni) dei Farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori (ATC R03) nel 2013 in Regione Lombardia, facendo riferimento anche ad indicatori di appropriatezza e qualità d'uso.

Metodi. I dati provengono dal database delle prescrizioni in SSN relative ai residenti in Lombardia. Gli indicatori d'uso, analizzati per età e sesso dei trattati, sono la prevalenza d'uso (rapporto percentuale tra i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e i residenti), la durata media della terapia (come DDD) e la percentuale di sporadici (quota di trattati con una sola prescrizione nell'anno).

Risultati. Nel 2013, il 51,2% dei consumi complessivi di R03 (29,7 DDD/1.000 abitanti die) è a carico di soggetti anziani (294.758), che tuttavia rappresentano solo il 26,2% dei trattati. In questa fascia d'età, la prevalenza d'uso è del 14,2% e la durata media della terapia è di 6,5 mesi, con un uso sporadico nel 38,7% dei casi. Gli uomini sono più trattati (15,5% rispetto a 13,3% delle donne), per una maggiore durata (7,5 rispetto 5,5 mesi) e presentano minore sporadicità (34,7% rispetto a 42%); la massima esposizione al trattamento è negli uomini ≥ 75 anni (prevalenza 18,5%, durata 8,9 mesi, sporadicità 30,6%), con una media di DDD *pro capite* 1,4 volte superiore a quella delle donne. I principi attivi maggiormente utilizzati dagli anziani sono tiotropio (24% delle DDD totali) e l'associazione salmeterolo+fluticasone (20,1%), soprattutto nelle formulazioni ad alto dosaggio.

Conclusioni. Il profilo di utilizzo di R03 tra gli anziani in Lombardia è compatibile con il trattamento della broncopatia cronica ostruttiva (BPCO), prevalente negli uomini di età avanzata. Sebbene in questa fascia di popolazione gli indicatori d'uso presentino il migliore livello di appropriatezza, si evidenziano ancora elementi di criticità in termini di durata e persistenza in trattamento. È pertanto opportuno verificare ulteriormente l'uso di R03 in soggetti con diagnosi certa di BPCO e stadiazione clinica di malattia, al fine di ridurre l'inappropriatezza prescrittiva e riorientare eventualmente le risorse disponibili verso l'elezione al trattamento dei soggetti più gravi e occasionali alla terapia.

APPROPRIATEZZA DELLE PRESCRIZIONI DI PPI IN PAZIENTI RICOVERATI IN UN REPARTO DI MEDICINA INTERNA

Lodato Francesca, Poluzzi Elisabetta, Raschi Emanuel, Piccinni Carlo, Ariola Koci , Olivelli Valentina, Napoli Chiara , Corvalli Giulia , Nalon Elena , De Ponti Fabrizio, Zoli Marco

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. L'uso dei PPI nella popolazione adulta italiana è molto elevato ed è cresciuto considerevolmente negli ultimi 5 anni. Tale incremento non è giustificabile con una maggior prevalenza di patologie che necessitano di gastroprotezione o da estensioni delle indicazioni di questi farmaci. Probabilmente la sovrapprescrizione di PPI dipende anche dalla percepita sicurezza del loro impiego da parte del medico. Lo scopo di questo lavoro è stato di valutare l'appropriatezza d'uso dei PPI tra i Medici Di Medicina Generale (MMG) e i medici ospedalieri in termini di caratteristiche cliniche dei pazienti e di scelte terapeutiche.

Metodi. La coorte in studio è rappresentata da tutti i pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna dell'Ospedale S. Orsola di Bologna tra il 15/09/2012 e il 15/12/2013. Per ogni paziente sono state raccolte le informazioni demografiche, cliniche e terapeutiche in tre momenti: ricovero, ospedalizzazione e dimissione. L'appropriatezza d'impiego (o di mancato impiego) dei PPI è stata valutata in base a: 1) la corrispondenza tra caratteristiche del paziente e le indicazioni terapeutiche più solide; 2) l'applicazione a ciascun paziente trattato dell'indice MAI (*Medication Appropriateness Index*). Mediante test del chi quadro sono state analizzate le differenze in termini di appropriatezza nei tre diversi momenti ed è stata condotta un'analisi logistica multivariata per individuare i possibili fattori (demografici, clinici e di terapia concomitante) correlati con l'appropriatezza.

Risultati. Di una coorte di 280 pazienti (46% femmine e 76% ≥ 65 anni), il 56% dei soggetti ha ricevuto una prescrizione di PPI in almeno uno dei tre momenti osservati e il 36% in ognuno di questi momenti. La quota di appropriatezza di uso (o mancato uso) dei PPI è risultata simile nei tre momenti studiati e si è attestata tra il 59 e il 62%. Assegnando a ogni prescrizione di PPI il relativo punteggio MAI, è emerso un aumento dell'appropriatezza d'impiego tra ricovero e ospedalizzazione, non statisticamente significativo (20% vs 28%, $p=0,16$), mentre, nessuna differenza è stata rilevata tra ospedalizzazione e dimissione (28% vs 27%, $p=0,91$). I fattori associati a una prescrizione appropriata sono stati: l'età avanzata in tutti i momenti osservati (fino a $OR=4,37$ $IC95=1,51-12,60$ al ricovero) e la presenza di patologie cardiovascolari solo al momento del ricovero ($OR=3,84$ $IC95=1,42-10,38$).

Conclusioni. Spesso i PPI sono usati (o non usati) in maniera inappropriata e gli errori di prescrizione sembrano essere simili tra i MMG e i medici ospedalieri. Pertanto, è necessario un approfondimento sulle condizioni cliniche che necessitano realmente di un trattamento gastroprotettivo con PPI al fine di ridurre i possibili effetti collaterali e i costi diretti e indiretti per il sistema sanitario.

TERAPIA CON LINACLOTIDE IN UNA PICCOLA COORTE CON SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

Magro Valerio Massimo

Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Roma

Introduzione. La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è una malattia cronica caratterizzata da dolore/fastidio addominale che regredisce con l'emissione di feci/aria, per almeno 3 giorni/mese negli ultimi 3 mesi. Ne esiste una variante con diarrea, una con stipsi ed aumento di feci dure/caprine, espulsione difficoltosa e spesso evacuazioni ridotte, tenesmo con meteorismo, ed una mista. Linaclotide (agonista dei recettori per la guanilato ciclasi C) è una molecola indicata per il trattamento dei sintomi della IBS da moderata a grave con costipazione. Si è voluto verificarne efficacia e *safety* in una popolazione in un *setting* di Medicina Generale.

Metodi. Venivano presi in esame 20 pazienti, 18 femmine e 2 maschi (65±6 anni), con negatività di emocromo, sideremia, indici infiammatori, anticorpi per celiachia, glicemia diagnostica di diabete. Tutti i pazienti avevano eseguito nell'ultimo anno almeno un esame del sangue occulto o una colonscopia (negativi). Per la caratterizzazione della IBS venivano utilizzati i criteri di Roma III, quelli di Manning e la *Bristol Stool Scale* (BSS). Tutti i pazienti venivano valutati tramite GDS (7+3) e, in caso di sintomi depressivi con score positivo, trattati (20%) anche farmacologicamente (SSRI). Metà dei pazienti veniva trattata con linaclotide 290 mcg, l'altro 50% con macrogol 27,6 g (25%) e psyllium 2 bustine/die (25%), proseguendo il trattamento fino a 12 settimane.

Risultati. Vi era riduzione del gonfiore addominale nel 70% del gruppo-linaclotide e nell'80% di quello macrogol e psyllium, miglioramento/riduzione del tenesmo nel 100% dei pazienti dei tre gruppi, con cambiamento della qualità delle feci verificato con BSS. Il 60% dei pazienti non riusciva ad ultimare la terapia di 3 mesi: vi era diarrea in 9/10 pazienti del gruppo linaclotide, di cui (88% dei casi, tutti di età >65 anni) l'entità e il conseguente disagio erano così severi da interrompere il trattamento, versus 1 caso di diarrea (non limitante) nel gruppo macrogol e zero in quello psyllium.

Conclusioni. La limitata esperienza ha evidenziato una scarsa tollerabilità della linaclotide, rispetto ai trattamenti da più tempo vigenti, specie nella popolazione anziana. In particolare, tra gli eventi avversi, la diarrea, ben noto e descritto in scheda tecnica, causata dall'aumento della attività secretiva viscerale stimolata dalla guanilato ciclasi C, si è dimostrato fattore limitante del trattamento, anche nei casi in cui stipsi e sintomi accessori andavano soggetti a miglioramento. L'uso nell'anziano necessita di cautele, maggiori nei soggetti d'età più avanzata e dovrebbe essere valutato attentamente negli anziani fragili sofferenti per stipsi.

USO DI ANALGESICI IN NURSING HOME: STUDIO OSSERVAZIONALE DESCRITTIVO

Malara Alba (a), De Biase Giuseppe Andrea (b), Bettarini Francesco (a), Ceravolo Francesco (a), Di Cello Serena (a), Praino Francesco (a), Rispoli Vincenzo (a), Settembrini Vincenzo (a), Sgrò Giovanni (a), Spadea Fausto (a)

(a) *Coordinamento Scientifico Associazione Nazionale Strutture Terza Età, ANASTE Calabria, Lamezia Terme, Catanzaro*

(b) *Dipartimento Tutela Salute e Politiche Sanitarie, Regione Calabria, Catanzaro*

Introduzione. Gli anziani costituiscono una categoria ad alto rischio di sotto-trattamento analgesico. I dati in letteratura segnalano che il 40-80% degli anziani a domicilio e il 16-27% di quelli istituzionalizzati non riceve cura per il dolore. In particolare la terapia antalgica è scarsamente intrapresa nei soggetti con deterioramento cognitivo.

Metodi. Sono stati arruolati 234 utenti ricoverati presso 7 *Nursing Home* ANASTE Calabria. È stato valutato lo stato cognitivo con il *Mini Mental State Examination* (MMSE), lo stato affettivo con la *Cornell Scale* (CS) e lo stato funzionale con l'Indice di Barthel (IB). La valutazione del dolore è stata effettuata con strumenti di *self-reporting* quali il *Numeralogic Rating Scale* (NRS) per i pazienti con MMSE>20, con strumenti osservazionali quale il *Pain Assessment Advanced Dementia Scale* (PAINAD) per i pazienti con MMSE<20. I farmaci sono stati codificati utilizzando la classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC): analgesici (ATC N02), FANS (ATC M01A), antidepressivi (ATC N06A), ansiolitici (ATC N05B), ipnotici/sedativi (ATC N05C), anticonvulsivanti (ATC N03) e antipsicotici (ATC N05A). È stata considerata la prevalenza dell'uso del farmaco: Continuo (C), Saltuario (S) e in Associazione (A).

Risultati. Il 44,0% del campione in esame assumeva farmaci analgesici, di questi l'84,4% presentava una diagnosi formale per dolore cronico secondo i codici ICD9-CM Official (codice 338.2 e 780.96). La valutazione clinica della tipologia del dolore ha evidenziato che nel 68,4% dei pazienti il dolore era di origine muscoloscheletrica. Dei pazienti con diagnosi di dolore cronico, l'87,9% (67,8% F e 32,2% M, età media 82,9±7,8) assumeva farmaci analgesici, nonostante il 51,7% avesse un *deficit* cognitivo grave. La prevalenza totale (C+S+A) per categorie di analgesici è risultata 6,8% per gli oppioidi, 50,4% per paracetamolo, 20,7% per FANS e 21,8% per le altre categorie di farmaci. Il 56,8% dei pazienti che assumevano paracetamolo aveva una grave compromissione dello stato funzionale (IB:0-24), l'81,8% era depresso, il 59,1% aveva un *deficit* cognitivo severo. Dei pazienti che assumevano oppioidi, 4 su 6 avevano una dipendenza totale all'IB e un *deficit* cognitivo lieve-moderato, solo uno di loro risultava depresso.

Conclusioni. La maggior parte dei residenti delle NH che presentano una diagnosi per dolore cronico, ricevono una terapia per il dolore. L'utilizzo di strumenti osservazionali per il dolore, consente di valutare anche pazienti con deficit cognitivo medio-grave e quindi di consentirne il trattamento. Il paracetamolo è il farmaco più utilizzato, mentre gli oppioidi rappresentano un'opzione terapeutica ancora troppo poco considerata nel paziente anziano.

INDIVIDUAZIONE RAPIDA DELLA CORRELAZIONE TRA FARMACI E REAZIONI AVVERSE: UN NUOVO MODELO DI ANALISI IN FARMACOVIGILANZA NELL'AZIENDA SANITARIA DI FIRENZE

Mandò Tacconi Francesco (a), Parrilli Maria (a), Noccioli Valentina (b), Renzi Giulia (b), De Angelis Antonella (a), Torrò Martinez Silvia (c)

(a) *Centro di Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria, Firenze*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Firenze*

(c) *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. La farmacovigilanza è considerata la fase quattro della sperimentazione clinica di un farmaco poiché consente di monitorare nel tempo gli effetti delle terapie per valutare eventuali reazioni avverse (sorveglianza *post-marketing*). In questa ottica, analizzando le schede di reazione avversa inserite nel 2013 all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza dall'Azienda Sanitaria di Firenze, abbiamo costruito una banca dati utile sia all'individuazione del farmaco responsabile di una specifica reazione avversa sia viceversa, in maniera da supportare il clinico nella rapida individuazione della sospetta reazione avversa correlata ad uno o più farmaci che nell'allestimento corretto delle terapie, in particolare se multiple.

Metodi. Tutte le segnalazioni di reazione avversa a farmaco sono state raccolte e classificate in base alla loro frequenza di incidenza. Esse sono state poi collegate al rispettivo farmaco sospetto o a più farmaci. Abbiamo poi creato un database, suddividendo i farmaci per ATC ed evidenziando le relative reazioni avverse per frequenza, il che consente una ricerca sia a partire dal farmaco che dalla reazione avversa di nostro interesse, in modo da poter individuare immediatamente la correlazione.

Risultati. Le reazioni avverse a farmaco osservate con maggiore frequenza sono state: epigastralgia, epistassi, melena, eruzione cutanea e prurito, seguite da rettorragia, nausea, vomito e diarrea. I farmaci più comunemente associati a queste reazioni sono quelli appartenenti all'ATC sangue ed organi emopoietici (B), in particolare l'acido acetilsalicilico è associato in ordine di incidenza ad epistassi, epigastralgia, melena e rettorragia, il warfarin è invece associato ad epistassi e melena. Seguono i più comuni antibiotici (J), specie amoxicillina, sia da sola che in associazione con acido clavulanico, associati alle reazioni prurito e reazione cutanea. Risultano invece meno incidenti le reazioni avverse associate a farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (N), anti-infiammatori (M) e farmaci usati nel diabete (A).

Conclusioni. Dai risultati preliminari risulta che le correlazioni tra farmaci e reazioni avverse sono assolutamente in linea con quanto si verifica a livello nazionale, considerato il fatto che per alcune classi di farmaci persiste il problema della sotto-segnalazione. Stimolando ulteriormente la segnalazione e continuando a correlare le reazioni avverse individuate alle rispettive ATC coinvolte, potremmo arrivare ad avere un database sempre aggiornato, aumentando così l'appropriatezza prescrittiva e la velocità nell'individuazione delle reazioni avverse a farmaci.

FARMACOVIGILANZA: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONE AVVERSA A FARMACO PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Mandò Tacconi Francesco (a), Parrilli Maria (a), Noccioli Valentina (b), De Angelis Antonella (a), Torro Martínez Silvia (c)

(a) *Centro di Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria, Firenze*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Firenze*

(c) *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. Intorno agli anni 2000 le Malattie Cardiovascolari (MCV) sono state la causa diretta di oltre 4 milioni di decessi in Europa (1,9 milioni nella UE), rappresentando il 43% della mortalità totale maschile e il 55% di quella femminile in tutte le fasce di età. Le manifestazioni cliniche delle MCV possono differire in modo sostanziale. Le statistiche ospedaliere mostrano solo la punta dell'*iceberg*, dato che i casi di morte cardiaca improvvisa extraospedaliera costituiscono ancora oggi buona parte della mortalità cardiovascolare complessiva. Da questo è nata l'esigenza di analizzare le Reazioni Avverse a farmaci che hanno generato un episodio cardiovascolare.

Metodi. Sono state analizzate tutte le segnalazioni di Reazione Avversa a farmaco che hanno generato un accesso nei PS dell'Azienda Sanitaria di Firenze (ASF), manifestando sintomi cardiovascolari. Le ADRs sono state raccolte e classificate in un database dedicato sulla base della frequenza di manifestazione e del tipo di farmaco sospetto che ha indotto tale reazione.

Risultati. Da una prima analisi retrospettiva dei dati abbiamo analizzato 98 segnalazioni nell'anno 2013 e 63 segnalazioni nel periodo gennaio-agosto 2014. Le reazioni sono state stratificate sulla base all'incidenza di manifestazioni cardiache (32,6% nel 2013 e 49,2% nel 2014) e manifestazioni vascolari (67,4% nel 2013 e 50,8% nel 2014). Le reazioni con maggiore incidenza che hanno generato episodi vascolari sono state ipotensione ortostatica (28,2% nel 2013 e 37,5% nel 2014), sincope, semisincope e presincope ortostatica (17,9% nel 2013 e 16,1% nel 2014), ed ematoma (10,3% nel 2013 e 10,7% nel 2014). Le reazioni con maggiore incidenza che hanno generato episodi cardiaci sono state bradicardia (34,1% nel 2013 e 15,8% nel 2014), sincope, semisincope e presincope ortostatica (19,5% nel 2013 e 10,5% nel 2014), fibrillazione atriale (12,2% nel 2013 e 8,8% nel 2014) e tachicardia (22,0% nel 2013 e 7,0% nel 2014). I farmaci maggiormente coinvolti sono stati warfarin (19,6% nel 2013 e 12,6% nel 2014), acido acetilsalicilico (9,8% nel 2013 e 8,5% nel 2014) e furosemide (6,6% nel 2013 e 12,6% nel 2014).

Conclusioni. Questo tipo di analisi consente la raccolta di dati utili alla costruzione di un database sempre aggiornato, attraverso il quale si potranno monitorare opportunamente i pazienti, ottenendo appropriatezza prescrittiva. I pazienti inoltre potranno essere seguiti in maniera capillare e pertinente dai centri opportuni, con conseguente riduzione degli eventi cardiovascolari.

GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Marconi Bettina (a), Manari Antonio (b), Maccari Sergio (a), Dallari Walter (a), Marconi Piera (a), Muzzini Maria Luisa (a)

(a) Azienda USL, Reggio Emilia

(b) IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. Le riospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco possono essere conseguenti sia alla progressione della patologia sottostante sia all'ineadeguata pianificazione del *follow-up* clinico ovvero alla possibile mancanza di continuità assistenziale. In particolare, la scarsa aderenza alla terapia, la terapia medica non ottimizzata alla dimissione, l'ineadeguata pianificazione del *follow-up* e la mancanza di programmi educazionali rappresentano possibili cause di scarsa efficacia nella prevenzione delle recidive di scompenso cardiaco. Lo scopo del lavoro è stato: la definizione del percorso integrato e la condivisione delle modalità di comunicazione anche attraverso la cartella clinica di *follow-up*; la verifica della prescrizione di farmaci (beta-bloccanti, ace-sartani) fino al dosaggio raccomandato dalle linee guida e della loro titolazione dopo la dimissione ospedaliera.

Metodi. *Audit* clinico multidisciplinare con valutazione di tutte le cartelle cliniche del 2013 con diagnosi di scompenso cardiaco (verifica correttezza SDO); valutazione di due indicatori diagnostici di SC: pro-BNP ed ecocardiogramma; definizione della cartella clinica di *follow-up*; utilizzo della Telemedicina con esecuzione di elettrocardiogrammi secondo le necessità cliniche (es. esecuzione di ECG per valutazione della frequenza cardiaca per la titolazione dei farmaci).

Risultati. L'*audit* è stato condotto su 121 cartelle di dimissione dai reparti di medicina (52) e cardiologia (69) dell'Ospedale S. Anna di Castelnuovo ne' Monti. L'età media dei pazienti è risultata significativamente maggiore in medicina ($82,6 \pm 8,6$ anni vs $76,5 \pm 12,8$; $p=0,03$). L'ecocardiogramma è stato eseguito in una percentuale significativamente maggiore in cardiologia (90% vs 27,8%; $p<0,0001$) mentre il dosaggio del pro-BNP è stato effettuato nel 59,4% in cardiologia e nel 80,7% in medicina ($p=0,01$). La prescrizione di Beta bloccanti è stata del 63,7% in cardiologia e del 46,1% in medicina ($p=0,11$), mentre gli Ace/Sartani sono stati prescritti nel 50,7% in cardiologia e nel 63% in medicina ($p=0,16$). L' inserimento dei pazienti nel percorso integrato dello scompenso è risultato globalmente del 33,8% (cardiologia 53,6%, medicina 7,6%).

Conclusioni. La popolazione di pazienti dimessa dai due reparti presenta caratteristiche anagrafiche e cliniche differenti. Ciò potrebbe giustificare il differente utilizzo di Ecocardiogramma e di dosaggi del pro-BNP e la differente prescrizione farmacologica alla dimissione. L' inserimento dei pazienti nel percorso integrato per lo scompenso risulta poco utilizzato. Terminata l'ultima fase del progetto si procederà alla disseminazione dei risultati ottenuti al fine di ottenere la riduzione delle riospedalizzazioni grazie all'ottimizzazione del trattamento farmacologico secondo le raccomandazioni delle LG regionali e all'aumento del numero di pazienti inseriti nel percorso integrato dell'ambulatorio "Gestione Scompenso".

APPROPRIATA PRESCRIZIONE DI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA OSPEDALE–TERRITORIO NEL DISTRETTO DI CASTELNUOVO NE' MONTI (REGGIO EMILIA)

Marconi Bettina, Maccari Sergio, Marconi Piera, Dallari Walter, Muzzini Maria Luisa
Azienda USL, Reggio Emilia

Introduzione. Gli Inibitori della Pompa Protonica (IPP) gravano economicamente sulla collettività in modo pesante. Sono tra i farmaci maggiormente prescritti nel mondo occidentale, hanno un elevato volume di prescrizione e un *trend* in aumento, sono pertanto oggetto di monitoraggio regionale e locale. La prescrizione rilevata di IPP è superiore a quanto ipotizzato in base alla frequenza delle condizioni cliniche per le quali sono indicati, suggerendo ampie aree di prescrizione inappropriata. La Direzione del Distretto di Castelnuovo ne' Monti ha stabilito di effettuare un audit clinico sull'appropriata prescrizione di IPP.

Metodi. È stato creato un gruppo multidisciplinare che ha utilizzato l'audit come strumento di monitoraggio per identificare aree critiche e per definire azioni di miglioramento. L'obiettivo dell'audit è stato il confronto tra la pratica prescrittiva dei medici ospedalieri e degli MMG e le Note AIFA 1-48 e il documento Aziendale "appropriatezza prescrittiva dei IPP nella gastroprotezione in area medica". Sono stati definiti i seguenti criteri: non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale nei pazienti in sola terapia cortisonica; non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale in pazienti in sola terapia con anticoagulanti orali; non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale nei pazienti in terapia antiaggregante con farmaco diverso da asa: ticlopidina, clopidogrel. L'audit è stato realizzato sulle lettere di dimissione del reparto di Medicina dell'ospedale S. Anna di Castelnuovo ne' Monti nel primo semestre 2012.

Risultati. Nel I semestre 2012 ci sono state 677 dimissioni dalla Medicina: 148 pazienti sono stati dimessi con IPP; 68 prescrizioni di IPP erano inappropriata (46%). Di queste 68 prescrizioni 18 erano inappropriata per terapia iniziata dal reparto mentre 50 pazienti avevano in terapia il IPP già all'ingresso in ospedale. Questi 50 pazienti sono stati attribuiti al proprio MMG. Sono stati quindi organizzati incontri con ciascun MMG per valutare la singola prescrizione alla luce della possibile presenza di: gastroscopia, di elementi clinici e/o endoscopici tali da recuperare appropriatezza del trattamento; elementi confondenti (cortisonico, terapia anticoagulante). Di queste 50 prescrizioni dopo il singolo confronto con il MMG, 16 sono risultate appropriate (32%) e 34 realmente inappropriata (68%).

Conclusioni. Al termine dell'audit i dati sono stati condivisi e presentati a tutti i medici per completare la sensibilizzazione dei prescrittori, già iniziata negli incontri con i singoli professionisti. È in corso il re-audit per analizzare l'appropriatezza prescrittiva in seguito al progetto svolto.

USO DEI FARMACI IN AZIENDE BOVINE DA LATTE IN UMBRIA

Maresca Carmen (a), Scoppetta Fausto (a), Capuccella Marinella (a), Dettori Annalisa (a), Righi Cecilia (a), Fruganti Gabriele (b)

(a) *Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Centro Regionale di Farmacovigilanza Veterinaria, Perugia*

(b) *Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi, Perugia*

Introduzione. Gli alimenti di origine animale, come il latte, possono trasmettere la resistenza antimicrobica dagli animali agli uomini. Nel 2012 il Ministero della Salute ha emanato delle linee guida, inserite nel Manuale della “Biosicurezza e l’uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia” in cui sono suggeriti comportamenti corretti da adottare da parte di veterinari e allevatori per controllare il fenomeno della resistenza antimicrobica negli animali. L’obiettivo del lavoro è stato valutare, attraverso una survey, le modalità di utilizzazione del farmaco veterinario negli allevamenti bovini da latte in Umbria.

Metodi. Sono state estratte dalla Banca dati Nazionale 30 aziende umbre di bovini da latte (totale aziende latte 158). Agli allevatori è stato somministrato (gennaio 2012-marzo 2013) un questionario suddiviso in 3 sezioni principali: clinica-sanitaria, strutturale-gestionale e la terza relativa alla gestione del farmaco.

Risultati. Il tasso di risposta è stato del 100%. In 10 aziende sono stati riscontrati problemi di mastite. Il registro dei trattamenti era presente in 27 aziende (90%), ma non sempre correttamente compilato (19). Le terapie effettuate, in 18 aziende (66%) non erano associate a diagnosi clinica o di laboratorio, ma la durata del trattamento era sempre conforme con quanto riportato nel foglietto illustrativo e venivano rispettati i tempi d’attesa. In 6 aziende, tra le 27 non autorizzate alla detenzioni di scorte di medicinali, sono state ritrovate residui di farmaci di trattamenti pregressi ed in 18 aziende le rimanenze dei farmaci venivano utilizzate per successivi trattamenti non autorizzati. Controllando le terapie con chemioterapici, in 27 aziende si è riscontrata corrispondenza tra registrazioni e ricette in triplice copia. Nel 90% (27/30) delle aziende, l’eliminazione dei farmaci scaduti avveniva regolarmente.

Conclusioni. Nonostante l’attuazione di alcune buone pratiche nella gestione del farmaco veterinario attuate da parte dell’allevatore, il rilievo di molte incongruenze in azienda evidenzia ampie lacune nella conoscenza da parte dello stesso utilizzatore delle principali regole per il corretto uso dei farmaci e del pericolo derivante per la salute umana come conseguenza di un inadatto uso dei medicinali. La figura del veterinario aziendale, pertanto, come prevista nel Decreto Legislativo n. 117 del 27/5/2005, si rivela così fondamentale in questo settore rappresentando l’anello di congiunzione tra il veterinario ufficiale pubblico dipendente e l’allevatore. Il medico veterinario aziendale quindi, oltre a prescrivere i medicinali appropriati, dopo aver effettuato un’indagine sullo stato di salute dell’allevamento, ne dovrebbe controllare il loro impiego e guidare l’allevatore fornendogli informazioni e aggiornamenti utili per l’uso di antimicrobici.

ANALISI PRESCRIZIONE DEI FARMACI PPI NELL'AMBULATORIO GASTROENTEROLOGICO PEDIATRICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA DI FERRARA

Marra Anna (a), Pelli Giulia (b), Delfino Marcello (a), Malaventura Cristina (c), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara*

(b) *Corso di Laurea in Farmacia, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi, Ferrara*

(c) *Unità Operativa Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara*

Introduzione. La prescrizione di farmaci fuori dalle indicazioni autorizzate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è comune nella pratica clinica pediatrica, a causa dell'assenza per molti farmaci di uso comune di una specifica autorizzazione per uso pediatrico. Obiettivo dello studio è valutare la percentuale di prescrizione *off-label* degli Inibitori di Pompa Protonica (PPI) in area gastroenterologica pediatrica nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (AOU-FE). In particolare ci si propone di valutare: il numero di prescrizioni farmacologiche sul totale dei pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio, la percentuale dei PPI sul totale dei farmaci prescritti, il numero dei PPI prescritti *off-label*, distinti per principio attivo, la distribuzione della prescrizione *off-label* per indicazione terapeutica, fascia di età e posologia.

Metodi. Sono stati analizzati i referti di dimissione dei pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio gastroenterologico pediatrico dell'AOU-FE nel periodo 01/07/2013-30/06/2014, utilizzato il software di gestione clinica SAP. Sono state considerate quali prescrizioni sia quelle nuove che la conferma di eventuali terapie in corso ed è stata verificata se ciascuna prescrizione per indicazione, età e posologia fosse riportata nel RCP.

Risultati. Nel periodo in esame hanno avuto accesso all'ambulatorio gastroenterologico pediatrico 219 pazienti, di cui 43,4% (95 pazienti) maschi e 56,6% (124) femmine. Il 55,7% (122) del campione dei pazienti ha ricevuto almeno una prescrizione farmacologica, per un totale di 200 tra farmaci, integratori, omeopatici e probiotici prescritti; il 75,5% (151) sono specialità medicinali, e di queste il 16,6% (25) appartiene alla classe dei PPI. Per questi ultimi, il 32% (8) è stato prescritto in indicazione, mentre il 68% (17) risulta *off-label* per indicazione terapeutica (58,8%; 10) ed età (41,2%; 7). Tra le prescrizioni *off-label*, il lansoprazolo è stato il PA più prescritto (41,2%) per: gastrite, epigastralgia, GERD, stipsi. I PPI risultano più prescritti *off-label* nella fascia di età 12-17 (64,7%) e 2-11 anni (35,3%).

Conclusioni. Sebbene la percentuale dei PPI sul totale delle prescrizioni sia bassa (16,6%), la percentuale dei PPI prescritti *off-label* risulta elevata (68%). Il lansoprazolo, pur non avendo indicazioni pediatriche approvate in Italia, è stato il PPI maggiormente prescritto *off-label*, l'utilizzo di tale PA e di esomeprazolo in età pediatrica potrebbe essere favorito dal tipo di formulazioni in commercio (granulati e compresse orosolubili) che consentono una migliore *compliance* del paziente pediatrico.

SICUREZZA DEI PRODOTTI A BASE DI RISO ROSSO FERMENTATO

Mazzanti Gabriela (a), Calapai Gioacchino (b), Colombo Maria Laura (c), Firenzuoli Fabio (d), Moro Paola Angela (e), Valeri Andrea (f), Zuccotti GianVincenzo (g), Bruno Bianca Maria (h), Santuccio Carmela (i), Dalfrà Stefania (j), Floridi Francesca (j), Scarpa Bruno (j), Da Cas Roberto (k), Menniti-Ippolito Francesca (k)

- (a) *Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia Vittorio Erspamer, Università di Roma Sapienza, Roma*
- (b) *Dipartimento, Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Messina*
- (c) *Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi, Torino*
- (d) *Centro di Medicina Integrativa Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*
- (e) *Centro Antiveneni, Ospedale Niguarda, Milano*
- (f) *Società Italiana di Medicina Omeopatica, Mirandola, Modena*
- (g) *Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini, V. Buzzi, Milano*
- (h) *Ufficio Valutazione e Autorizzazione, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
- (i) *Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
- (j) *Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, Ministero della Salute, Roma*
- (k) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. Il crescente impiego di integratori alimentari a base di piante e derivati per favorire il benessere, che vengono assunti anche come automedicazione, rende necessario monitorarne l'uso per evidenziarne le possibili reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR). In Italia tali reazioni non possono essere inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza che raccoglie solo le ADR da prodotti registrati come farmaci. Per colmare questa lacuna fin dal 2002 è stato istituito il "Sistema italiano di sorveglianza sulle reazioni avverse da prodotti naturali" coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rappresentanti di altre Istituzioni pubbliche. Allo stato attuale sono state raccolte quasi 1.000 segnalazioni di ADR da prodotti naturali; in questa sede riportiamo le ADR da prodotti a base di riso rosso fermentato.

Metodi. Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, trasmesse attraverso una scheda *ad hoc*, sono raccolte presso l'ISS ed esaminate da un comitato scientifico al fine di valutare il nesso di causalità tra la reazione e l'assunzione del prodotto. Sono state acquisite, tramite il Ministero della Salute, le etichette dei prodotti notificati, nei casi più gravi è stata acquisita la relazione clinica sul/la paziente redatta dal medico segnalatore.

Risultati. Da aprile 2002 a maggio 2014 sono pervenute 39 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da prodotti a base di riso rosso fermentato. L'età media dei pazienti era 57 anni (*range* 32-85). In 10 dei 39 casi la reazione ha richiesto l'ospedalizzazione. I principali eventi avversi segnalati sono stati: miopatie/mialgie con innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi (14 casi) ed epatopatie (8 casi). Altre reazioni

consistevano in disturbi dermatologici (prurito, orticaria: 5 casi); disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e disturbi digestivi: 11 casi); pemfigo vulgaris (1 caso). Nel 46% dei casi era riportato l'uso concomitante di farmaci. L'effetto ipolipemizzante del riso rosso fermentato è attribuito alla presenza di monacolina, una statina. Gli effetti indesiderati delle statine sono ampiamente noti (prevalentemente miopatie fino a rabdomiolisi) e per questo in passato alcuni farmaci sono stati ritirati dal commercio, pertanto buona parte delle reazioni osservate (mialgie, innalzamento CPK) sono compatibili con la presenza della monacolina nei prodotti.

Conclusioni. Secondo le disposizioni europee introdotte nel 2012 in materia di *claims* sulla salute, gli integratori alimentari devono fornire 10 mg di monacolina con le dosi giornaliere per poter rivendicare in modo scientificamente fondato l'effetto volto a favorire la normalità dei livelli di colesterolo plasmatico, mentre in precedenza l'apporto massimo della sostanza ammesso in Italia era di 3 mg. I dati qui riportati evidenziano il rischio connesso all'uso di integratori alimentari contenenti monacolina, anche a livelli inferiori ai massimi consentiti, e sottolineano la necessità di ridefinire gli apporti imposti per il claim sul colesterolo attraverso una valutazione congiunta della sicurezza e dell'efficacia per finalità di tipo fisiologico.

USO E REAZIONI AVVERSE DA ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA: 8 ANNI DI INDAGINE NEGLI OSPEDALI DELL'EMILIA-ROMAGNA

Melis Mauro, Buccellato Elena, Biagi Chiara, Donati Monia, Motola Domenico, Vaccheri Alberto
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. Gli antibiotici rappresentano dei farmaci ampiamente prescritti, soprattutto nella popolazione pediatrica. Nel 2011, secondo il rapporto dell'OMS, l'Italia era nona per l'uso di antibiotici fra gli Stati Membri europei. I bambini italiani hanno un più alto rischio di esposizione agli antibiotici rispetto a olandesi, danesi o inglesi, e differenze qualitative sono già note: farmaci di seconda scelta (es. cefalosporine di terza generazione) sono comunemente impiegati per le malattie infettive in Italia, mentre sono raramente prescritti nel Nord Europa. Il crescente uso di antibiotici richiede il monitoraggio delle *Adverse Drug Reaction* (ADR). Ad oggi, i dati italiani sull'uso pediatrico degli antibiotici e sulla loro frequenza di ADR sono limitati al territorio. L'obiettivo è valutare il consumo di antibiotici nei reparti pediatrici dell'Emilia-Romagna, dal 2004 al 2011, con riguardo agli antibiotici critici. L'analisi delle ADR ospedaliere pediatriche associate agli antibiotici forniscono un'ulteriore prospettiva ai clinici.

Metodi. Gli ospedali dell'Emilia-Romagna con almeno un reparto pediatrico sono stati inclusi nell'analisi. Il consumo di antibiotici (ATC J01) è stato espresso come numero di DDD per 100 giornate di degenza (*Bed Days Used* - BDU) e la spesa come euro/100 BDU. Sono state analizzate le sospette ADR pediatriche associate ai farmaci J01 provenienti dagli ospedali dell'Emilia-Romagna nel periodo considerato.

Risultati. Nel 2011, le penicilline+inibitori delle β -lattamasi sono stati i più utilizzati, soprattutto in pediatria, chirurgia pediatrica e oncematologia pediatrica; neonatologia e terapia intensiva neonatale hanno, invece, impiegato soprattutto le penicilline ad ampio spettro. Le cefalosporine di prima generazione hanno mostrato un sensibile aumento (+0,22 DDD; +201,8%), negli anni. Nel 2011, tra gli antibiotici critici, gli aminoglicosidi sono stati più utilizzati in neonatologia (0,21 DDD) e terapia intensiva neonatale (0,32 DDD); le cefalosporine di terza generazione sono state più utilizzate in pediatria (5,18 DDD), chirurgia pediatrica (1,00 DDD) e oncematologia pediatrica (0,45 DDD). I glicopeptidi sono stati più utilizzati in pediatria (0,43 DDD). Sono stati usati 65 diversi principi attivi sui 175 commercializzati in Italia. L'amoxicillina/acido clavulanico è stato il più utilizzato, rappresentando il 26,3% del 2011. Dagli ospedali dell'Emilia-Romagna, sono state segnalate 17 ADR pediatriche da antibiotici. L'amoxicillina/acido clavulanico è stato il farmaco più segnalato (n=5).

Conclusioni. L'aumento delle cefalosporine di prima generazione e la bassa esposizione agli antibiotici critici rappresentano dati incoraggianti. Tuttavia, l'elevato consumo di penicilline + inibitori delle β -lattamasi rappresenta un dato allarmante. L'analisi di farmacovigilanza potrebbe suggerire un uso sicuro degli antibiotici negli ospedali. Saranno necessari ulteriori studi per indagare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica ospedaliera.

UN ANNO DI SATIVEX NELLA SPASTICITÀ DA SCLEROSI MULTIPLA: ESPERIENZA DELLA ASL FOGGIA

Mingolla Grazia, Lella Giuseppe, Vecchia Maria Rita, Caserta Ada, Mastandrea Ermanno
Farmacia Ospedaliera, Ospedale Teresa Masselli, ASL, Foggia

La spasticità è un sintomo frequente della sclerosi multipla che consiste in un aumento del tono muscolare a riposo associato a debolezza muscolare e spasmi dolorosi. Colpisce soprattutto gli arti inferiori. A maggio 2013 l'AIFA ha autorizzato l'utilizzo del Sativex® nel trattamento della spasticità muscolare, da moderata a grave, in pazienti affetti da sclerosi multipla non responsivi ad altri farmaci anti-spastici. Sativex® è il primo farmaco a base di cannabinoidi approvato in Italia. Composto da delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo è stato registrato in classe H: può essere dispensato solo dalle farmacie ospedaliere o dalle ASL territoriali dietro prescrizione su piano terapeutico effettuato da Neurologi di Centri di Sclerosi Multipla. È inoltre sottoposto a monitoraggio AIFA per monitorare la correttezza e l'appropriatezza terapeutica. Da ottobre 2013 a settembre 2014, sono pervenute presso la farmacia Ospedaliera dell'Ospedale Teresa Masselli di San Severo (unico centro di distribuzione della ASL Foggia) 101 prescrizioni per 47 pazienti. La maggioranza delle prescrizioni (85,1%) proviene da due medici specialisti degli Ospedali Riuniti di Foggia, ma sono giunte anche prescrizioni da altri centri, regionali ed extraregionali. L'età media dei pazienti è 47 anni (*range* 30-73) con una maggiore prevalenza di donne rispetto agli uomini (28 contro 19). Il 23% dei pazienti ha meno di 40 anni (di questi 73% sono donne); il 68,5% ha età compresa fra 40 e 60 anni e l'8,5% ha più di 60 anni. La maggior parte dei pazienti ha iniziato il trattamento nei primi mesi dall'autorizzazione all'immissione in commercio (19,2% a novembre 2013, 14,9% a dicembre 2013), ma anche a luglio 2014 hanno iniziato il trattamento 7 nuovi pazienti (14,9%). Il 51,0% dei pazienti è stato già sottoposto alla prima rivalutazione e sta proseguendo il trattamento. I pazienti che si sono presentati presso la nostra struttura per le successive dispensazioni hanno riferito di aver ottenuto un notevole miglioramento del tono muscolare in seguito al trattamento. Solo un paziente ha riferito di aver avuto leggeri problemi di insonnia. I dati in nostro possesso non sono ancora sufficienti per poter effettuare una reale valutazione sull'utilizzo e sull'efficacia del farmaco, ma il fatto che il numero di nuovi pazienti in trattamento sia in continua crescita suggerisce che i neurologi prescrittori ripongono grandi speranze in questa nuova prospettiva terapeutica. Inoltre il fatto che non siano state effettuate chiusure di trattamento suggerisce che il numero di pazienti in trattamento possa ulteriormente crescere in un prossimo futuro.

INFORMATIZZAZIONE DELLA NUTRIZIONE PARENTERALE NELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Mongelli Antonella (a), Manganelli Conforti Franca (b), Bianco Giuseppe (b), Iacono Anna (b), Bersia Maria Elisa (b), Torquati Giancarlo (b), Spagnolo Margherita (a) Corsetti Tiziana (b)
(a) *Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università di Roma Sapienza, Roma*
(b) *Farmacia, IRCCS-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Introduzione. In ambito pediatrico, l'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza delle terapie di Nutrizione Parenterale Totale (TPN) rappresentano gli obiettivi primari nel processo di allestimento, in quanto preparazioni magistrali destinate a pazienti dai quadri clinici complessi e dai fabbisogni metabolici in continua evoluzione. Al fine di raggiungere tali obiettivi, a maggio 2014, la Unità Operativa Complessa (UOC) Farmacia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù in collaborazione con i clinici del Dipartimento di Neonatologia e Terapia Intensiva Cardiologica ha dato avvio allo sviluppo del modulo "Terapia Nutrizionale" nell'applicativo informatico Log80, per l'inserimento online delle prescrizioni sulla base delle Linee Guida-ESPGAN/ESPEN/ESPR. L'attività di monitoraggio del farmacista ospedaliero ha permesso di valutare l'impatto del software nella gestione del rischio clinico associato alla TPN, mediante l'analisi degli errori prescrittivi riscontrati nelle richieste informatizzate, rispetto a quelli dei moduli cartacei ancora utilizzati dai restanti dipartimenti.

Metodi. Nel periodo maggio-giugno 2014, sono state raccolte sia le prescrizioni cartacee di TPN, che le richieste online, inviate alla UOC Farmacia. Le due modalità prescrittive sono state confrontate in merito a frequenza e tipologie di errori, riscontrati dal farmacista o segnalati dal software per non conformità quali-quantitativa dei macro/micro-nutrienti sia ai parametri formulativi (stabilità/compatibilità) che di appropriatezza, rispetto alle Linee Guida e alle esigenze nutrizionali del paziente.

Risultati. Alla UOC Farmacia sono pervenute 1.915 prescrizioni di TPN nel formato cartaceo e 1.357 informatizzate, rilevando errori prescrittivi nel 2,7% (53) e 2,5% (34) dei casi, rispettivamente. La percentuale di errore, pressoché paragonabile, ha presentato caratteristiche differenti da un punto di vista qualitativo. La prescrizione medica cartacea si è rilevata non conforme a quanto riportato nelle LG nel 44% dei casi e non adeguata alle esigenze del paziente nel 56%, contrariamente alle richieste online, dove la distribuzione degli errori è risultata del 74% e 26% rispettivamente. L'uso del software ha permesso un maggior controllo della prescrizione per conformità alle LG (30%) consentendo la riduzione dell'errore legato a parametri come osmolarità (50%), rapporto calcio/fosforo (100%) ed apporti di potassio (64%), magnesio (57%) e cloro (15%).

Conclusioni. La terapia nutrizionale è in grado di modificare la prognosi di molte patologie, tuttavia prescrizioni non appropriate possono comportare l'insorgenza di complicanze metaboliche, infettive e disnutrizionali. Il software Log80 rappresenta un valido supporto sia per il medico nel calcolo dell'apporto nutrizionale in relazione a fattori antropometrici e condizioni cliniche, che per il farmacista nell'attività di monitoraggio. In

conclusione, la gestione informatizzata della TPN ha consentito di ridurre il rischio di errore e migliorare la qualità del trattamento fornito al paziente in termini di appropriatezza e sicurezza.

USO APPROPRIATO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NELLA PREVENZIONE DEL DANNO GASTROINTESTINALE INDOTTO DA FANS E ASPIRINA A BASSO DOSAGGIO

Montagnani Sabrina (a), Tuccori Marco (b,c), Mantarro Stefania (a), Capogrosso-Sansone Alice (a), Testi Arianna (d), Cristofano Michele (e), Filippi Matteo (e), Benvenuti Daniele (e), Salvadori Stefano (f), Fornai Matteo (a), Antonioli Luca (a), Corona Tiberio (d), Scarpignato Carmelo (g), Blandizzi Corrado (a,b)

(a) *Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(b) *Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Toscana, Pisa*

(d) *Azienda USL 5, Pisa*

(e) *Direzione Medica di Presidio, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

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

(g) *Unità di Farmacologia Clinica e Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Parma*

Introduzione. Le complicanze del tratto Gastrointestinale (GI) superiore attribuibili all'uso di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) o aspirina a basso dosaggio (LD-ASA), variano in base alla presenza di fattori di rischio. Per i pazienti a rischio, le linee guida raccomandano la profilassi con i farmaci Inibitori della Pompa Protonica (PPI) o misoprostolo. L'obiettivo primario è quello di valutare l'incidenza di prescrizione appropriata di PPI o misoprostolo nei pazienti trattati cronicamente con FANS o LD-ASA, nell'ASL 5 di Pisa. L'obiettivo secondario è quello di valutare nella stessa popolazione la persistenza per un periodo di tempo appropriato del trattamento con PPI nei pazienti che avevano sospeso il FANS.

Metodi. Lo studio osservazionale, retrospettivo è stato condotto su pazienti che hanno ricevuto prescrizioni per almeno tre mesi di FANS tradizionali o LD-ASA, con o senza assunzione concomitante di PPI o misoprostolo, dal 1° gennaio 2008 al 31 dicembre 2010. I dati delle prescrizioni sono stati ricavati dal database delle richieste di rimborso per i farmaci dispensati dall'Azienda USL 5 di Pisa, mentre i fattori di rischio quali storia di pregresse malattie gastrointestinali è stata ottenuta dalle diagnosi di dimissione degli ospedali del territorio di Pisa. L'appropriatezza è stata valutata sulla base della nota AIFA 1.

Risultati. Complessivamente, 6.869 pazienti dimessi con prescrizioni di FANS in cronico o LD-ASA durante il periodo di osservazione, erano idonei per l'analisi: 2.733 nel 2008 [n=1.281 per i FANS (età media 63,5); n=1.452 per LD-ASA (media 82,3 anni)]; 1.813 nel 2009 [n=575 per i FANS (età media 61,0); n=1.238 per LD-ASA (media 80,7 anni)]; 2.323 nel 2010 [n=563 per i FANS (età media 60,8); n=1.760 per LD-ASA (media 81,7 anni)]. La percentuale di *overprescription* era: 8% per i FANS e 6% per LD-ASA nel 2008; 10% per i FANS e 8% per LD-ASA nel 2009 e del 9% per i FANS e 6% per LD-ASA nel 2010, mentre la percentuale di *underprescription* era: 12% per i FANS e 17% per

LD-ASA nel 2008; 25% per i FANS e 22% per LD-ASA nel 2009 e del 15% per i FANS e 17% per LD-ASA nel 2010. I pazienti che ricevevano un trattamento appropriato di PPI (60 ± 7 giorni) dopo la sospensione di FANS erano 195 (28%), quelli gastroprotetti con PPI per un periodo più breve erano 119 (17%), e quelli che ricevono PPI per un periodo più lungo erano 118 (17%).

Conclusioni. La nostra analisi mostra che la protezione del tratto GI superiore con PPI o misoprostolo nei pazienti trattati cronicamente con FANS o LD-ASA sembra essere inappropriata, con frequenze elevate soprattutto di underprescription. È possibile che questo *trend* sia almeno in parte il risultato della crisi economica globale, e di campagne informative indirizzate alla riduzione della spesa sanitaria. È necessario implementare le iniziative formative per promuovere il corretto uso di questi farmaci.

APPROPRIATEZZA E MONITORAGGIO DELLE TERAPIE NELL'ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II

Muciaccia Valentina Lucia, Stigliano Emilia, Gadaleta Arianna, Angelini Francesca,
Garzone Maria Laura

Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari

Introduzione. Le terapie antitumorali parenterali, erogate nell'Istituto Tumori barese, vengono allestite dall'Unità Centralizzata Manipolazione-Antiblastici-Chemioterapici (U.M.A.C.A.) che rappresenta un intervento logistico per razionalizzare i costi e rispondere alla normativa sulla sicurezza; inoltre è uno strumento attuativo della L. 94/1998 utile a perseguire obiettivi di appropriatezza e monitoraggio delle terapie. In oncologia, considerata la consistente variabilità della risposta clinica e la gravità della patologia, è frequente il ricorso a farmaci somministrati fuori dalle indicazioni terapeutiche. Scopo del presente studio è misurare l'incidenza delle prescrizioni di Chemioterapici Antiblastici (CA) secondo L. 648/96 e *off-label*.

Metodi. Dal software di gestione dell'U.M.A.C.A. è stato estrapolato il numero dei pazienti trattati nell'anno 2013, quello delle prescrizioni di CA *in-label*, secondo L. 648/96, e *off-label*.

Risultati. I pazienti in terapia endovenosa sono 1.573, di questi 238 in trattamento secondo L.648/96 e 9 *off-label*; le prescrizioni totali di CA sono 28.196, di queste 2.284 secondo L. 648/96 e 68 *off-label*. Carcinomi mammari: in L. 648/96 rientrano 36 pazienti su 483 con 442 terapie: trastuzumab+vinorelbine (89,6%), seguiti da trastuzumab+capecitabina e carboplatino/cisplatino. Vi è una paziente in trattamento *off-label* con oxaliplatino+gemcitabina. Neoplasie bronchi-trachea-polmone-pleura: in L. 648/96 rientrano 50 pazienti su 425 con 426 terapie: carboplatino+pemetrexed (40%), carboplatino+paclitaxel (39,4%), carboplatino+etoposide (20,6%). Carcinoma ovaio: in L. 648/96 rientrano 41 pazienti su 62 con 330 terapie: carboplatino+paclitaxel (66%), carboplatino+gemcitabina (11,8%), carboplatino+doxorubicina-liposomiale-pegilata (15,1%). Carcinomi utero: in L. 648/96 rientrano 6 pazienti su 14 con 45 terapie: paclitaxel-monoterapia (46,6%) e cisplatino+navelbine/gemcitabina/epirubicina/paclitaxel (44,4%). Carcinoma epatico-vie biliari: in L. 648/96 rientrano 23 pazienti su 43 con 188 terapie: cisplatino+gemcitabina, seguito da mantenimento con gemcitabina (37,7%), oxaliplatino+gemcitabina (20,2%) e gemcitabina in monoterapia (17%). Carcinomi pancreatici: in L. 648/96 rientrano 54 pazienti su 60 con 607 terapie: irinotecano+oxaliplatino+5-fluorouracile+levofolinato (folifirox) (59%), gemcitabina in monoterapia (18,1%) o in associazione a oxaliplatino (12,5%) o cisplatino (2,7%). Vi sono 4 pazienti metastatici, pluritrattati, in progressione trattati *off-label* con paclitaxel nanoparticellare coniugato con albumina in monoterapia o associato a gemcitabina. Carcinoma gastrico: in L. 648/96 rientrano 9 pazienti su 43 con 58 terapie: oxaliplatino-monoterapia, oxaliplatino+5-FU (capecitabina), oxaliplatino+epirubicina+5-FU (capecitabina). Neoplasie testicolo: in L. 648/96 rientrano 2 pazienti su 15 con 41 terapie:

paclitaxel+cisplatino+ifosfammide e oxaliplatino+gemcitabina. Le restanti terapie *off-label* interessano: 1 paziente con linfoma-Hodgkin recidivante (bendamustina) e 3 ematologici non responsivi alla 1° linea (clofarabina-monoterapia o associato con ciclofosfammide/citarabina).

Conclusioni. Dallo studio è emersa l'elevata qualità del lavoro di analisi delle prescrizioni; l'uso di terapie difformi dalla scheda tecnica dei farmaci afferisce in misura prevalente alla L. 648/96, pertanto è sicuro per i pazienti ed altamente qualificato dal punto di vista scientifico.

IMPLEMENTAZIONE LOCALE DI PROTOCOLLI PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA: IL PROGETTO DELL'OSPEDALE TRENTO

Oberosler Valentina (a), Paternoster Claudio (b), Scillieri Marco (c), Lanzafame Paolo (d), Dellantonio Mauro (e), Geat Edoardo (e), Gaino Marina (d), Bolego Sonia (a), Fonzi Elisabetta (a), Campomori Annalisa (a), Dallape Paola (f), Scartezzini Luisa (f), Branz Fabio (b)

(a) *Unità Operativa Farmacia, Ospedale, Trento*

(b) *Sezione Malattie Infettive, Unità Operativa di Medicina Interna, APSS, Ospedale, Trento*

(c) *Direzione Medica, Ospedale, Trento*

(d) *Unità Operativa Microbiologia, Ospedale, Trento*

(e) *Dipartimento Anestesia e Rianimazione, APSS, Trento*

(f) *Servizio Infermieristico, Ospedale, Trento*

Introduzione. L'utilizzo eccessivo, inappropriato e indiscriminato degli antibiotici provoca un aumento esponenziale della pressione selettiva e causa la diffusione di specie multi-resistenti. Come possibilità di intervento nel 2012 è stato deciso di istituire un gruppo di lavoro multidisciplinare per la stesura di protocolli di terapia antibiotica empirica. In seguito alla pubblicazione e diffusione del volumetto tascabile a tutti i medici delle strutture ospedaliere dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari riportante le strategie terapeutiche per le principali patologie infettive ospedaliere e la disseminazione dei protocolli in corsi di formazione, si è deciso di valutarne l'efficacia con un piano di implementazione.

Metodi. Il gruppo di lavoro ha misurato, attraverso l'analisi delle cartelle cliniche, il tasso di adozione delle linee guida attraverso uno studio osservazionale prima-dopo e ha sviluppato precisi protocolli per la raccolta dei dati definendo i criteri per la selezione della popolazione di pazienti ricoverati in area medica con polmoniti e quelli in area chirurgica con colecistiti e colangiti acute. Il periodo di osservazione è stato il I trimestre 2011 e il I trimestre 2013.

Risultati. Per le polmoniti sono stati selezionati 100 pazienti nel primo trimestre del 2011 e 95 pazienti nel secondo trimestre 2013. Nel periodo post-implementazione si è registrato un aumento del 19% dei trattamenti coerenti con i protocolli, in particolare per le polmoniti acquisite in ambito extraospedaliero (CAP) si è passati dal 31% al 53%. Il livello di adesione nel trattamento delle colecistiti e colangiti è risultato dal 33% nel periodo pre-implementazione al 31% nel periodo post-implementazione.

Conclusioni. Il tasso di adozione delle linee guida è in aumento in particolare nei casi di polmonite, con un miglioramento trasversale a tutte le principali tipologie di pazienti. I reparti internistici coinvolti nell'osservazione e, in particolare, le UUOO di Geriatria e Medicina, che contano un numero di casi superiore, hanno risposto positivamente all'introduzione del manuale tascabile. Abbiamo rilevato come obiettivo prioritario quello di rafforzare la promozione dello strumento e del suo utilizzo nella pratica clinica attraverso incontri di audit and *feedback*.

USO DI EPOETINE IN SICILIA: ANALISI DI FARMACOUTILIZZAZIONE E FARMACOVIGILANZA

Oteri Alessandro (a), Vitale Daniela Cristina (a), Cutroneo Paola (b), Cananzi Pasquale (a), Minore Claudia (a)

(a) *Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza, Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute Sicilia, Palermo*

(b) *Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

Introduzione. L'Assessorato Regionale della Salute Sicilia, con il DA 540 del 04/2014, ha promosso l'uso di farmaci originatori o biosimilari a minor costo-terapia nei pazienti *naive*. Tra i medicinali inclusi nel suddetto provvedimento vi sono le epoetine, il cui impatto sulle economie dei sistemi sanitari risulta gravoso per gli elevati costi di produzione. Obiettivo dello studio è l'analisi del consumo di epoetine in Sicilia nel I semestre 2014 rispetto allo stesso periodo del 2013. Inoltre, per verificare il profilo di sicurezza delle varie epoetine è stata effettuata un'analisi delle sospette reazioni avverse (ADR) segnalate in Sicilia nel primo semestre 2014.

Metodi. L'analisi ha riguardato il consumo e la spesa delle epoetine aggiudicate in Sicilia (ATC B03XA). I dati sono stati estrapolati dal portale della tracciabilità del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute. Le segnalazioni di ADR da epoetine, relative al I semestre del 2014, sono state estrapolate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Per ogni epoetina sono stati valutati i consumi regionali e per singola Azienda Sanitaria Provinciale (ASP).

Risultati. Nel I semestre 2014 il consumo totale di epoetine in Sicilia si è ridotto del 6,1% rispetto allo stesso periodo del 2013. Il consumo di biosimilari è aumentato di 4 volte, determinando un risparmio di € 2.462,44. Il maggior consumo di biosimilari è stato osservato nelle ASP di Messina (53,7%), Palermo (43,5%) e Caltanissetta (28,1%). Tra i farmaci originatori, il maggior uso di darbepoetina alfa è stato rilevato nelle ASP di Siracusa (46,5%), Ragusa (43,4%), Catania (32,0%) ed Enna (31,3%); l'uso di epoetina alfa originatore è risultato particolarmente elevato nelle ASP di Enna (50,0%), Agrigento (47,6%) e Trapani (45,0%). Nel I semestre 2014, sono state inserite nella RNF 18 segnalazioni di ADR da epoetine dalla Sicilia, 16 (89%) delle quali attribuite a biosimilari e 2 (11%) all'epoetina alfa originatore.

Conclusioni. La riduzione di consumi e spesa relativi alle epoetine successivi all'introduzione del DA 540/14 ha permesso alla Regione Sicilia di avvicinarsi al dato medio nazionale, liberando risorse per altri ambiti terapeutici. La quota ancora ridotta di utilizzo dei biosimilari, osservata in alcune ASP, evidenzia la necessità di ulteriori misure per migliorare l'appropriatezza d'uso di tali farmaci nei pazienti *naive*. La percentuale particolarmente elevata di segnalazioni di ADR da biosimilari, in confronto al numero ridotto di segnalazioni osservate per le epoetine di riferimento, evidenzia la tendenza dei clinici a segnalare ADR al solo fine di motivare la sostituibilità.

ANTIBIOTICI FLUORCHINOLONICI: UNA CLASSE DA SALVAGUARDARE

Panciroli Annamaria (a), Montanari Rita (a), Beneventi Elisa (a), Chesi Giuseppe (b), Braglia Mirto (c), Corti Nearco (c), Fantuzzi Roberto (c), Ferrari Onorato (c), Gambarelli Lino (c), Ragni Pietro (d), Busani Corrado (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Dipartimento Internistico, Area Sud Montana, Azienda USL, Reggio Emilia

(c) Dipartimento Cure Primarie, Azienda USL, Reggio Emilia

(d) Governo Clinico, Azienda USL, Reggio Emilia

Introduzione. La quantità di antibiotici prescritti in Italia e in Europa in questi ultimi anni è in continuo aumento; parallelamente emerge in forma molto allarmante il numero di batteri appartenenti a ceppi non più multi, ma addirittura toti-resistenti. Questo problema impone una serie di azioni per favorire la riduzione complessiva di prescrizione degli antibiotici con particolare riguardo alle classi più fortemente implicate nel fenomeno della multiresistenza; una di queste è quella dei chinoloni. La prescrizione degli antibiotici sul territorio per l'anno 2013 dell'Azienda USL di Reggio Emilia è risultata superiore alla media regionale pertanto i Medici di Medicina Generale (MMG) del Distretto di Scandiano (ASL RE) hanno esaminato in dettaglio i propri dati di prescrizione. Dalla analisi dei dati territoriali è emersa una maggiore prescrizione di tutti gli antibiotici rispetto alla AUSL RE (15,34 DDD/1.000 asp/die vs 14,27 DDD/1.000 asp/die) e in particolare una maggiore prescrizione dei chinoloni (1,99 DDD/1.000 asp/die vs 1,61 DDD/1.000 asp/die). Alla luce di questo dato hanno attivato un progetto in collaborazione con l'Unità Internistica dell'Ospedale del Distretto, con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci. Il progetto si sviluppa nell'arco di sei mesi da giugno a dicembre 2014.

Metodi. Definizione di un documento di indirizzo sull'uso appropriato dei chinoloni condiviso con l'Unità internistica dell'Ospedale Magati di Scandiano (RE); redazione di una scheda sintetica distribuita ad ogni MMG da compilare per ogni prescrizione di chinolonico relativa al documento proposto; giugno 2014: analisi macroscopica "ad interim" dei dati di prescrizione del mese di giugno 2014 vs giugno 2013; dicembre 2014: rilevazione complessiva dei dati di prescrizione ed elaborazione dei risultati mediante l'analisi delle prescrizioni e delle schede di appropriatezza raccolte.

Risultati. Dall'analisi macroscopica dei dati di prescrizione relativi al mese di giugno 2014 è emerso che il numero dei pazienti trattati con i chinoloni è diminuito del 43,5% a livello distrettuale rispetto allo stesso periodo dell'anno 2013, la prescrizione di fosfomicina è aumentata del 29,7% e quella delle cefalosporine orali del 22,8%.

Conclusioni. I dati al momento disponibili lasciano intravedere una buona efficacia dell'intervento proposto; al termine del periodo di osservazione si procederà ad un'analisi più accurata della prescrizione di questi farmaci relativamente ai criteri di appropriatezza definiti nel documento di indirizzo condiviso.

COMPLIANCE ALLA TERAPIA CON ANTIDEPRESSIVI E “INDUZIONE” AL TRATTAMENTO: UN’ESPERIENZA DI ANALISI SUL TERRITORIO DELLA PROVINCIA DI VARESE

Papagni Marta (a), Pini Elisabetta (a), Leoni Olivia (a,b), Oria Cristina (a), Seraffi Adriano (a), Conti Valentino (b)

(a) Dipartimento Programmazione Acquisito e Controllo, ASL della Provincia di Varese, Varese

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. Scopo dello studio è valutare la *compliance* alla terapia con Antidepressivi (AD) in nuovi trattati (*naïve*) nella Provincia di Varese e di verificare l’origine della prescrizione (territorio/ospedale), al fine di orientare azioni di miglioramento dell’appropriatezza di cura.

Metodi. I dati sulla *compliance* provengono dal database delle prescrizioni di farmaci in SSN (2011-2013) a residenti nella Provincia di Varese. Sono definiti *naïve* i maggiorenni con prima prescrizione di AD in monoterapia nel I semestre 2012. Le variabili, analizzate per età, genere, tipo di AD (Inibitori Selettivi Ricaptazione Serotonina-SSRI, Triciclici-TCA, Altri-AAD) e Distretto del Medico curante, sono: persistenza (copertura farmacologica senza interruzioni ≥ 60 giorni) e aderenza (copertura per $\geq 80\%$ dei giorni) nei primi 6 mesi di *follow-up*. Le banche dati del 2013 della prescrizione di farmaci in SSN, file f e SDO sono confrontate per individuare la “prescrizione indotta”, intesa come prescrizione sul territorio di un AD (SSRI e TCA) consigliato alla dimissione da ricovero/DH avvenuta 7 giorni prima; viene controllato un campione rappresentativo di SDO, rilevando anche l’eventuale assunzione dell’AD a domicilio all’atto del ricovero (DOM).

Risultati. Nel I semestre 2012, i *naïve* con AD sono 7.836 (0,9% dei residenti), soprattutto femmine (66,6%) di età avanzata (59,4 anni). A 6 mesi dall’inizio della terapia, il 30,1% e il 22,3% dei *naïve* è persistente e aderente, il 40% sospende entro 1 mese e gli sporadici (1 sola prescrizione nel periodo) sono il 43,1%. I maschi e i giovani sono più complianti, le femmine più sporadiche. Nel 57,9% dei *naïve* l’aderenza è bassa mentre nell’11,7% vi è sovratattamento. Si osservano maggiore *compliance* e minore sporadicità nei *naïve* con SSRI, indicatori opposti nei trattati con TCA, intermedi in quelli con AAD. Rilevante è la variabilità distrettuale per persistenza (28,2%-34,1%), aderenza (20%-26,2%), sporadicità (39,1%-46%). Nel campione analizzato di 378 SDO, in media l’80% delle prescrizioni totali è consigliato alla dimissione (nel 56% dei casi sono DOM); le prescrizioni di AD sono il 24%. Tra queste, il 77% è consigliato alla dimissione, per il 55% in prima prescrizione e nel 45% è DOM. I reparti coinvolti sono: psichiatria e neurologia (40%), diversi ad indirizzo medico (55%) e chirurgico (5%).

Conclusioni. L’analisi evidenzia la necessità di migliorare la *compliance* agli AD in relazione ad alcune variabili (femmine, anziani, trattati con TCA, alcuni Distretti), coinvolgendo nelle azioni di sensibilizzazione sia i medici del territorio sia gli ospedalieri, entrambi figure cruciali nella gestione terapeutica degli assistiti.

FARMACOVIGILANZA: VALUTAZIONE RETROSPETTIVA E PROSPETTICA DELLE IPOGLICEMIE FARMACO-INDOTTE NEL PAZIENTE DIABETICO

Parrilli Maria (a), Brocca Teresa (b), Mugelli Alessandro (c), Baggioire Cristiana (d), Bagnoli Luciano (e), De Angelis Antonella (a), Mandò Tacconi Francesco (a), Torró Martinez Silvia (c)

(a) *Centro di Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria, Firenze*

(b) *Dipartimento del Farmaco, Azienda Sanitaria, Firenze*

(c) *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze*

(d) *Struttura Operativa Complessa Diabetologia, Azienda Sanitaria, Firenze*

(e) *Dipartimento di Emergenza e Medicina Critica, Azienda Sanitaria, Firenze*

Introduzione. L'ipoglicemia iatrogena può causare elevata morbosità e mortalità nonché importanti implicazioni socio-economiche. Gli episodi ipoglicemici più importanti richiedono un intervento medico e spesso si riscontrano nei servizi di Pronto Soccorso (PS), ma l'epidemiologia degli accessi in PS e della ospedalizzazione da ipoglicemia in pazienti in trattamento antidiabetico orale e con insulina risulta ancora non definita. Si è dunque resa necessaria l'attuazione di uno studio concertato con il Dipartimento Emergenza e Medicina Critica, la Struttura Operativa Complessa di Diabetologia, il Dipartimento del Farmaco e il Dipartimento NEUROFARBA dell'Università di Firenze, per valutare l'impatto degli eventi ipoglicemici sulla qualità della vita del paziente, nonché sui costi che essi generano per il Sistema Sanitario Nazionale.

Metodi. Tutte le segnalazioni di reazione avversa a ipoglicemizanti che hanno generato un accesso per ipoglicemia in PS dell'Azienda Sanitaria di Firenze (ASF), sono state raccolte e classificate in un database dedicato sulla base della loro frequenza, del tipo di ipoglicemizante utilizzato, delle caratteristiche demografiche dell'utilizzatore (sesso, età) e di eventuali variazioni di terapia (switch tra molecole, cambio di dosaggio, interruzione della terapia), il tipo di percorso assistenziale intrapreso (centro diabetologico e/o medico di medicina generale).

Risultati. Da una prima analisi retrospettiva dei dati abbiamo rilevato 135 accessi per ipoglicemia ai PS dell'ASF nell'anno 2012 e 206 nel 2013. Nel 2012, 44 accessi sono stati considerati gravi, determinando ospedalizzazione in 40 casi, mentre nel 2013, su 206 accessi, 71 sono stati considerati gravi e 72 pazienti sono stati ospedalizzati. In accordo con la letteratura scientifica, il 58% delle reazioni sono riconducibili a soggetti di sesso femminile e la percentuale degli accessi aumenta in relazione all'età del paziente. I pazienti sono stati inoltre stratificati sulla base del numero e del tipo di farmaci assunti per poter effettuare le dovute correlazioni con i dati di prescrizione aziendali.

Conclusioni. Dai risultati preliminari si evince che gli accessi in PS per ipoglicemia, sono assolutamente in linea con quanto si verifica a livello nazionale, sebbene permanga per questa categoria di farmaci il problema della sotto-segnalazione, poiché l'ipoglicemia viene ancora

considerata come conseguenza inevitabile del trattamento antidiabetico. Costruendo un database sempre aggiornato si potranno monitorare opportunamente i pazienti, ottenendo appropriatezza prescrittiva, che i pazienti siano seguiti in maniera capillare e pertinente dai centri opportuni, con conseguente riduzione degli eventi ipoglicemici.

EFFETTO DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI SU RICHIESTA E COSTI DI ESAMI DIAGNOSTICI IN PAZIENTI CON DISTURBI ANSIOSO-DEPRESSIVI: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE

Parrino Fabrizio (a), Sultana Janet (a), Giorgianni Francesco (a), Fontana Andrea (b), Tari Daniele Ugo (c), Ientile Valentina (a), Linguiti Claudio (c), Caputi Achille Patrizio (a), Trifirò Gianluca (a,d)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina

(b) Sezione di Biostatistica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

(c) Azienda Sanitaria Locale, Caserta

(d) Dipartimento di Informatica Clinica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda

Introduzione. Più di 350 milioni di persone nel mondo sono affette da disturbi ansioso-depressivi. Il costo medio annuale comprendente farmaci, esami diagnostici, ecc., è di circa € 3.826 per persona. L'obiettivo di questo studio è stato valutare la frequenza, appropriatezza e costo dei test diagnostici richiesti per i pazienti affetti da depressione e/o ansia, in trattamento con Antidepressivi (AD) in relazione ai livelli di aderenza, in una popolazione del Sud Italia negli anni 2006-2011.

Metodi. La banca dati Arianna, contenente informazioni su 158.510 abitanti, registrati nelle liste di 123 Medici di Medicina Generale (MMG), è stata utilizzata come fonte dati. Sono stati identificati pazienti che iniziavano un trattamento con AD a causa di disturbi ansioso-depressivi e con almeno due anni di *follow-up*. Per ogni utilizzatore di AD, sono stati appaiati fino a 2 non utilizzatori (controlli) con la stessa età (± 2 anni) e sesso. L'aderenza al trattamento con AD nel corso del primo anno di terapia è stata classificata come bassa (<20%), media (20-80%) e alta ($\geq 80\%$) calcolando il *medical possession ratio*. Durante i due anni di *follow-up*, sono stati analizzati la frequenza, l'appropriatezza e i costi dei test diagnostici richiesti (aggiustati per co-morbidità) sia per i non-utilizzatori che per gli utilizzatori di AD, stratificati per classe di AD e livello di aderenza al trattamento.

Risultati. In totale, sono stati identificati 3.225 (2,0%) nuovi utilizzatori di AD affetti da ansia/depressione durante il periodo di studio. Gli utilizzatori degli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI) avevano maggior aderenza al trattamento rispetto agli utilizzatori di altri AD (17,2% vs 12,5%). La presenza di 3-4 co-morbidità era significativamente associata ad una ridotta aderenza agli SSRI ($p=0,012$). In generale, all'aumentare dell'aderenza alla terapia con AD diminuisce la frequenza di test diagnostici richiesti, passando da una mediana di 14,0 (primo quartile (q1) - terzo quartile (q3): 1,0-36,0) per pazienti con bassa aderenza, a 11,0 (q1-q3: 0,0-33,0) in pazienti con alta aderenza, valori più alti dei controlli (mediana =3 (q1-q3: 0-20)). Anche la frequenza di test inappropriati aumentava con la riduzione dell'aderenza. La spesa associata ai test, anche dopo aver aggiustato l'analisi per il numero di co-morbidità, è risultata maggiore nei

pazienti con bassa aderenza al trattamento (mediana = € 147,5 (q1-q3: € 139,1-€156,4) rispetto ai pazienti con alta aderenza (mediana = € 140,9 (q1-q3: € 126,7-€ 156,6)) ed ai non utilizzatori (mediana = € 135,3; q1-q3: € 130,6-€ 140,1).

Conclusioni. Una maggior aderenza al trattamento con AD in pazienti con depressione/ansia può ridurre la richiesta di esami potenzialmente inappropriati, garantendo in tal modo un'ottimizzazione delle risorse economico-sanitarie in una popolazione generale del Sud Italia.

STRUMENTI INFORMATICI PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: INTERAZIONI TRA FARMACI IN OSPEDALE E LA REVISIONE DELLA TERAPIA AL DOMICILIO

Pasina Luca (a), Campomori Annalisa (b), Nobili Alessandro (a), Benetti Matteo (c), Visentin Fernanda (c), Dal Lago Tiziana (c), Raoss Cesare (c), Bonaso Luca (c), Tibaldo Chiara (b), Fonzi Elisabetta (b), Bolego Sonia (b), Paternoster Claudio (d), Amari Anna (d), Vivaldi Paolo (e), Piffer Roberta (e), Paolazzi Giuseppe (f), Brunori Giuliano (g), Spagnoli Walter (h), Zuliani Maria (g), Gobetti Lorenzo (h), Manco Anna Cristina (h), Toccoli Stefano (h), Turra Ettore (i), Vielmetti Andrea (i), Scillieri Marco (j), Branz Fabio (h)

(a) *Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano - Servizio Informazione sui Farmaci nell'Anziano, IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

(b) *Unità Operativa Farmacia, Ospedale, Trento*

(c) *Unifarm SpA, Trento*

(d) *Sezione Malattie Infettive, Unità Operativa di Medicina Interna, APSS, Ospedale, Trento*

(e) *Struttura Semplice Ematologia, APSS, Ospedale, Trento*

(f) *Unità Operativa Reumatologia, APSS, Ospedale, Trento*

(g) *Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, APSS, Ospedale, Trento*

(h) *Unità Operativa Medicina, Sezione Malattie Infettive, Ospedale, Trento*

(i) *Servizio Pianificazione e Gestione del Cambiamento, Tecnostruttura Sistemi di Gestione, APSS, Ospedale, Trento*

(j) *Direzione Medica, Ospedale, Trento*

Introduzione. La gestione del *risk management* in ambito ospedaliero rappresenta un obiettivo strategico per il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza e della riduzione dei rischi. La prevenzione di eventi avversi associati all'uso inappropriato di farmaci e alle interazioni clinicamente rilevanti ha una ricaduta diretta sia sulla salute del paziente sia sulla durata della degenza e dei costi assistenziali. Obiettivi principali di questo studio sono: 1) implementare e testare nei reparti ospedalieri uno strumento di rilevazione e valutazione delle interazioni tra farmaci per verificare la frequenza di interazioni e la possibilità di prevenirle al momento della prescrizione; 2) definire e implementare procedure di consultazione e valutazione delle criticità di utilizzo dello strumento nella pratica quotidiana; 3) mettere a punto un sistema di *alert* della rilevanza clinica delle interazioni come strumento di lavoro direttamente operativo all'atto prescrittivo; 4) avviare uno studio di fattibilità su un campione di farmacie del territorio per valutare la trasferibilità del sistema di *alert* sulle interazioni che sia attivo al momento della dispensazione dei farmaci al cittadino. Dal 2011 è stato implementato presso i reparti dell'Ospedale di Trento di Medicina Interna, Reumatologia, Nefrologia, Malattie Infettive, Ematologia un sistema informatizzato di prescrizione e somministrazione (CPOE) dei farmaci con lettura del

codice a barre e riconoscimento del paziente. Il sistema è di tipo “commerciale“, quindi già esistente ed è stato adattato e sviluppato al contesto di utilizzo.

Metodi. Per la realizzazione del progetto si è inizialmente proceduto effettuando una stima delle interazioni nei reparti ospedalieri che utilizzano il sistema di prescrizione e somministrazione informatizzata (CPOE, *Computerized Physician Order Entry*) attraverso i dati già disponibili. Si è poi proceduto ad implementare il Database Interazioni tra Farmaci (DIF) realizzato dall’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri all’interno del CPOE prevedendone l’attivazione su richiesta esplicita del medico. Da novembre 2013, il DIF è impiegato come strumento “attivo” al momento della prescrizione.

Risultati. Un’analisi preliminare delle interazioni potenzialmente gravi effettuata in 5 reparti dell’Ospedale di Trento (Medicina Interna, Malattie infettive, Ematologia e Reumatologia) in cui era disponibile il CPOE negli anni 2011 e 2013, ha evidenziato un generale aumento dei pazienti esposti ad interazioni potenzialmente gravi alle dimissioni rispetto al ricovero, facendo registrare la prevalenza massima durante la degenza. Tra le interazioni gravi il 44-58% risultavano essere interazioni “nuove”, ovvero create al momento della dimissione. L’interazione grave più frequentemente identificata nella Medicina Interna e nel Reparto di Ematologia era tra diuretici risparmiatori di potassio e supplementi di potassio, mentre nel Reparto di Reumatologia e Malattie Infettive era tra ACEi e supplementi di potassio: tutte interazioni associate ad un aumentato rischio di iperpotassiemia. È in fase di avvio lo studio pilota sul territorio per la revisione dell’adesione delle terapie e la presenza di interazioni clinicamente rilevanti a domicilio condotto in 3 farmacie che operano sul territorio di Trento.

Conclusioni. Grazie alla presenza di un sistema informatizzato di prescrizioni e somministrazione dei farmaci è stato possibile valutare la problematica delle interazioni. Le interazioni tra farmaci sono responsabili di oltre il 40% degli eventi avversi da farmaci e sono tra questi quelli più facilmente prevenibili, a patto che siano disponibili strumenti informatizzati che supportano il medico o il farmacista al momento della prescrizione e che siano in grado di segnalare le situazioni clinicamente rilevanti.

◉ FARMACOUTILIZZAZIONE E DETERMINANTI D'USO DI NUOVI E VECCHI ANTICOAGULANTI ORALI IN REGIONE LOMBARDIA

Pavoni Chiara, Conti Valentino, Scotto Stefania, Leoni Olivia, Venegoni Mauro, Cocci Alfredo

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. Da decenni gli Anticoagulanti Orali (AO) utilizzati per la prevenzione o il trattamento delle malattie tromboemboliche sono gli Antagonisti della Vitamina K (AVK), prodotti di comprovata efficacia, che richiedono un'attività di monitoraggio, e gravati da numerose reazioni avverse. Dalla seconda metà del 2013 sono disponibili sul mercato i nuovi anticoagulanti orali (NAO), con indicazioni d'uso specifiche rispetto ai tradizionali.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è analizzare la farmacoutilizzazione di AO, valutando i fattori associati alla terapia di elezione, la persistenza al trattamento nella sottopopolazione di pazienti con Fibrillazione Atriale (FA) e l'incidenza di eventi avversi.

Metodi. Utilizzando i database delle prescrizioni farmaceutiche territoriali, sono stati reclutati tutti i pazienti con una nuova (nessuna prescrizione nei 12 mesi precedenti) terapia di AO nel periodo compreso tra 1 luglio 2013 e 30 giugno 2014 in Regione Lombardia. I fattori associati alla terapia di elezione, valutati nei 12 mesi precedenti la prima prescrizione, sono stati stimati tramite modello di regressione logistica. La persistenza al trattamento è stata valutata tramite curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Gli eventi avversi sono stati definiti come ricoveri per episodi emorragici maggiori avvenuti entro 40 giorni dall'ultima prescrizione di AO.

Risultati. Le prescrizioni di NAO in Lombardia rappresentano il 62,5% delle prescrizioni nazionali, mentre quelle di AVK il 17,46%. I nuovi utilizzatori di AO nel periodo considerato sono stati 42.683, di cui 80% con AVK e 20% con NAO. Nell'ultimo mese i nuovi trattati con NAO sono stati il 24% del totale. L'intervento di sostituzione elettiva di anca o ginocchio e la diagnosi di fibrillazione atriale sono risultati fattori maggiormente associati a un inizio di terapia con NAO (OR 17,7; IC 95% 16,03-19,53 e 1,56; 1,46-1,66, rispettivamente). Al contrario, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare risultano associate all'inizio di terapia con AVK (OR 0,27; IC 95% 0,24-0,31). Nella sottopopolazione dei 17.602 pazienti con FA la persistenza alla terapia iniziale è risultata maggiore nel gruppo dei NAO. Lo 0,28% dei trattati con NAO e lo 0,37% dei trattati con AVK hanno avuto almeno un ricovero per emorragia maggiore durante il *follow-up*; con NAO il 29% delle emorragie sono state cerebrali e il 71% gastriche, mentre con AVK rispettivamente il 48% e il 43% (9% non specificato).

Conclusioni. La quota di utilizzo di NAO della Lombardia rispetto all'Italia è di quasi due terzi ed è in rapido aumento, raggiungendo, nei nuovi utilizzatori, un quarto della prescrizione totale di AO. I dati delle reazioni avverse in Lombardia confermano i risultati degli studi precedenti, in cui i NAO sono associati maggiormente a emorragie digestive, mentre gli AVK a quelle cerebrali.

MALATTIE RARE: ASSISTENZA E INDICATORI

Pazzagli Luciana, Brocca Teresa
Dipartimento del Farmaco, Azienda Sanitaria, Firenze

Introduzione. Le gestione delle malattie rare presenta limiti che si riscontrano a vario livello: internazionale (definizione univoca, liste di patologia), nazionale (stime di prevalenza, registri fondati sulla diagnosi, mobilità dei cittadini, variabilità regionali), locale (normativa, assistenza ed accesso ai farmaci). Anche la recente bozza di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, evidenzia la necessità di maggiori conoscenze su patologie ed assistenza, delineando indicatori per la farmaceutica, probabilmente non esaustivi.

Metodi. Studiare le patologie in senso inverso rispetto ai registri (dai pazienti in assistenza farmaceutica alle patologie, anziché dalla diagnosi alla prescrizione) permette un monitoraggio effettivo, prioritario per la conoscenza e per interventi di programmazione. In tal modo è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo per l'anno 2013 nell'Azienda Sanitaria di Firenze, basato sull'analisi dei pazienti e dell'assistenza erogata. Le patologie considerate sono solo quelle di cui a DM 279/12.7.2001 e Delibera Giunta Regionale Toscana n. 90/2009, monitorate attraverso i piani terapeutici afferenti alle farmacie ospedaliere per la dispensazione di farmaci e dispositivi.

Risultati. La percentuale delle malattie rare assistite sulla popolazione della ASL di Firenze (814.690 residenti) è pari a 0,04%, percentuale non dissimile dalle stime europee. I pazienti assistiti dalle farmacie ospedaliere sono stati 337, prevalentemente femmine (163M, 174F) in età adulta (15-64 anni). Le patologie sono ricomprese tra: Malattie del Sistema Nervoso (171), Malattie metaboliche e disturbi immunitari (99), Malformazioni Congenite (26), Malattie della pelle/tessuto sottocutaneo (10), Malattie osteomuscolari (10). La tipologia di prodotti prescritti comprende: 48% farmaci fascia C, 25% farmaci fascia A, 17% integratori/dietetici, 6% galenici, 3% farmaci fascia H/esteri, diagnostici e dispositivi. L'impegno economico-farmaceutico sostenuto è stato di € 2.021.257 (€ 168.438/media mensile) principalmente per farmaci ospedalieri ed esteri. La produzione galenica, a minor impatto sulla spesa, assume invece il più alto valore assistenziale, concentrandosi su farmaci o dosaggi orfani altrimenti non reperibili.

Conclusioni. Le conoscenze derivanti dallo studio colmano le criticità epidemiologiche, ma l'analisi dell'assistenza farmaceutica e la considerazione che molte malattie dispongono di terapie specifiche, pongono il dubbio sulla validità dei farmaci orfani e dei galenici come indicatori farmaceutici, in quanto renderebbero limitata la visione assistenziale delle malattie rare. Dalle prescrizioni si potrebbero escludere gli integratori a vantaggio di farmaci specifici o innovativi. Molto lavoro rimane quindi da fare in campo professionale e normativo.

USO DEI FARMACI PER IPB NELLA PRATICA CLINICA

Pedrin Antonella (a), Cavazzana Andrea (b), Rossi Elisa (c), Cataudella Salvatore (c)
(a) *Farmacia Ospedale Camposampiero, AULSS 15 Alta Padovana, Camposampiero, Padova*
(b) *Unità Operativa Urologia, Ospedale Camposampiero, AULSS 15 Alta Padovana, Camposampiero, Padova*
(c) *CINECA, Dipartimento Sanità, Bologna*

Introduzione. L'Ipertrafia Prostatica Benigna (IPB) è una condizione istologica, caratterizzata da un aumento volumetrico della ghiandola prostatica, che si manifesta con sintomi delle basse vie urinarie. L'analisi dei dati dell'Osservatorio Arno ha consentito di valutare i profili terapeutici nella reale pratica clinica dei pazienti in terapia per IPB, con particolare riferimento alla tipologia di trattamento: monoterapia o terapia combinata di $\alpha 1$ -litici e 5-ARI.

Metodi. A partire da una popolazione di circa 2 milioni di maschi ultraquarantenni dell'Osservatorio Arno si è selezionata una coorte in trattamento con farmaci per IPB nell'anno 2010 seguiti nell'anno successivo. Per valutare i ricoveri si è fatto riferimento ad un sottocampione di pazienti in trattamento nel 2006, seguiti per i 4 anni successivi.

Risultati. Si è selezionata una coorte di 183.115 pazienti (prevalenza 10,6%) con età media di 71 anni. La prevalenza tende a crescere con l'età passando dal 15% nella fascia 60-70 anni al 29% per i maggiori di 80 anni. Il 74% della coorte risulta essere in monoterapia. La categoria di farmaci più prescritta è quella degli alfa bloccanti, la tamsulosina (40,6%) è il principio attivo più prescritto. Il 25,6% dei pazienti in trattamento è risultato "nuovo" alla terapia con età media pari a 67 anni, nel 68% dei casi il farmaco di prima scelta è l'alfa-adrenergico. Tra i pazienti in politerapia, la combinazione dutasteride+ $\alpha 1$ -litico è la più prescritta sia per pazienti già in trattamento (46,8%) che per pazienti incidenti (60,6%). La percentuale di aderenti alla terapia nel primo semestre è pari all'83,5% (prevalenti 84,9% - incidenti 74,8%). L'aderenza risulta maggiore nei pazienti in monoterapia senza differenze fra i trattamenti con $\alpha 1$ -litico o 5-ARI. Nei pazienti che iniziano il trattamento con terapia combinata il 77% effettua uno *switch* verso la monoterapia. Al contrario, il 67% di coloro che iniziano con $\alpha 1$ -litico in monoterapia ed il 39% con 5-ARI effettua uno *switch* verso la terapia combinata. L'analisi dei ricoveri ospedalieri evidenzia uno 0,36% di ricoveri per ritenzione urinaria acuta, un 4,9% per ipertrofia prostatica benigna ed un 6,1% per interventi di chirurgia prostatica.

Conclusione. La percentuale di consumo di farmaci per IPB tende a crescere con l'avanzare dell'età. La monoterapia risulta essere il trattamento più diffuso, con una predilezione per gli alfa litici. Tra gli inibitori della 5alfa-reduttasi, la dutasteride è quella maggiormente utilizzata. L'aderenza alla terapia è sostanzialmente elevata ed è maggiore nei pazienti in monoterapia.

BETABLOCCANTE E ACE-ARB INIBITORE TITOLATI DAL MEDICO DI FAMIGLIA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Pedroni Dante (a), Turci Giuliana (a), Romani Gabriele (a), Brambilla Antonio (b)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Servizio Distrettuale Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. I dati relativi all'anno 2007 relativi al Nucleo di Cure Primarie (NCP) 50 della AUSL di Reggio Emilia, elaborati dalla *Thomas Jefferson University*, Philadelphia USA, evidenziavano che i pazienti dimessi dopo un ricovero per scompenso cardiaco risultavano essere trattati nei tre mesi successivi solo per il 33% con betabloccanti e solo per il 55% con Ace-Arb inibitori. La percentuale di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco (uguale o superiore a 2 eventi nell'anno) risultava per il NCP elevata e pari al 20,8% nell'anno. Si è ritenuto, dapprima di attivare una rivalutazione di tutti i pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco, per ottenere la prescrizione di beta-bloccanti ed Ace-Arb inibitori in tutti i pazienti che non presentassero controindicazioni alla loro assunzione e, quindi, si è realizzata la titolazione di beta-bloccante ed Ace-Arb inibitore alla dose massima tollerata.

Metodi.

- Inserimento di tutti i pazienti affetti da scompenso cardiaco nel registro di patologia della cartella del Medico di Medicina Generale;
- verifica di terapia e controindicazioni di ogni paziente;
- inserimento in terapia di beta-bloccanti ed Ace-Arb inibitori in tutti i pazienti che non presentavano controindicazioni alla loro assunzione;
- titolazione di beta-bloccante ed Ace-Arb inibitore alla dose massima tollerata in ogni paziente, sentito il parere e, talora, sotto la guida del cardiologo referente del percorso integrato dello scompenso cardiaco.

Risultati. La percentuale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, che a fine percorso, risultavano in terapia titolata con beta-bloccanti ed Ace-Arb inibitori era dell'89,2%. Nel 2012 i dati elaborati dalla *Jefferson University*, relativi al NCP, evidenziavano una percentuale di re-ricovero per scompenso cardiaco del 3,3% nell'anno, contro la percentuale precedente del 20,8% e rispetto al contemporaneo tasso della AUSL di Reggio Emilia del 14,9%.

Conclusioni. La prescrizione di betabloccanti ed Ace-Arb inibitore, anche dopo ricovero ospedaliero, è fortemente migliorabile; la titolazione di betabloccanti ed Ace-Arb inibitori è possibile, con la supervisione del cardiologo referente, presso lo studio del Medico di Medicina Generale; la riduzione del tasso di re-ricovero per scompenso cardiaco, in questa esperienza, è significativamente correlata al miglioramento della prescrizione ed alla titolazione di Beta-bloccanti ed Ace-Arb inibitori nei pazienti che sono già stati ricoverati per scompenso cardiaco.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE VACCINAZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA: IL RUOLO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Pellegrino Paolo (a), Clementi Emilio (a,b), Radice Sonia (a)

(a) *Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche,
Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Polo Universitario, Università degli Studi, Milano*

(b) *Istituto Scientifico IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. La sclerosi multipla è una malattia cronica e demielinizzante del sistema nervoso. L'introduzione di farmaci di nuova generazione ha significativamente migliorato la qualità di vita di questi pazienti. Uno degli effetti collaterali di questi farmaci è però rappresentato dall'aumentato rischio di infezioni dovuto alla loro attività immunosoppressiva. La vaccinazione anti-influenzale può quindi rappresentare un efficace mezzo per ridurre la morbilità e mortalità in questa popolazione. Tuttavia esistono ancora oggi una serie di preoccupazioni associate alla sicurezza e all'efficacia di questa vaccinazione nei pazienti con sclerosi multipla.

Metodi. Abbiamo effettuato una ricerca dei *report* riguardanti casi di sclerosi multipla nel database degli Stati Uniti contenente le reazioni avverse da vaccino (VAERS). I dati presi in esame nella nostra analisi hanno riguardato i casi di insorgenza di sclerosi multipla correlati alla vaccinazione e quelli di esacerbazione post-vaccinale. Il *reporting rate* per singolo vaccino è stato calcolato dividendo il numero di casi riportati per il numero di dosi distribuite. Abbiamo inoltre condotto una meta-analisi dei dati della letteratura relativi all'efficacia delle vaccinazioni nei pazienti affetti da sclerosi multipla.

Risultati. Abbiamo identificato 307 casi di nuova insorgenza di sclerosi multipla associati a vaccinazione e 13 casi di esacerbazione. I vaccini più frequentemente riportati includevano il vaccino anti-influenzale, il vaccino antiepatite B e quello anti-papilloma virus. La maggior parte dei casi segnalati è insorta entro 30 giorni dal vaccino. Abbiamo inoltre identificato una significativa predominanza femminile. Il *reporting rate* stimato è significativamente inferiore ai dati attesi in base alla frequenza della patologia negli Stati Uniti. In letteratura sono presenti poche analisi a riguardo dell'efficacia delle vaccinazioni nei pazienti con sclerosi multipla. Nei pazienti non trattati e in quelli trattati con interferone- β la risposta immunitaria alla vaccinazione è paragonabile ai soggetti sani. Tale risposta è invece ridotta in soggetti trattati con mitoxantrone e copaxone. Ulteriori studi sono necessari per valutare gli effetti di natalizumab e dimetil-fumarato.

Conclusioni. Quanto da noi estrapolato relativamente al profilo di sicurezza dei vaccini nei pazienti con sclerosi multipla risulta in accordo con quello già descritto in letteratura e i dati sopra descritti non indicano un aumento del rischio di sviluppo di questa patologia a seguito della vaccinazione. Il profilo di efficacia delle vaccinazioni in questi pazienti richiede tuttavia ulteriori analisi, specie per i farmaci di più recente introduzione.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI INTERNAZIONALI SULLA SINDROME DI KAWASAKI POST VACCINALE

Pellegrino Paolo (a), Clementi Emilio (a,b), Radice Sonia (a)

a) *Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Polo Universitario, Università degli Studi, Milano*

b) *Istituto Scientifico IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. La sindrome di Kawasaki è una vasculite infantile delle arterie di media e piccola dimensione a eziologia sconosciuta. Questa patologia colpisce prevalentemente i bambini d'età inferiore ai 4 anni con un picco al secondo anno di vita. A seguito di segnalazioni di casi di sindrome di Kawasaki dopo somministrazione del vaccino RotaTeq, la scheda tecnica di questo farmaco è stata aggiornata.

Metodi. Abbiamo effettuato una ricerca dei *report* riguardanti casi di sindrome di Kawasaki nel database degli Stati Uniti contenente le reazioni avverse da vaccino (VAERS) e nel database europeo che raccoglie gli eventi avversi da farmaci (EVPF). I dati presi in esame nella nostra analisi sono stati relativi ai casi di insorgenza di sindrome di Kawasaki correlati alla vaccinazione, il sesso e l'età dei pazienti. Il *reporting rate* per singolo vaccino è stato calcolato dividendo il numero di casi riportati per il numero di dosi distribuite.

Risultati. I casi di sindrome di Kawasaki identificati negli Stati Uniti ed in Europa sono stati rispettivamente 233 e 274. Nella metà dei casi i pazienti avevano meno di 2 anni, con una significativa predominanza maschile. Nel 70% dei casi la patologia si è manifestata tra i 2 ed i 30 giorni dopo la vaccinazione. I vaccini più comunemente associati nel database VAERS sono stati il pneumococcico coniugato (25% dei casi) e il vaccino contro l'infezione da rotavirus (12% dei casi). Tale dato è stato confermato anche nel database EVPF. Abbiamo stimato il *reporting rate* più alto per il vaccino RotaTeq (0,79; IC 95%: 0,53-1,04 casi per milione di dosi distribuite) e per il Prevnar13 (0,28; IC 95%: 0,06-0,51 casi per milione di dosi distribuite). Nel database VAERS il numero di casi segnalati per mese è aumentato in maniera significativa dopo il giugno 2007, a seguito delle modifiche introdotte nella scheda tecnica del RotaTeq. Abbiamo inoltre osservato come la maggioranza dei casi riportati sia insorta durante i primi mesi dell'anno.

Conclusioni. I dati sopra riportati rappresentano la prima analisi combinata dei database VAERS e EVPF relativamente all'insorgenza di casi di sindrome di Kawasaki post-vaccinale. La presenza di una maggiore incidenza nei primi mesi dell'anno e nel sesso maschile sono dati che confermano la nota distribuzione epidemica della sindrome, piuttosto che con un evento avverso post-vaccinale. Tale osservazione è in accordo con i dati presenti in letteratura.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE A FARMACI PPI IN AMBITO PEDIATRICO IN ITALIA E IN USA

Pelli Giulia (a), Marra Anna (b), Delfino Marcello (b), Motola Domenico (c), Carletti Rossella (b), Scanavacca Paola (b)

(a) *Corso di Laurea in Farmacia, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi, Ferrara*

(b) *Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara*

(c) *Farmacologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*

Introduzione. Molti nuovi farmaci e la maggior parte di quelli già in commercio sono privi di un'autorizzazione specifica per l'utilizzo pediatrico, in quanto sono stati studiati solo nell'adulto. Ciò determina il ricorso all'utilizzo di farmaci *off-label*, aumentando quindi il rischio di reazioni avverse (ADR) a fronte di un'efficacia incerta poiché, non essendo disponibili studi per questa popolazione, mancano anche informazioni sia sulla loro efficacia che sicurezza. Scopo dello studio è analizzare le segnalazioni di sospette ADR a farmaci Inibitori di Pompa Protonica (PPI) nella popolazione pediatrica in Italia e la tipologia di ADR in Italia e in USA, al fine di descrivere e valutare quantitativamente e qualitativamente le ADR in tale popolazione (distribuzione per Principio Attivo (PA), fascia d'età, gravità e tipologia di ADR) e valutare le ADR da uso *off-label*.

Metodi. Sono state estratte ed analizzate le schede di segnalazione di ADR ai farmaci PPI, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e nella banca dati delle ADR dell'FDA (FAERS), tramite lo strumento di analisi Drugcite.com.

Risultati. Nella RNF sono riportate 32 segnalazioni relative a 55 ADR per PPI. Il 46,9% delle segnalazioni riguarda gli adolescenti (12-17 anni), e il PA maggiormente segnalato è lansoprazolo (34,4% delle segnalazioni). Il 71,9% delle segnalazioni risulta non grave, il 21,9% grave (5 ospedalizzazioni, 1 pericolo di vita, 1 altra condizione clinicamente rilevante), mentre nei due casi residui la gravità non è definita. Nel 62,5% delle segnalazioni il farmaco è stato somministrato *off-label* per indicazione (5) e fascia d'età (15). L'ADR maggiormente segnalata è vertigine, nella fascia d'età 0-12 mesi è nausea (25%), 1-9 anni eritema (11,1%), 10-19 anni vertigine (12%). Nella FAERS sono presenti 1.055 ADR, di cui il 43% è relativo ad omeprazolo. La reazione maggiormente segnalata, per tutti i PPI, è vomito (6,7%). L'analisi per PA ha mostrato che l'ADR maggiormente segnalata è: epatotossicità per omeprazolo (11,5%), agranulocitosi per pantoprazolo (8%), eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici per lansoprazolo (16,9%), broncopolmonite per rabeprazolo (9,7%), vomito per esomeprazolo (12,9%). Dall'analisi per fascia di età emerge che nella fascia d'età 0-12 mesi l'ADR maggiormente segnalata è la nascita prematura (13,2%), tra 1-9 anni vomito (9,3%), tra 10-19 anni eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (9%).

Conclusioni. È evidente una sottosegnalazione in Italia rispetto agli USA. Nella FAERS, a differenza della RNF, sono segnalate anche ADR che riguardano la madre o relative ad un utilizzo *off-label*. Nella FAERS il PA maggiormente segnalato è l'omeprazolo, nella RNF il lansoprazolo, PA privo di indicazione pediatrica in Italia.

UTILIZZO DELLE GONADOTROPINE NELLA ASL RMC: VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA

Piccione Chiara, Mensurati Marzia
ASL RMC, Roma

Introduzione. L'applicazione dei criteri di *Evidence Based Medicine* dovrebbe orientare la scelta dei clinici nella prescrizione della terapia farmacologica, così da garantire la sostenibilità del sistema. L'utilizzo delle gonadotropine nella cura dell'infertilità è in aumento negli ultimi anni ed ha un rilevante impatto economico sulla spesa farmaceutica tanto da rendere imprescindibili valutazioni di tipo costo/efficacia. Attualmente sono disponibili due tipi di gonadotropine (umane e ricombinanti) con un pari profilo di efficacia clinica ma un costo diverso. Scopo del lavoro è valutare se le evidenze scientifiche trovino un riscontro nella pratica clinica e considerare l'impatto economico, in termini di riduzione della spesa farmaceutica, associato ad una prescrizione appropriata di gonadotropine.

Metodi. È stata condotta una revisione delle evidenze scientifiche per valutare se le gonadotropine ricombinanti presentino dei vantaggi rispetto a quelle umane. Numerosi studi e recenti metanalisi evidenziano che le gonadotropine umane sono sovrapponibili alle ricombinanti, sia in termini di efficacia clinica che di safety. Sono stati analizzati i dati di spesa farmaceutica (Distribuzione Per Conto) della ASL RMC, periodo primi 6 mesi del 2014, per valutare l'uso in termini di DDD di gonadotropine umane rispetto alle ricombinanti. Sono state calcolate le DDD prescritte per le varie gonadotropine follicolo-stimolanti (FSH), per poi stimare il risparmio associato alla sostituzione delle DDD ricombinanti con quelle umane.

Risultati. I dati, in controtendenza all'atteso, mostrano un uso elevato di gonadotropine ricombinanti. Nella ASL Roma C sono prescritte 113 DDD, di cui 104 rappresentate da gonadotropine ricombinanti: si rileva quindi, per gli analoghi dell'FSH una percentuale di prescrizione di farmaci ricombinanti del 91,84%. Occorre evidenziare che per l'ambito dato, l'induzione prescrittiva specialistica-ospedaliera determina una non controllata spesa territoriale creando delle criticità di continuità assistenziale. Si è valutato infatti, che la prescrizione appropriata di gonadotropine consentirebbe alla ASL RMC di risparmiare 290.560 euro (considerando la teorica conversione delle DDD ad umane) su una spesa complessiva di 683.283 euro, in soli 6 mesi.

Conclusioni. I risultati mostrano come ancora sia scarsa l'applicazione delle evidenze in ambito specialistico inducendo una elevata spesa territoriale. È necessario implementare percorsi di HTA al fine di supportare una revisione indipendente delle evidenze scientifiche, così da garantire contestualmente il raggiungimento degli esiti di salute, la corretta gestione della continuità assistenziale H/T e l'efficiente allocazione economica.

ANALISI DEL PROFILO DI UTILIZZAZIONE DELLE STATINE SUL TERRITORIO DELLA PROVINCIA DI VARESE IN UN'OTTICA DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Pini Elisabetta, Leoni Olivia, Oria Cristina, Papagni Marta, Nosetti Gianni, Caldiroli Emanuela, Seraffi Adriano
Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo, ASL della Provincia di Varese, Varese

Introduzione. L'obiettivo dello studio è analizzare il profilo di utilizzazione delle statine nel 2013 nella Provincia di Varese, facendo riferimento ad indicatori di appropriatezza e qualità d'uso per valutarne la sostenibilità economica.

Metodi. I dati provengono dal database delle prescrizioni di farmaci in SSN, delle prestazioni ambulatoriali e delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative ai residenti nella Provincia di Varese, riferite all'anno 2013. In funzione di variabili quali età e sesso dei trattati e inizio/prosecuzione del trattamento, sono analizzati i seguenti indicatori: prevalenza d'uso (rapporto percentuale tra i soggetti con almeno una prescrizione e i residenti), indicazione al trattamento (prevenzione primaria o secondaria per pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete), tipo di statina prescritta (alta potenza-AP: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina+ezetimibe; bassa potenza-BP: simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina), aderenza al trattamento (copertura farmacologica in DDD almeno dell'80% dei giorni nell'anno), uso occasionale (copertura non superiore al 20%). Lo studio è svolto nell'ambito di una collaborazione per il Rapporto OsMed 2013.

Risultati. Nel 2013 i residenti nella Provincia di Varese in trattamento con statine sono 79.019, con una prevalenza del 10,8%, maggiore tra maschi (11,4% vs 10,2%) e anziani (31,3% tra 66-75 anni). Nel 21,7% dei casi l'uso è in prevenzione secondaria (n=17.185), mentre nel 78,3% è in prevenzione primaria (n=61.834). Il 57,2% dei soggetti che richiedono prevenzione secondaria risulta trattato, soprattutto tra maschi (60,1% vs 53,8%) e anziani (64,6% tra 66-75 anni); il 66,5% dei soggetti assume statine ad AP, in particolare maschi, nuovi trattati e giovani. In prevenzione primaria, l'uso è maggiore tra femmine (80,7% vs 76%), giovani (87,8% fino ai 45 anni) e nuovi trattati (84,2%); nel 37% dei casi sono usate statine a BP, soprattutto da femmine, anziani e soggetti già in terapia. L'aderenza è del 48% ed è maggiore tra maschi, anziani, soggetti già in trattamento e in prevenzione secondaria; al contrario, gli occasionali sono il 6%, prevalendo tra femmine, giovani, nuovi trattati e in prevenzione primaria.

Conclusioni. Si evidenzia un margine per aumentare l'appropriatezza d'uso delle statine e l'aderenza al trattamento, nell'ambito delle indicazioni cliniche riconosciute, che consentirebbe una diversa allocazione delle risorse ed un miglioramento degli esiti clinici. Sono infatti presenti aree di sovra-spesa senza beneficio aggiuntivo (elevata quota di: trattati in prevenzione primaria, con statine a BP, occasionali) e aree di sotto-spesa con mancato beneficio clinico (bassa quota di: trattati in prevenzione secondaria e con statine a AP, trattati in prevenzione primaria con statine a BP, aderenti).

CONFRONTO TRA SEGNALAZIONE ATTIVA E PASSIVA DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI: DATI PROVENIENTI DA UNO STUDIO PROSPETTICO SICILIANO SUI FARMACI ANTIDIABETICI

Pizzimenti Valeria (a), Ientile Valentina (a), Fava Giuseppina (a), Lo Giudice Ivan (b), Bonfiglio Concetta (c), Alecci Umberto (c), Russo Alessandra (a), Giandalia Annalisa (b), Cutroneo Paola (a), Cucinotta Domenico (b), Caputi Achille Patrizio (a,b), Trifirò Gianluca (a,b)
(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina
(b) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Messina
(c) Società Italiana di Medicina Generale, Messina

Introduzione. Recentemente è stata rivalutata la sicurezza degli antidiabetici. Rosiglitazone è stato sospeso dal commercio nell'Unione Europea per cardiotossicità, pioglitazone è stato ritirato dal mercato in Francia per insorgenza di cancro alla vescica e la *safety* pancreatica delle incretine è sotto osservazione.

Obiettivi. 1) monitorare prospetticamente la sicurezza dei farmaci Antidiabetici (AD) in Sicilia; 2) valutare le differenze in termini di segnalazioni di reazioni avverse da antidiabetici tramite sorveglianza attiva e passiva.

Metodi. Questo studio, sponsorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, ha coinvolto 5 Centri Diabetologici (CD) e 58 Medici di Medicina Generale (MMG) siciliani. Nel periodo 1 ottobre 2010-30 giugno 2013, sono stati reclutati pazienti con diabete mellito di tipo II che iniziavano una terapia con un farmaco antidiabetico. Oltre alle informazioni su caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti arruolati, valutate in diversi tempi di *follow-up*, MMG e CD hanno riportato, tramite scheda di segnalazione, l'insorgenza di ADR da AD nel corso di un *follow-up* di tre anni. Durante questo periodo sono state confrontate frequenza e gravità delle ADR segnalate spontaneamente o nell'ambito della suddetta sorveglianza attiva in Sicilia; sono inoltre stati valutati i tassi di segnalazione di ADR da antidiabetici regionali e nazionali per 1.000 abitanti, usando i dati di consumo del rapporto OsMed, negli anni 2009-2013.

Risultati. Su un totale di 1.614 pazienti arruolati [n=630 (39,0%) dai CD - n=984 (61,0%) dai MMG], tra il 1 ottobre 2010 ed il 30 giugno 2014, sono state segnalate complessivamente 235 ADR da AD. Di queste, 156 (66,4%) provenivano dalla Segnalazione Attiva (SA), mentre 79 (33,6%) dalla Segnalazione Passiva (SP). I tassi di segnalazione da AD per 1.000 abitanti mostravano un incremento della segnalazione dal 2009 al 2013 a livello nazionale (10,5 nel 2009-13,4 nel 2013) ma ancor di più a livello regionale (0,2 nel 2009-0,7 nel 2013), dove tale tasso però rimaneva molto più basso rispetto a quello nazionale. Le SP sono risultate più gravi rispetto alle SA (26,6% vs 3,8%). In relazione al nesso di causalità, la maggior parte delle ADR sono risultate "possibili" (81,4% per SA vs 81,0% per SP) mentre solo 3 ADR sono state identificate come "dubbie". Le ADR più frequenti sono state indotte da biguanidi (25,6% SA vs 20,3% SP) ed insulina (23,7 SA % vs 19,0 % SP).

Conclusioni. Il *trend* in aumento nel *reporting rate* in Sicilia negli anni 2009-2013, mostra come un monitoraggio intensivo stimoli la segnalazione di ADR. I risultati di questo studio confermano i principali problemi di sicurezza di antidiabetici (es. disturbi gastrointestinali da biguanidi ed incretine e ipoglicemia da insuline).

📄 FENOMENO DELLO SWITCH TRA FARMACI EQUIVALENTI NELLE TERAPIE CARDIOVASCOLARI CRONICHE: IMPATTO DELLA LEGGE BALDUZZI E I FATTORI DETERMINANTI

Poluzzi Elisabetta (a), Giacomo Veronese (a), Piccinni Carlo (a), Raschi Emanuel (a), Ariola Koci (a), Pagano Paola (b), Godman Brian (c), Marchesini Giulio (a), Boriani Giuseppe (d), De Ponti Fabrizio (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*

(b) *Dipartimento Politica del Farmaco, AUSL, Bologna*

(c) *Div. Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden and Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow, United Kingdom*

(d) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Bologna*

Introduzione. La disponibilità di numerosi farmaci equivalenti per le terapie croniche cardiovascolari potrebbe generare continui cambiamenti tra i diversi equivalenti di una terapia (fenomeno dello switch), con potenziali conseguenze cliniche per i pazienti in trattamento (confusione tra confezioni diverse, eventuali sbalzi cinetici). La Legge 189/2012 (legge Balduzzi, entrata in vigore nell'agosto 2012), che impone ai medici italiani di indicare nella ricetta SSN la denominazione del principio attivo, potrebbe aumentare l'ampiezza del fenomeno. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se questo intervento regolatorio ha influenzato il fenomeno dello switch tra gli equivalenti disponibili per il trattamento delle patologie croniche cardiovascolari, nonché di individuare i possibili fattori correlati al paziente o al farmaco che si associano a tale fenomeno.

Metodi. Sono state raccolte tutte prescrizioni, dispensate nella ASL di Bologna (870.000 abitanti) tra febbraio 2012 e febbraio 2013, relative ai farmaci con brevetto scaduto appartenenti alla seguenti classi: antiaritmici, antidiabetici orali e ACE-inibitori. È stato valutato il tasso mensile di switch tra i diversi equivalenti di questi farmaci per i soli utilizzatori già in terapia cronica al momento dell'osservazione. L'effetto dell'intervento regolatorio è stato valutato mediante l'analisi delle serie storiche interrotte, confrontando un periodo di 6 mesi prima e dopo l'entrata in vigore della legge. Per identificare i possibili determinanti di switch è stata effettuata un'analisi logistica multivariata considerando: età, sesso, numero di differenti equivalenti disponibili, cambio di farmacia.

Risultati. Il tasso mensile medio di *switch* è stato 9,8% per antiaritmici, 15,6% per ACE-inibitori e 16,9% per antidiabetici. Immediatamente dopo l'intervento regolatorio il tasso di *switch* è significativamente aumentato per ACE-inibitori (+2,09%, $p < 0,001$), antidiabetici (+1,89%, $p < 0,001$), e antiaritmici (+1,47%, $p = 0,001$), tuttavia non sono emerse modifiche sostanziali nel *trend* nei 6 mesi successivi. Per tutte le classi considerate, il rischio di *switch* è risultato più elevato quando il paziente cambiava la farmacia tra due prescrizioni successive (fino a ORagg=2,80 IC95=2,76-2,83 per ACE-inibitori) e quando

erano disponibili ≥ 5 diversi equivalenti (fino a $OR_{agg}=5,43$ $IC95=5,02-5,88$ per antidiabetici); il rischio è apparso ridotto significativamente per i soggetti ≥ 65 anni (fino a $OR_{agg}=0,86$ $IC95=0,80-0,92$ per antiaritmici).

Conclusioni. La legge Balduzzi ha generato un immediato aumento del tasso di switch tra equivalenti nelle terapie croniche cardiovascolari, che però non è stato mantenuto nel tempo. I seguenti fattori appaiono essere associati al maggior rischio di switch: giovane età, alto numero di diversi equivalenti disponibili e cambio della farmacia di riferimento.

FARMACOEPIDEMOLOGIA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE AD UN ANNO DALLA LORO INTRODUZIONE

Polverino Andrea, Cerzani Michela, Roni Riccardo
Servizio Farmaceutico, Area Sistemi di Governance, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento, Trento

Introduzione. La prescrizione SSN dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) per la Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) prevede la compilazione di schede raccolta dati informatizzate AIFA e di un Piano Terapeutico (PT). Gli obiettivi dell'analisi sono: descrivere il trattamento con i NAO, secondo le caratteristiche demografiche, cliniche e del percorso terapeutico dei pazienti; descrivere l'aderenza alla terapia e i casi di *drop out* con i NAO.

Metodi. Il campione è costituito dai pazienti con FANV così individuati:

- presenza di PT dei NAO per FANV;
- Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) con diagnosi di FA e una prescrizione di NAO;
- una prescrizione di NAO nei dosaggi concedibili per la sola FANV;
- prescrizione di MMG e terapia >30 giorni per dosaggi di NAO con doppia indicazione (FANV e chirurgia ortopedica).

Fonti: database delle ricette spedite dalle farmacie integrato con l'anagrafe degli assistiti, SDO, schede di eleggibilità AIFA. Periodo di riferimento: 1 luglio 2013-30 giugno 2014.

Risultati. Secondo le prescrizioni, su 266 pazienti con FANV trattati con i NAO, il 41% proviene da un trattamento con soli AVK, il 30% con soli antiaggreganti piastrinici (TAP), il 13% con la combinazione AVK + TAP e il 15% è *naive* alla TAO e alla TAP. Secondo le schede di eleggibilità (101/266), solo il 22% è candidabile ai NAO secondo la stima del rischio embolico ed emorragico ($CHA_2DS_2-VASC \geq 1$ e $HAS-BLED > 3$). Il restante 78% ha un punteggio $HAS-BLED = 3$ (57%) o < 3 (43%). Il 94% dei pazienti in precedente terapia con AVK, negli ultimi sei mesi aveva un $TTR \leq 70\%$. Fra i pazienti *naive* alla TAO (51%), l'88% non può essere trattato con AVK per difficoltà ad eseguire i controlli, di questi il 17% risultava in terapia con TAP o FANS. 201/266 pazienti sono considerati aderenti al trattamento (copertura terapeutica del 100%). 16 pazienti non presentano prescrizioni continuative (copertura terapeutica compresa fra il 31% e l'88%). 36 sono stati i casi di abbandono della terapia di cui 4 per documentata ADR.

Conclusioni. Circa la metà dei pazienti trattati con NAO proviene da una terapia con AVK. Solo nel 22% l'eleggibilità al trattamento è legata ad un elevato rischio emorragico ($HAS-BLED > 3$). Oltre la metà dei casi (51%) risulta eleggibile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli. In una quota non trascurabile di pazienti viene abbandonata la terapia con NAO ma solo in pochi casi ciò è accompagnato da una segnalazione di sospetta ADR.

ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE PREVENIBILI A FARMACI SU UN CAMPIONE DI SEGNALAZIONI IN LOMBARDIA

Radaelli Barbara, Magistro Lucrezia, Pavoni Chiara, Scotto Stefania, Rivolta Alma Lisa, Muti Giuliana

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. La nuova definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR) include anche gli effetti nocivi da farmaco “prevenibili” (pADR) correlati ad errori terapeutici, che diventano così oggetto di rilevazione e monitoraggio da parte della farmacovigilanza. La letteratura riporta tassi di errore da 0,038 a 56,1 ogni 100 somministrazioni; la maggioranza degli studi pubblicati è stata realizzata in ambiente ospedaliero, attraverso l’analisi della documentazione clinica o dei flussi informativi aziendali. Sono sporadici gli studi effettuati da centri di farmacovigilanza, basati sui dati delle schede di segnalazione.

Obiettivi. Verificare se le informazioni contenute nelle schede di segnalazione siano adeguate ad analizzare le pADR; sviluppare un metodo di analisi che consenta di monitorare le pADR, individuare le fasi e i modi di errore più frequenti.

Metodi. L’analisi è stata condotta su 781 segnalazioni di ADR “gravi” relative al periodo gennaio-febbraio 2013 in Lombardia. È stato allestito un database informatizzato, finalizzato a descrivere in modo strutturato le informazioni relative alle ADR e pADR. La valutazione della “prevenibilità” è stata effettuata applicando l’algoritmo di Schumock modificato da Lau. L’analisi statistica ha utilizzato un modello di regressione logistica multivariata. Per la descrizione degli errori è stata utilizzata la tassonomia NCCMERP.

Risultati. Su 781 ADR, 222 (28,4%) sono risultate prevenibili. Le pADR hanno una modesta, non significativa prevalenza nel sesso femminile (OR 1,28; $p=0,099$); aumentano nei pazienti di età uguale o superiore ai 70 anni (OR 1,65; $p=0,015$); aumentano progressivamente con il numero di farmaci somministrati: 2-4 farmaci OR 2,87; 5-8 farmaci OR 4,53; ≥ 9 farmaci OR 4,63 ($p<0,001$). La probabilità di sviluppare una pADR è maggiore per i farmaci in ATC A10 (OR 59,59; $p<0,001$), N03 (OR 2,64; $p=0,020$) N05 (OR 2,56; $p=0,002$), ed è correlata con la via di somministrazione intramuscolare/sottocutanea e orale (rispettivamente OR 17,49 e OR 8,84; $p<0,001$). Le fasi di processo in cui più frequentemente si è verificata una carenza che ha generato una pADR sono: monitoraggio e valutazione (57%), fasi gestite dal paziente (22%) e prescrizione (19,4%). Gli errori più frequenti sono: monitoraggio assente inadeguato (41,4%), interazione farmacologica (33,1%), prescrizione omessa (7,2%).

Conclusioni. Dai risultati emerge che le aree di maggiore criticità sono la valutazione del paziente e il monitoraggio della terapia, che condizionano errori prescrittivi ed errori di somministrazione del paziente anziano domiciliare in politerapia. I centri di farmacovigilanza, attraverso metodi di analisi adeguati, possono contribuire alla mappatura dei rischi della terapia farmacologica monitorando la prevalenza degli eventi prevenibili rispetto a: classi di farmaci, *setting* di pazienti particolarmente esposti al rischio di pADR, fasi di gestione del farmaco maggiormente vulnerabili, tipo di errori.

FATTORI PREDITTIVI DI MORTALITÀ IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA E BPSD, NON ISTITUZIONALIZZATI, IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIPSICOTICI ATIPICI: STUDIO DI COORTE PROSPETTICO

Rafaniello Concetta (a), Lombardo Flavia (c), Ferrajolo Carmen (a,b), Sportiello Liberata (a), Parretta Elisabetta (a), Formica Ranieri (a), Potenza Simona (a), Rinaldi Barbara (a), Irpino Antonio (a), Raschetti Roberto (c), Vanacore Nicola (c), Rossi Francesco (a), Capuano Annalisa (a)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università, Napoli*

(b) *Dipartimento di Informatica Medica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda*

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

Introduzione. Gli antipsicotici tipici ed atipici rappresentano spesso una delle principali strategie terapeutiche per il trattamento dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza (BPSD); tuttavia, per tale indicazione terapeutica, fatte salve poche eccezioni, la maggior parte degli antipsicotici sono prescritti in maniera *off-label*. È stato condotto uno studio prospettico a lungo termine con l'obiettivo di valutare l'effetto di un ampio *range* di covariate sulla sopravvivenza di una coorte di pazienti affetti da demenza e BPSD, non istituzionalizzati e nuovi assuntori di antipsicotici atipici in un contesto di reale pratica clinica.

Metodi. A tale scopo, da settembre 2006 a marzo 2010, sono stati arruolati 1.618 pazienti di età ≥ 65 anni, affetti da demenza e BPSD, nuovi assuntori di antipsicotici atipici, afferenti presso i Centri di riferimento per la diagnosi e cura della demenza della Regione Campania (ex Unità di Valutazione Alzheimer - UVA). Mediante il modello multivariato di regressione di COX è stato valutato il potenziale ruolo predittivo dell'evento morte associato ad alcune caratteristiche (demografiche e cliniche) della coorte in studio.

Risultati. Il periodo medio di *follow-up* è stato di 309 giorni. Il 9,3% dei pazienti arruolati ha manifestato almeno un evento avverso; in particolare, il decesso è stato osservato nel 5,1% dei soggetti, il fallimento terapeutico nel 3,0%, sintomi extrapiramidali nello 0,5% e lo *stroke* nello 0,2%. In generale, la mortalità da tutte le cause per 100 persone-anno è risultata pari a 6,0 (95% CI 4,8-7,4), ma valori più elevati sono risultati associati, come atteso, all'età >85 anni (7,5 per 100 persone-anno, 95% CI 5,3-10,6) e al sesso maschile. Dall'analisi multivariata l'età si è confermata quale fattore di rischio per l'evento morte (HR 1,1; 95%CI 1,0-1,1), al contrario la presenza di allucinazioni (HR 0,4; 95% CI 0,2- 0,6) e l'aggiustamento posologico (HR 0,4; 95% CI 0,2-0,78) sono risultati i fattori associati al rischio più basso.

Conclusioni. La mortalità associata al trattamento a lungo termine con antipsicotici atipici per il trattamento dei BPSD è risultata inferiore rispetto a quanto riportato nella letteratura scientifica relativa all'argomento; solo l'età è risultata associata quale fattore predittivo dell'evento morte.

RISCHI POTENZIALI DEGLI INIBITORI SGLT2

Renda Francesca, Baldelli Ilaria, Cicalese Maria Consuelo, Cuconato Virginia, Ruggieri Sara
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. In seguito all'introduzione dei piani di gestione del rischio per gli inibitori SGLT2 (Sodium-GLucose co-Transporter-2), utilizzati nel diabete di tipo II, vengono stabiliti dei rischi identificati e dei rischi potenziali (GVP: Module SVII). Per questi ultimi, ancora non confermati, vengono riportati dati sulla gravità, sull'incidenza e prevalenza, sulle misure di prevenzione e sulla popolazione maggiormente a rischio. Per la loro corretta gestione possono essere definite delle misure routinarie o addizionali di minimizzazione del rischio. Tali misure possono includere, nel primo caso, anche solo il monitoraggio delle ADRs, nel secondo, ricerche specifiche, studi, materiali educazionali. L'analisi dei dati scaturiti, da parte delle autorità competenti, può condurre a molteplici azioni regolatorie.

Metodi. Consultazione dei piani di gestione del rischio degli inibitori SGLT2 (dapaglifozin, canaglifozin, empaglifozin) con estrapolazione dei rischi potenziali; ricerca delle azioni regolatorie intraprese, successive all'identificazione dei rischi potenziali, attraverso la consultazione del documento "EPAR - *Procedural steps taken and scientific information after authorisation*" pubblicato sul sito EMA per ogni principio attivo.

Risultati. L'analisi condotta ha portato all'identificazione di numerosi rischi potenziali, alcuni dei quali, come le patologie renali ed in particolare l'insufficienza renale, sono riconducibili a tutti e tre i principi attivi e al loro meccanismo d'azione. È emerso che alcuni dei rischi (ipoglicemia, fratture ossee, deplezione di volume) sono stati definiti, rispettivamente, come: ipoglicemia, rischio identificato per empaglifozin e potenziale per dapaglifozin; fratture ossee, identificato per canaglifozin e potenziale per dapaglifozin; deplezione di volume, identificato per empaglifozin e canaglifozin e potenziale per dapaglifozin. Ciò può essere attribuito alle differenti date autorizzative corrispondenti all'anno 2012 per dapaglifozin; 2013 per canaglifozin; 2014 per empaglifozin e pertanto alle differenti conoscenze scientifiche acquisite in precedenza. Oltre alla modifica della categoria di rischio, da potenziale ad identificato, l'analisi dei dati disponibili sul rischio di deplezione di volume ha portato ad una modifica delle informazioni del prodotto per dapaglifozin. In particolare, la variazione apportata è stata conseguenza di una più alta incidenza di ipovolemia e della necessità di monitorare l'utilizzo nella popolazione a rischio di ipotensione e iperkaliemia. I restanti rischi potenziali corrispondono a: danno epatico e neoplasie maligne per dapaglifozin ed empaglifozin; conseguenze cliniche da aumento di ematocrito per dapaglifozin e canaglifozin; ipoglicemia in assenza di insulina esogena e fotosensibilità limitati al principio attivo canaglifozin. Per questi ultimi rischi, le misure intraprese non hanno condotto a nessuna azione regolatoria.

Conclusioni. L'identificazione dei rischi potenziali e la definizione di appropriate misure per gestirli è fondamentale soprattutto nella primissima fase di commercializzazione di un farmaco in quanto permette di approfondire le conoscenze sul

medicinale aggiornando nel tempo il profilo di sicurezza e intraprendendo le adeguate misure regolatorie. Anche i dati provenienti dai Registri di monitoraggio AIFA permetteranno di confermare o meno i rischi nel tempo.

EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI ASSOCIATI A TRIPTANI ED ERGOTAMINICI: UNA REVISIONE SISTEMATICA DI STUDI OSSERVAZIONALI

Roberto Giuseppe (a), Raschi Emanuel (a), Piccinni Carlo (a), Conti Valentino (b), Vignatelli Luca (c), D'Alessandro Roberto (d), De Ponti Fabrizio (a), Poluzzi Elisabetta (a)
(a) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna
(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano
(c) Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna; Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna
(d) IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna

Introduzione. Sia i triptani che i derivati ergotaminici, a causa della loro attività vasocostrittiva, possono potenzialmente aumentare il rischio di eventi ischemici gravi. A causa della bassa incidenza di tali eventi avversi, i trial pre-registrativi hanno una potenza statistica insufficiente per rilevarli. Pertanto, gli studi osservazionali rappresentano una valida risorsa per indagare questa possibile associazione. È stata quindi effettuata una revisione sistematica degli studi osservazionali che hanno confrontato il rischio di eventi cardiovascolari (CV) gravi nei trattati con triptani o ergotaminici rispetto ai non trattati, all'interno dei pazienti emicranici.

Metodi. Utilizzando le basi di dati elettroniche MEDLINE ed EMBASE, sono stati ricercati gli studi di coorte o caso-controllo pubblicati entro il 1 dicembre 2013. Sono stati considerati per l'inclusione soltanto gli studi che hanno indagato il rischio di esiti CV negli esposti a triptani o ergotamine all'interno dei pazienti emicranici. La selezione degli studi, l'estrazione dati e la valutazione del rischio di bias sono stati condotti in cieco da due revisori. Per la sintesi quantitativa dei risultati, le stime di *odds ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati calcolati utilizzando un modello ad effetti casuali.

Risultati. Su un totale di 3.370 studi valutati, solo quattro hanno soddisfatto i criteri di inclusione (tre studi caso-controllo innestati ed uno retrospettivo di coorte). Circa il rischio di eventi ischemici gravi correlati all'intensità d'utilizzo, l'OR è risultato di 2,28 (IC 95% 1,18-4,41; I²=0%) per l'ergotamina (due studi) e di 0,86 (95% CI 0,52-1,43; I²=24,5%) per i triptani (tre studi). L'uso recente di ergotaminici non è risultato significativamente associato con nessuno degli esiti CV esaminati (un solo studio disponibile). Due studi hanno esaminato il rischio di ictus legato all'uso recente di triptani: il primo studio riportava un OR di 0,90 (0,64-1,26), mentre il secondo suggeriva un aumento del rischio di 2,51 (1,10-5,71). Data tale divergenza nei risultati, la sintesi quantitativa non è stata effettuata.

Conclusioni. Le evidenze raccolte suggeriscono che il consumo intenso di ergotaminici può associarsi ad un aumentato rischio di complicanze ischemiche gravi; per quanto riguarda i triptani gli studi sul rischio di ictus riportano, invece, risultati contrastanti. La scarsa disponibilità di studi osservazionali sui rischi CV da triptani ed ergotaminici nella pratica clinica probabilmente rispecchia le difficoltà metodologiche legate, in particolare, alla sporadicità di utilizzo degli antiemicranici, nonché al fatto che tra le cause di eventi CV i farmaci hanno un contributo molto limitato.

ADERENZA ALLA TERAPIA PER L'OSTEOPOROSI NELL'OSSERVATORIO ARNO

Rossini Maurizio (a), Rossi Elisa (b), De Rosa Marisa (b), Cinconze Elisa (b)

(a) *Unità Operativa Reumatologia, Dipartimento Medicina, Università deli Studi, Verona*

(b) *CINECA, Dipartimento Sanità, Bologna*

Introduzione. L'osteoporosi è una patologia sociale, principalmente correlata al processo di invecchiamento della popolazione destinata ad accentuarsi in futuro. La prevalenza che aumenta con l'età e l'elevato rischio di fratture derivante la rendono una priorità in politica sanitaria ed economica. Obiettivo dello studio è valutare l'aderenza alla terapia dei farmaci in Nota 79 più usati per via orale nella realtà clinica in una coorte di pazienti dell'Osservatorio ARNO, all'interno dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Metodi. A partire dai dati dell'Osservatorio ARNO - Cineca (<http://osservatorioarno.cineca.org>), è stata effettuata un'analisi su una coorte di pazienti nuovi al trattamento con almeno una prescrizione di farmaci per osteoporosi (Nota AIFA 79), in monoterapia e presenti nel database fino all'ultimo trimestre/periodo considerato, dal 2007 al 2009 seguita nei tre anni di *follow-up*. Il paziente è aderente, se trattato con dosaggio ≥ 292 unità posologiche, considerando una tolleranza del 20% sui 365 giorni dell'anno, ed è valutato a 1, 2 e 3 anni. Sono considerati fattori influenzanti l'aderenza sesso, età e tipologia di terapia.

Risultati. Da una coorte di 29.538 pazienti, i farmaci più utilizzati all'accrual risultano i bifosfonati, 90%: acido risedronico più prescritto in monoterapia, 28,5%; alendronato più usato sia in monoterapia che associato a vitamina D. L'aderenza, valutata nel complesso e per singola molecola, decresce dal primo (72%) al terzo anno (40%), è significativamente diversa in base al farmaco impiegato: migliore per bifosfonati, peggiore per stronzio ranelato ed è maggiore per i pazienti di età compresa tra 60 e 69 anni. I pazienti con associazione fissa hanno una probabilità di aderenza al trattamento maggiore del 68% rispetto a chi assume l'estemporanea ($p < 0,005$) - risultati simili per secondo e terzo anno ($p < 0,05$).

Conclusioni. Le analisi effettuate a partire dall'Osservatorio ARNO consentono di produrre una serie di dati e di elaborazioni relative ai pazienti con osteoporosi, in grado di descriverne con precisione le caratteristiche demografiche e i profili di trattamento e di valutarne l'aderenza terapeutica. La complessivamente modesta aderenza rappresenta un importante problema clinico e di politica sanitaria e richiede approfondimenti relativi alle motivazioni che vi stanno alla base. Infine l'approccio raccomandato di associare sempre vitamina D ai trattamenti specifici per l'osteoporosi sembra meglio garantito dalle combinazioni che dalle associazioni estemporanee.

UTILIZZO DELL'AUDIT CLINICO PER IL CONTROLLO DELL'APPROPRIATEZZA DEGLI INIBITORI DELLA TIROSIN-KINASI DI 2° GENERAZIONE IN PRIMA LINEA NELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA, ESPERIENZA IN AREA VASTA ROMAGNA

Salvucci Marzia (a), Lucchesi Alessandro (b), Tomassetti Simona (c), Giannini Barbara (d), Tonelli Michela (d), Zanchini Roberto (a), Valenti Anna Maria (d), Bagli Laura (b), Vertogen Bernadette (b), Grattini Alfredo (a), Zaccaria Alfonso (a)

(a) *Unità Operativa Ematologia, Azienda USL di Romagna, Ravenna*

(b) *Istituto Scientifico Romagnolo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS, Meldola, Forlì-Cesena*

(c) *Unità Operativa Ematologia, Azienda USL di Romagna, Rimini*

(d) *Centro Servizi, Laboratorio Unico Area Vasta Romagna, Azienda USL Romagna, Pievesestina, Forlì-Cesena*

Introduzione. In Area Vasta Romagna, il Gruppo Ematologia di Romagna attraverso l'Audit-Clinico, strumento per il miglioramento dell'assistenza e degli esiti, basato su una revisione sistematica e valutazione scientifica delle pratiche clinico-assistenziali, compie sistematicamente da 5 anni analisi del suo operato. La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è un'emopatia cronica a decorso letale, nei primi anni del 21° secolo l'introduzione della *targeted-therapy* basata sull'inibitore di Tirosin-Kinasi, Imatinib, ha rivoluzionato il decorso e la prognosi della malattia, passando da una mortalità del 10% a 1-2% a 10 anni. L'introduzione in prima linea di TKI di 2° generazione, Dasatinib e Nilotinib, ha messo a disposizione dei clinici nuove opzioni terapeutiche, con questo Audit-Clinico si vuol verificare l'appropriatezza nell'uso dei TKI-2° generazione in prima linea.

Metodi. È stato effettuato un Audit-Clinico di coorte, longitudinale, retrospettivo-prospettico prendendo in considerazione nel periodo 2007-2014 tutti i pazienti affetti da LMC in trattamento con TKI-2° gen. in prima linea. La fonte dei dati è la cartella clinica, sono state utilizzate Linee Guida internazionali, valutate attraverso il metodo GRADE, per l'individuazione di 3 criteri e rispettivi standard; tutti i pazienti in trattamento con TKI-2° gen., devono avere un corretto inquadramento di rischio, standard al 95%; tutti i pazienti in trattamento con TKI-2° gen. devono avere un rischio Alto o Intermedio, se di età >65 anni, esclusi i pazienti inseriti in studi clinici, standard 90%; tutti i pazienti in trattamento con TKI-2° gen. devono essere inseriti in AIFA, esclusi i pazienti inseriti in studi clinici, standard 95%.

Risultati. I pazienti in trattamento con TKI-2° gen. nel periodo considerato sono 28, dobbiamo escluderne 13 inseriti in protocolli clinici, dei rimanenti 15 abbiamo: undici in Nilotinib e quattro in Dasatinib, tutti inseriti in AIFA (100%), tutti con rischio Sokal calcolato (100%), 14 con rischio Alto/Intermedio età >65 anni (93%), uno rischio basso età <65 anni (7%). A tre mesi 4 pazienti non sono ancora valutabili, gli altri 11 pazienti, 1 con cario non valutabile e MR2, 8 in CCyR di cui 4 MR2 e 4 MR3, 1 MCyR e MR2 infine 1 *No Response*.

Conclusioni. L'Audit-Clinico è risultato ampiamente entro gli standard definiti, confermandosi strumento capace non soltanto di valutare l'assistenza prestata e gli esiti ottenuti, ma anche chiave di volta per migliorare la *clinical competence*, la comunicazione e la socializzazione delle informazioni. Inoltre ha stimolato ad approfondire aspetti clinici e farmacologici in corso di indagine con strumenti più idonei e appropriati i *clinical trial*.

SICUREZZA DEI PRODOTTI A BASE DI COLOSTRO BOVINO

Santuccio Carmela (a), Mazzanti Gabriela (b), Calapai Gioacchino (c), Colombo Maria Laura (d), Firenzuoli Fabio (e), Moro Paola Angela (f), Valeri Andrea (g), Zuccotti GianVincenzo (h), Bruno Bianca Maria (i), Dalfrà Stefania (j), Floridi Francesca (j), Scarpa Bruno (j), Da Cas Roberto (k), Menniti-Ippolito Francesca (k)

(a) *Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(b) *Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia Vittorio Erspamer, Università di Roma Sapienza, Roma*

(c) *Dipartimento Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Messina*

(d) *Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi, Torino*

(e) *Centro di Medicina Integrativa Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

(f) *Centro Antiveneni, Ospedale Niguarda, Milano*

(g) *Società Italiana di Medicina Omeopatica, Mirandola, Modena*

(h) *Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi, Milano*

(i) *Ufficio Valutazione e Autorizzazione, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(j) *Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, Ministero della Salute, Roma*

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

Introduzione. Possibili benefici clinici del colostro bovino sono stati oggetto di diversi studi, che non sono stati tuttavia in grado di confermarli, analogamente proposte di health claims negli integratori non sono stati sufficientemente provati e, di conseguenza non sono stati accettati dall'European Food Safety Authority (EFSA). Il colostro bovino è disponibile sul mercato come integratore, le informazioni disponibili sul web riguardo al suo possibile utilizzo non riportano la mancanza di riscontri conclusivi derivanti dagli studi rispetto ai potenziali benefici e non accennano alla possibilità di reazioni avverse in particolare in soggetti con allergia al latte vaccino. Sono riportati di seguito tre casi di sospette reazioni avverse osservate e segnalate in seguito all'assunzione di integratori a base di colostro bovino.

Metodi. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale che non siano medicinali, sono raccolte da un sistema di sorveglianza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Agenzia Italiana del Farmaco e rappresentanti di altre Istituzioni pubbliche. Le segnalazioni sono raccolte in un database centralizzato ed i casi gravi sono valutati in termini di causalità del prodotto assunto.

Risultati. Sono stati identificati tre casi di sospette reazioni avverse osservate e segnalate in seguito all'assunzione di integratori a base di colostro bovino: 1) donna di 24 anni che ha manifestato orticaria allergica lo stesso giorno dell'assunzione dell'integratore (a base di colostro bovino e morinda citrifolia) per una gastroenterite; 2) bambina di 2 anni con storia di asma allergica (proteine del latte) in trattamento con Montegen ha presentato iperemia del volto, vomito e prurito con ospedalizzazione, il motivo dell'assunzione non è stato riportato; 3) donna di 36 anni che ha presentato difficoltà respiratorie, costrizione al

giugulo, tosse (pericolo di vita) lo stesso giorno dell'assunzione dell'integratore per colite ed intolleranza alimentare. In quest'ultima scheda è riportato dal segnalatore "dubbio di allergia al latte".

Conclusioni. Un integratore alimentare può essere utilizzato direttamente dal paziente senza alcun controllo medico e proprio per questo il consumatore, per poter agire in piena autonomia e con la massima sicurezza, dovrebbe essere in possesso delle informazioni più complete possibili. In particolare, gli integratori contenenti "allergeni" come il colostro devono essere etichettati rispettando appieno quanto prevede la legislazione alimentare al riguardo; inoltre, i consumatori, soprattutto quelli allergici ad alimenti, devono leggere attentamente le etichette degli integratori (al pari degli altri alimenti) prima di usarli.

INTERAZIONI ERBE-FARMACI: UN RISCHIO SOTTOSTIMATO

Saullo Francesca (a), De Fina Mariarosanna (b)

(a) *Centro Regionale di Documentazione e Informazione sul Farmaco, Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

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

Introduzione. L'utilizzo dei prodotti vegetali come medicine alternative e/o complementari si è enormemente diffuso negli ultimi anni, e con esso la convinzione che tutto ciò che appartiene al mondo della natura possa essere privo di rischi per la salute. Al contrario, analogamente a quanto succede quando si associano farmaci diversi, anche l'associazione fitoterapico-farmaco, può dar luogo ad interazioni, sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico, in grado di modificare l'effetto farmacologico desiderato.

Metodi. A differenza dei farmaci, molte preparazioni fitoterapiche sono composte da numerosi costituenti, con principi attivi a struttura ed effetti poco noti, che aumentano la possibilità di eventuali interazioni e/o reazioni avverse. Alcune sostanze, presenti ad esempio nei prodotti dimagranti o negli integratori alimentari, possono alterare le funzioni gastriche ed intestinali con conseguente effetto sull'assorbimento dei farmaci (es. aloe vera; senna; guar), o provocare effetti adrenergici additivi con farmaci a base di efedrina, pseudo-efedrina o derivati ergotaminici (es. efedra; thè verde; guaranà). L'esempio più rappresentativo è sicuramente quello dell'Iperico (*hypericum perforatum* o Erba di San Giovanni), molto utilizzato negli ultimi anni per il trattamento della depressione di grado lieve o moderato. È potente induttore dell'isoenzima CYP 3A4, può ridurre le concentrazioni sieriche e l'emivita plasmatica dei farmaci suoi substrati (es. warfarin, fenobarbital, ciclosporina, ecc.), ha effetto inducente anche nei riguardi della glicoproteina-P, con conseguente riduzione dell'assorbimento dei suoi substrati (es. digossina), interagisce con antidepressivi inibitori del *re-uptake* serotoninergico, modifica il metabolismo di molti chemioterapici oncologici, tra cui imatinib, ed inoltre inibisce la produzione di SN38, metabolita attivo dell'irinotecano.

Risultati. Nella pratica clinica, le interazioni tra erbe e farmaci rivestono una rilevante importanza in quanto numerosi sono i pazienti sottoposti ai rischi dovuti alla contemporanea assunzione. Le interazioni tra fitoterapici e farmaci sono spesso sottostimate, raramente, infatti, il paziente associa un effetto tossico all'uso di questi preparati e risulta sempre più frequente l'utilizzo "fai da te", che sfugge al controllo medico. Inoltre, le informazioni disponibili sui potenziali effetti indesiderati delle erbe medicinali nella pratica clinica sono ancora limitate, pertanto, nonostante esistano in letteratura dati sui rischi potenziali, la formazione degli operatori sanitari riguardo il loro corretto uso e sicurezza è spesso carente.

Conclusioni. Un buon sistema di vigilanza rappresenta l'unico modo per incrementare la sicurezza e la salute dei pazienti. Interventi formativi/informativi, condivisi da team-sanitario e pazienti, rappresentano la migliore prevenzione creando le condizioni per migliorare lo stato di salute generale.

VALUTAZIONE DELLA SAFETY DEL RANELATO DI STRONZIO PRESSO UN CENTRO SPECIALISTICO

Scala Giovanni, Magro Valerio Massimo
Day Hospital Geriatria Ospedale S. Eugenio, ASL RMC, Roma

Introduzione. Il ranelato di stronzio è costituito da due atomi di stronzio salificati con un carrier farmacologicamente neutro (acido ranelico). Studi quali il SOTI e il TROPOS hanno dimostrato come esso possa riequilibrare il rimodellamento osseo a favore della neoformazione attraverso una duplice azione (DABA). Studi *post-marketing* ne hanno però evidenziato i possibili eventi avversi, con un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (già noto) e di eventi cardiaci anche severi.

Metodi. Nel nostro centro impegnato in una opera di prevenzione e cura della osteoporosi abbiamo avviato una analisi retrospettiva delle prescrizioni di ranelato, dalla emissione dell'*advice* da parte di EMA ed AIFA (maggio 2013) ad agosto 2014.

Risultati. Nel periodo considerato sono state eseguite 36 prescrizioni di farmaco, di cui il 75% erano prosecuzioni di cura, mentre il restante 25% prime prescrizioni, tutte per soggetti di sesso femminile (età 67+/-4 anni), con osteoporosi postmenopausale di grado moderato-severo (T-score - 3,5+/-0,2). Per tutti i pazienti è stata esclusa la presenza (anche pregressa) di patologia trombotica venosa e arteriosa, nonché fattori di rischio concomitanti (diatesi trombofilica e allettamento); di malattie cerebro-/cardiovascolari; ipertensione mal controllata, angina. Tutti i pazienti sono stati poi seguiti nel tempo e nessuno ha sviluppato eventi avversi al *follow-up*.

Conclusioni. Per ridurre al minimo i rischi la prescrizione del ranelato viene fatta sulla base della valutazione globale dei rischi del singolo paziente. L'adozione di stretti protocolli (linee guida per l'osteoporosi SIR-SIOMMMS e cardiovascolari ESC), la valutazione del paziente ed il *follow-up* successivo hanno permesso di operare un'attenta selezione dei pazienti in cui il costo/beneficio del ranelato fosse positivo (e quindi potessero beneficiare del trattamento). Nell'attesa della nuova nota 79 l'assenza finora di schede di segnalazione inviate al servizio di Farmacovigilanza testimonia la bontà dell'operato fin qui condotto, volto ad assicurare una terapia efficace ma anche la *safety*, in linea con le indicazioni, le controindicazioni e le avvertenze all'uso della molecola.

CONSUMI DI ANTIBIOTICI IN AZIENDE UMBRE DI BOVINE DA LATTE NEL BIENNIO 2012-2013

Scoppetta Fausto, Cenci Telemaco, Valiani Andrea, Maresca Carmen, Capuccella Marinella

Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Centro Regionale di Farmacovigilanza Veterinaria, Perugia

Introduzione. Un uso razionale degli antibiotici in zootecnia è necessario per evitare residui nell'alimento umano e la selezione di batteri resistenti. Nella bovina da latte l'utilizzo maggiore di antimicrobici riguarda la mastite, ma infezioni di altri apparati necessitano spesso di trattamenti. Nel 2013 l'European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) ha pubblicato un rapporto sulla vendita di antibiotici veterinari, evidenziando una carenza di dati sul reale consumo e ribadendo la necessità di una unità di misura univoca per monitorare e confrontare i consumi. Recentemente è emersa l'importanza, anche in medicina veterinaria, della *Defined Daily Dose* (DDD). Per monitorare la gestione e il consumo di antibiotici in allevamenti da latte è stato condotto uno studio descrittivo su aziende rappresentative della Regione Umbria (2012-2013).

Metodi. Sono state selezionate 30 aziende mediante randomizzazione semplice. Le prescrizioni veterinarie, nel biennio 2012-2013 per il calcolo dei milligrammi principio attivo/n. bovine in produzione, delle DDD prescritte e della loro densità d'uso, sono state ottenute dai veterinari delle USL. Inoltre, agli allevatori è stato somministrato *in situ* un questionario per valutare la gestione del farmaco.

Risultati. Nel 2013 emerge una riduzione del consumo di ampicillina (-61%), ceftiofur (-52%), dicloxacillina (-66%), ossitettraciclina (-54%), marbofloxacina (-53%), enrofloxacin (-35%), kanamicina (-67%), spiramicina (-71%) e un aumento di rifaximina (+96%), cefoperazone (+44%), gamitromicina (+100%), gentamicina (+350%) e aminosidina (+578%) rispetto al 2012. Nel biennio 6.788 DDD di antibiotici sono state prescritte (3.642 nel 2012 e 3.146 nel 2013), 13% in meno nel 2013, e maggiormente: β -lattamici (2.852 DDD penicilline e 971 DDD cefalosporine di I, III e IV generazione) e aminoglicosidi (1.349 DDD). È emerso il consumo di antibiotici di importanza critica (cefalosporine III generazione (302 DDD), IV generazione (32 DDD), macrolidi (662 DDD) e chinolonici (513 DDD) che andrebbe ridotto in funzione del rilievo in terapia umana. In riferimento alla densità d'uso sono state somministrate 178 DDD/bovina nel 2012 e 140 DDD/bovina nel 2013 di antibiotico. L'analisi delle risposte date evidenza che, parallelamente a una gestione del farmaco generalmente corretta, nel 60% delle aziende vengono utilizzate "rimanenze" di farmaci e scelti antibiotici senza richiedere l'esecuzione dell'antibiogramma.

Conclusioni. La gestione del farmaco nella bovina da latte in Umbria è corretta ma risultano necessari interventi per una maggior sensibilizzazione nella scelta delle terapie, nell'uso degli antibiogrammi e delle rimanenze di farmaci. È auspicabile un incremento di studi di farmacoutilizzazione in veterinaria per poter realmente inquadrare il consumo di antibiotici e relazionarlo alle problematiche di presenza di residui e antibioticoresistenza.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE DI AMBISOME NELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Spagnolo Margherita (a), Manganelli Conforti Franca (b), Bianco Giuseppe (b), Iacono Anna (b), Bersia Maria Elisa (b), Torquati Giancarlo (b), Mongelli Antonella (a) Corsetti Tiziana (b)

(a) *Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università di Roma Sapienza, Roma*

(b) *Farmacia, IRCCS-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Introduzione. L'amfotericina B è il farmaco elettivo per la terapia delle infezioni sistemiche fungine. La formulazione liposomiale (Ambisome®) è meno tossica ma più costosa rispetto a quella lipidica, tuttavia la gestione centralizzata dei farmaci ad alto costo ha consentito di razionalizzare la spesa farmaceutica, nonché di ottimizzare la gestione ed il monitoraggio dei trattamenti. Nel seguente studio sono state analizzate le prescrizioni di Ambisome® nel periodo gennaio-luglio 2014 per i pazienti ricoverati presso le Unità di Terapia Intensiva (Terapia Intensiva Cardiologica, Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento d'emergenza e accettazione, Rianimazione) allo scopo di valutarne l'appropriatezza prescrittiva relativamente all'agente patogeno ed alla posologia pediatrica.

Metodi. Dal registro Terapie antimicrobiche centralizzate è stato possibile risalire ai pazienti in terapia con Ambisome® nel periodo indicato, ed alla dose di farmaco allestita. Il monitoraggio del corretto utilizzo della terapia antifungina è stato effettuato attraverso l'analisi delle cartelle cliniche e dei referti microbiologici, presenti sul sistema informatizzato OBG clinico.

Risultati. Dall'analisi dei dati è risultato che Ambisome® è stato prescritto per il trattamento di infezioni causate da patogeni verso cui mostra attività farmacologica. Le infezioni più frequenti risultano quelle causate dal genere *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) e dal genere *Aspergillus*. La posologia è risultata più bassa rispetto alla dose giornaliera raccomandata nel 21% dei casi. Di questi tuttavia, una parte è rappresentata da neonati con estrema immaturità, per i quali i dati relativi alla dose/kg non sono significativi nella valutazione dell'appropriatezza della posologia, in quanto il peso del paziente è variato in maniera considerevole durante il periodo preso in esame. La durata media della terapia è risultata pari a 15 giorni. Il 22% dei pazienti era stato sottoposto ad un trapianto.

Conclusioni. Dallo studio si evince che non tutti i medici ricorrono alle richieste motivate di terapia antimicrobica centralizzata e che, quando queste vengono utilizzate, spesso se ne fa un uso errato. Inoltre non sempre viene impiegato il dosaggio riportato sulle schede informative presenti sul portale informatico. Al fine di permettere un controllo prescrittivo più accurato e rapido da parte del farmacista, è stato ideato un modulo di richiesta motivata di terapia antimicotica. Sarebbe buona norma che tale richiesta fosse utilizzata su più larga scala ed in modo ragionevole, al fine da un lato di minimizzare i possibili errori prescrittivi da parte del medico, dall'altro di razionalizzare la spesa farmaceutica in relazione allo specifico caso clinico.

STUDIO PRO-CHANGE: STUDIO DI COORTE SUL PROFILO BENEFICIO-RISCHIO DELLA PROFILASSI CON ANTICOAGULANTI IN CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

Spila Alegiani Stefania (a), D'Amore Carmen (a), Traversa Giuseppe (a), Conti Carla (b), Ghera Stefano (c), Pallotta Francesco (d), D'Apolito Rocco (b), D'Averia Lucrezia (e), Graci Calogero (d), Sgrambiglia Rossella (c), Venosa Michele (e), Romanini Emilio (e)

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

(b) *Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma*

(c) *Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, Roma*

(d) *Ospedale San Camillo Forlanini, Roma*

(e) *Casa di Cura San Feliciano, Roma*

Introduzione. Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicazione potenzialmente grave in chirurgia ortopedica maggiore. L'efficacia degli Anticoagulanti (AO) nella profilassi degli eventi tromboembolici in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio è nota. Recentemente sono stati autorizzati nuovi AO i quali hanno mostrato un profilo beneficio rischio simile al trattamento tradizionale. Tuttavia sono limitate le informazioni sul profilo beneficio-rischio della profilassi nei pazienti i cui fattori di rischio rappresentano un criterio di esclusione nelle sperimentazioni cliniche. Non si sa inoltre come si modifica il rischio di eventi clinici Tromboembolici (TE) ed Emorragici (EM) in relazione ai principali fattori prognostici individuali. L'obiettivo dello studio è misurare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con AO sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio; confrontare il profilo beneficio-rischio degli AO nuovi e tradizionali.

Metodi. Studio osservazionale di coorte multicentrico su pazienti con età ≥ 18 anni che eseguono interventi di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio in 4 strutture pubbliche o accreditate di Roma nel periodo novembre 2013-gennaio 2015. Le informazioni sulle caratteristiche dei pazienti, sulle procedure e sugli esiti sono state raccolte attraverso una scheda cartacea e inseriti su una piattaforma web dedicata. Gli esiti in studio sono rappresentati da eventi TE ed EM, clinicamente rilevanti, che si sono verificati durante il ricovero, a 30 e 90 giorni dall'intervento.

Risultati. Nel periodo 24/11/2013-01/10/2014 sono stati inclusi nello studio 428 pazienti che hanno eseguito un intervento di chirurgia protesica dell'anca (58%) e del ginocchio (42%), sia in elezione che in urgenza. L'età mediana dei pazienti è 71 anni (69 anni nelle protesi d'anca e 75 anni in quelle del ginocchio) e il 67% sono donne. Il 37% dei pazienti ha riportato di essere fumatore o ex fumatore; le malattie concomitanti più frequenti sono state l'ipertensione non controllata (11%) e il diabete (13%); il 47% dei pazienti ha riferito un intervento di chirurgia ortopedica precedente. La quasi totalità dei pazienti in studio (92%) ha ricevuto la profilassi con enoxaparina. Gli eventi sono stati

accertati in 428 pazienti fino alla data di dimissione (durata di degenza media 7 giorni), in 268 nel *follow-up* a 30 giorni e in 197 nel *follow-up* a 90 giorni. Durante il ricovero sono stati osservati 38 eventi EM (8,9%); al *follow-up* a 30 giorni 9 eventi EM (3,4%) e al *follow-up* a 90 giorni 3 eventi EM (1,5%), per un totale di 50 eventi. Nei 90 giorni successivi l'intervento sono stati osservati 2 eventi TE.

Conclusioni. La maggior parte degli eventi EM si è osservata durante il ricovero. Lo studio è ancora in corso, si prevede nei prossimi mesi di aumentare la numerosità della popolazione e di concludere i *follow-up*. Ciò permetterà di avere dati più consistenti su eventi che richiedono tempi di insorgenza superiori a 7 giorni (es. eventi TE) e confrontare gli AO nuovi e tradizionali.

QUALE È STATO L'IMPATTO DEI SAFETY WARNINGS SULL'USO DEGLI ANTIPSIKOTICI IN PAZIENTI ANZIANI CON DEMENZA IN ITALIA E NEL REGNO UNITO? UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU BANCHE DATI

Sultana Janet (a), Fontana Andrea (b), Giorganni Francesco (a), Pasqua Alessandro (c), Cricelli Claudio (c), Sturkenboom Miriam (d,e), Caputi Achille Patrizio (a), Trifirò Gianluca (a,d)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina

(b) Sezione di Biostatistica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

(c) Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

(d) Dipartimento di Informatica Clinica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda

(e) Dipartimento Epidemiologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda

Introduzione. Negli ultimi anni sono stati lanciati numerosi warning sulla sicurezza degli Antipsicotici (AP) in pazienti con demenza da parte di varie agenzie regolatorie nazionali ed internazionali, quali *European Medicines Agency* (EMA), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA, Regno Unito). L'obiettivo di questo studio di popolazione è stato quello di valutare gli effetti di questi safety warning sull'uso degli antipsicotici in Italia e nel Regno Unito.

Metodi. *The Health Improvement Network* (THIN, Regno Unito) e *Health Search* (HSD, Italia) sono le banche dati di medicina generale che sono state usate per misurare la prevalenza d'uso trimestrale degli AP, sia complessivamente che per singola classe (AP convenzionali ed atipici) e specificamente per gli antipsicotici più frequentemente prescritti (olanzapina, quetiapina, risperidone e aloperidolo), in persone <65 anni e >65 anni, affette o meno da demenza, negli anni 2000-2012. I cambiamenti nel *trend* temporale della prevalenza d'uso degli AP in pazienti >65 anni con demenza in relazione ai *safety warning* sono stati valutati tramite *interrupted time series analysis*.

Risultati. La prevalenza annuale di utilizzo di AP è aumentata significativamente dal 2000 al 2012, sia nel Regno Unito che in Italia nei pazienti >65 anni. L'uso di olanzapina e risperidone negli anziani con demenza si era ridotto notevolmente dopo i *warning* iniziali, in entrambi paesi. Negli ultimi anni dello studio però, la prevalenza d'uso di AP in Italia è continuata ad aumentare mentre nel Regno Unito questa non aumentava più. L'impatto dei *safety warning* sulla prevalenza d'uso di antipsicotici in pazienti con demenza non sembrava essere consistente. L'effetto di questi *safety warning* era molto più evidente in pazienti con demenza rispetto ad altri pazienti. Questo suggerisce che i *warning* hanno raggiunto la popolazione d'interesse.

Conclusioni. I *safety warning* non hanno sempre avuto un effetto consistente nel cambiare i *pattern* prescrittivi degli AP nei pazienti con demenza né in Italia né nel Regno Unito. In contrasto a quanto osservato in UK, l'uso degli AP negli anziani con demenza in Italia è tuttora molto diffuso ed in crescita, nonostante i *safety warning* diramati dalle agenzie.

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DEL POLIMORFISMO DI ENOS *VARIABLE NUMBER TANDEM REPEATS* IN PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA IN FASE AVANZATA TRATTATI CON SORAFENIB

Tenti Elena, Casadei Gardini Andrea, Marisi Federica
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola, Forlì-Cesena

Introduzione. Nel carcinoma epatocellulare avanzato l'unico trattamento affidabile per aumentare la sopravvivenza dei pazienti (7,9-10,7 mesi) è quello con sorafenib, un multi-inibitore della tirosina chinasi, approvato nel 2006 dall'FDA come trattamento di prima linea. Le cellule tumorali si adattano al microambiente ipossico attraverso l'attivazione di numerose molecole, tra cui *Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Il sorafenib, bloccando il VEGFR-2, induce un blocco di eNOS con conseguente diminuzione della produzione di ossido nitrico. Lo studio è stato condotto per verificare se la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale (OS) sono influenzati da particolari polimorfismi di eNOS.

Metodi. È stato analizzato il polimorfismo genetico di eNOS VNTR (*Variable Number Tandem Repeats*) ed è stato condotto uno studio retrospettivo *no profit* su pazienti con una diagnosi di carcinoma epatocellulare avanzato. L'analisi ha incluso: estrazione di DNA genomico da sangue periferico; la valutazione della concentrazione del DNA estratto; l'amplificazione delle regioni di interesse mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR); la verifica dell'amplificazione su gel di agarosio; purificazione della PCR amplificata; sequenza di reazione; purificazione dei prodotti della sequenza, denaturato e caricato sul sequencer; analisi dei risultati.

Risultati. Per quanto riguarda eNOS VNTR è stato notato che i portatori dell'allele b sia in omozigosi (4bb) che in eterozigosi (4ab) sono associati ad una OS migliore. La variante 4aa è associata ad una mediana di OS di 5,7 mesi, la variante 4ab di 13,9 mesi mentre la variante 4bb è associata ad una sopravvivenza mediana di 23,6 mesi ($p=0,016$).

Conclusioni. Il polimorfismo di eNOS VNTR ha dimostrato di essere prognostico nei pazienti con epatocarcinoma avanzato trattati con sorafenib.

AUDIT E MONITORAGGIO DI UTILIZZO DEI BIOSIMILARI PRESSO L'AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI

Tibaldo Chiara (a), Brunori Giuliano (b), Valente Fabrizio (b), Tognoli Claudio (b), Venturelli Chiara (b), Di Spazio Lorenzo (a), Bolego Sonia (a), Fonzi Elisabetta (a), Boni Margherita (a), Laner Bruno (a), Spanti Demetrio (c), Lorenzin Giuseppe (c), Vivaldi Paolo (d), Galligioni Enzo (e), Campomori Annalisa (a)

(a) *Unità Operativa Farmacia, Ospedale, Trento*

(b) *Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, APSS, Ospedale, Trento*

(c) *Servizio Controllo di Gestione, APSS, Trento*

(d) *Struttura Semplice Ematologia, APSS, Ospedale, Trento*

(e) *Struttura Complessa Oncologia, APSS, Ospedale, Trento*

Obiettivi. Migliorare l'implementazione nella pratica clinica dei farmaci biosimilari e valutarne, attraverso sistemi di monitoraggio, l'impatto.

Introduzione. La scadenza brevettuale di numerosi farmaci biotecnologici, con la conseguente immissione in commercio dei biosimilari, si traduce in un risparmio economico garantendo uguale efficacia e sicurezza nel trattamento dei pazienti. Già dall'autorizzazione del primo biosimilare, la Commissione Terapeutica Aziendale dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) ha coinvolto i clinici al fine di spostare la prescrizione verso le specialità a più basso prezzo ottenuto in sede di gara raccogliendo i dati clinici dei pazienti.

Metodi. Per stimolare la prescrizione di epoetina e filgrastim biosimilare sono stati condotti audit con i clinici, è stato inserito come obiettivo in scheda di *budget* l'aumento del loro utilizzo per le Unità Operative di nefrologia, medicina, oncologia ed è stato predisposto un *report* per poter valutare trimestralmente l'andamento delle prescrizioni sulla base delle DDD utilizzate. L'obiettivo riguardava non solo i farmaci utilizzati in ospedale ma anche l'indotto sul territorio.

Risultati. Il rapporto DDD biosimilare/DDD totali di epoetine in emodialisi per tutta l'APSS nel 2013 è risultato pari a 0,52. Presso la dialisi dell'ospedale di Trento vengono impiegati totalmente i biosimilari. Per i pazienti dimessi dagli ospedali di Trento e Rovereto, la prescrizione di biosimilare è minima (rapporto: 0,21) poiché vengono privilegiate le epoetine che richiedono un numero di somministrazioni settimanali inferiore. Il rapporto fra le DDD biosimilare/DDD dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie per gli ospedali dell'APSS è pari a 0,50 (+100% rispetto al 2012). Più del 75% di questa categoria di farmaci è usata a domicilio e dispensata tramite la distribuzione diretta privilegiando pegfilgrastim che prevede un'unica somministrazione per ciclo (rapporto: 0,42).

Conclusioni. Il risparmio nel biennio 2012-2013 è risultato pari a 290.000 euro per l'epoetina e 250.000 euro per il filgrastim per un totale di 540.000 euro solo per l'utilizzo di questi due biosimilari. Alla luce della scadenza di brevetto di numerosi farmaci biotecnologici prevista tra il 2015 e il 2020, l'impiego di farmaci a più basso costo consentirà di liberare risorse da destinare ad altri scopi terapeutici.

CONSUMO DI FARMACI IN GRAVIDANZA. UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL NELLA REGIONE LAZIO

Ventura Martina (a), Kirchmayer Ursula (a), Donati Serena (b), Maraschini Alice (b), Marani Alessandra (c), Buoncristiano Marta (b), Senatore Sabrina (b), Davoli Marina (a)
(a) Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma
(b) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(c) Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Roma Sapienza, Roma

Introduzione. Nonostante il potenziale rischio teratogeno, la complessa valutazione del profilo beneficio/sicurezza e la difficile comunicazione del rischio, in Italia gli studi *population based* sul consumo di farmaci in gravidanza sono pochi e non recenti. L'obiettivo dello studio è analizzare il consumo di farmaci delle donne in gravidanza nel Lazio con un focus sui farmaci inappropriati e a rischio teratogeno.

Metodi. Dai certificati di assistenza al parto sono stati reclutati i parti delle donne in età 18-45 anni e residenti nel Lazio nel periodo 2008-2012; sono state *linkate* le prescrizioni farmaceutiche nel trimestre pre-concezionale e in gravidanza. Le informazioni socio-demografiche e cliniche sono state raccolte dal Sistema Informativo Ospedaliero.

Risultati. Sono stati selezionati 212.703 parti, relativi a 189.923 donne. L'età della madre era nel 47% dei parti superiore a 35 anni, la cittadinanza prevalentemente italiana (90%) e lo stato civile nel 67% era "coniugata". Il 93% delle gravidanze risultava a termine, e più della metà dei parti costituiva la prima nascita per la donna (55%). In gravidanza le donne hanno ricevuto in media 5,6 prescrizioni farmaceutiche. Escludendo vitamine, minerali e ferro, nel 78% delle gravidanze è stato prescritto almeno un farmaco, in analogia con un'indagine campionaria italiana del 1999 e con altri Paesi europei. I farmaci più prescritti appartengono ai gruppi sangue e organi emopoietici (44%) e antimicrobici generali ad uso sistemico (19%). I singoli principi attivi più prescritti sono i derivati del pregnene (22% delle gravidanze) e i glucocorticoidi orali (6%). L'utilizzo di farmaci potenzialmente inappropriati o a rischio teratogeno risulta complessivamente basso: nel 5,2% e nello 0,6% delle gravidanze rispettivamente. Tra quelli considerati a rischio teratogeno, i più utilizzati sono gli ACE-Inibitori/Sartani. Delle 1.622 donne che assumevano questi antipertensivi durante l'anno precedente la gravidanza, il 74% li ha sostituiti con un altro principio attivo non controindicato in gravidanza. 612 donne, che non li avevano mai assunti prima, hanno invece ricevuto una prima prescrizione in gravidanza. Tra le prescrizioni inappropriate permane il ricorso al progesterone per il trattamento della minaccia d'aborto, nonostante l'assenza di prove d'efficacia a sostegno.

Conclusioni. Il consumo di farmaci inappropriati o a rischio teratogeno nel Lazio, a fronte di un consistente numero complessivo di prescrizioni, risulta limitato ma, benché il rischio sia riconosciuto, non del tutto assente. Per analizzare criticamente i risultati e definire modelli operativi di aggiornamento professionale, sono in corso degli incontri con un gruppo di ginecologi, medici di medicina generale e farmacologi.

INDICE DEGLI AUTORI

Acampa Nancy	69	Bianchi Carmela	16
Agabiti Nera	11; 13; 26	Bianchi Stefano	17
Alberani Maurizio	3	Bianco Giuseppe	85; 130
Alecci Umberto	49; 111	Bianconi Lina	53; 63
Alibrandi Angela	51	Bini Giacomo	21
Amari Anna	99	Blandizzi Corrado	21; 87
Ambrosini Spinella Fabio	4; 5	Bolego Sonia	91; 99; 135
Amendolagine Sabrina	19	Bonaso Luca	99
Angelelli Mariacristina	6	Bonfiglio Concetta	111
Angelini Francesca	89	Boni Margherita	135
Annetta Antonino	7	Boriani Giuseppe	113
Antonacci Stefania	6	Borino Antonio	18
Antonioli Luca	87	Borino Carmela Rosa	18
Arcoraci Vincenzo	20; 49; 51	Braglia Mirto	93
Ariano Carmelina	40; 41; 42	Brambilla Antonio	104
Ariola Koci	72	Branz Fabio	91; 99
Ariola Koci	113	Brocca Mariana	71
Arzenton Elena	8; 69	Brocca Teresa	95; 102
Auber Alessia	8	Brolese Alberto	44
Azara Luana	9; 60	Bruno Bianca Maria	81; 125
Bacis Giuseppe	62	Brunori Giuliano	24; 99; 135
Baggiore Cristiana	95	Buccellato Elena	14; 32; 83
Bagli Laura	123	Buoncrisiano Marta	136
Bagnoli Luciano	95	Buongiorno Silvia	19
Baldelli Ilaria	119	Busani Corrado	53; 55; 56; 63; 93
Baldi Cesare	41	Butera Raffaella	46
Barbato Ilaria	10	Caccamo Gaia	20
Barberini Cinzia	53; 63	Cacciola Irene	20
Barchetti Vincenzo	37	Calapai Gioacchino	81; 125
Bargagli Anna Maria	11	Caldirola Emanuela	110
Bassi Elena	63	Campomori Annalisa	24; 44; 91; 99; 135
Bassi Maria Beatrice	63	Cananzi Pasquale	92
Bellante Luigi	12	Cannata Angelo	51
Belleudi Valeria	11; 13; 26	Cantatrione Salvatore	40; 42
Benetti Matteo	99	Capogrosso-Sansone Alice	21; 87
Beneventi Elisa	93	Capuano Annalisa	47; 51; 69; 117
Benvenuti Daniele	87	Capuccella Marinella	79; 129
Bersia Maria Elisa	85; 130	Caputi Achille Patrizio	20; 49; 97; 111; 133
Berti Alessandra	31	Carchietti Elio	27; 28
Bettarini Francesco	74	Carillo Gianna	23
Biagi Chiara	14; 32; 83	Carletti Rossella	80; 107
Bianchi Angela	16		

Carli Elena.....	24	D'Amore Carmen.....	131
Carlini Luigia Giuseppa	60	D'Apolito Rocco.....	131
Carrara Milena	65	D'Averia Lucrezia	131
Casadei Gardini Andrea	134	Da Cas Roberto	81; 125
Cascini Silvia	13; 26	Dachena Ornella.....	9; 36; 60
Caserta Ada.....	84	Dal Lago Tiziana.....	99
Cataudella Salvatore.....	103	Dalfrà Stefania	81; 125
Cavazzana Andrea.....	103	Dallape Paola	91
Cecchi Adriana.....	27; 28	Dallari Walter	77; 78
Cenci Telemaco.....	129	Damiani Tiberio	37
Ceravolo Francesco.....	74	Davoli Daniela	53; 63
Cerzani Michela	115	Davoli Marina.....	11; 13; 26; 136
Chesi Giuseppe.....	93	De Angelis Antonella.....	75; 76; 95
Chiamulera Cristiano	8	De Biase Giuseppe Andrea	74
Chiari Corrado.....	53; 63	De Fina Mariarosanna.....	33; 34; 35; 127
Chielli Angela	6	De Francesco Emanuela.....	33; 34; 35
Ciampoli Rocco.....	29	De Guglielmo Serena	61
Cicalese Maria Consuelo	119	De Maddi Gian Marco	39
Ciconetti Andrea.....	7	De Matthaëis Maria Caterina	31
Ciliberto Paolo	49	De Ponti Fabrizio.....	72; 113; 121
Cinconze Elisa.....	30; 122	de Pretis Giovanni.....	44
Clementi Emilio	105; 106	De Rosa Marisa.....	30; 122
Cocci Alfredo.....	71; 101	De Vecchis Renato	40; 41; 42
Colais Paola.....	11	Deales Piero	37
Colombo Maria Laura.....	81; 125	Del Pizzo Vincenzo.....	10
Conti Carla	131	Delfino Marcello.....	80; 107
Conti Michele	31	Dellantonio Mauro	91
Conti Valentino .. 14; 32; 70; 71; 94; 101; 121		Denti Paola.....	68
Convertino Irma	21	Dettori Annalisa	43; 79
Corona Tiberio	87	Di Biase Giuseppina	41
Corsetti Tiziana.....	85; 130	Di Cello Serena	74
Corti Nearco	93	Di Lello Daniela.....	53
Corvalli Giulia	72	Di Martino Mirko.....	13; 26
Cosentino Roberto.....	33; 34; 35	Di Pedè Sara.....	55; 56
Costi Dorella	63	Di Spazio Lorenzo	44; 135
Cottone Silvia	21	Diana Preziosa	17
Covezzoli Anna	14	Donati Monia.....	14; 69; 83
Cricelli Claudio	47; 133	Donati Serena.....	136
Cristofano Michele	87	Eleftheriou Georgios	46; 65
Crosato Stefano	53	Engelkes Marjolein.....	47
Cucinotta Domenico	111	Esposito Stefania.....	33; 34; 35
Cuconato Virginia	119	Fabiani Michela.....	53; 63
Curinga Carmela	56	Faggiano Maria	19; 67
Cutroneo Paola.....	20; 92; 111	Fantini Laura.....	4; 5
D'Alessandro Roberto.....	121	Fantuzzi Roberto.....	93
		Farina Maria Luisa	46; 62; 65

Fasano Vincenzo	61	Giannini Barbara.....	123
Fava Giuseppina.....	111	Giaquinto Carlo.....	47
Felici Andrea.....	43	Giardina Claudia	20
Felici Sara	21	Gigliobianco Andrea.....	53; 63
Ferrajolo Carmen.....	47; 51; 117	Giordano Marialuisa	18
Ferrara Rosarita.....	49; 51	Giorganni Francesco	133
Ferrari Emanuele.....	68	Giorgi Rossi Paolo.....	56
Ferrari Onorato.....	93	Giorgianni Francesco	97
Ferretti Alessandra.....	53; 55; 56; 63	Giovine Nicoletta.....	67
Ferretti Tiziano.....	53; 63	Gobetti Lorenzo	99
Fichera Marco	44	Godman Brian.....	113
Filippi Matteo.....	87	Gori Luigi	59
Filomia Roberto	20	Graci Calogero	131
Fiore Mariana.....	67	Grattini Alfredo.....	123
Fiori Anna Maria.....	58	Gruppo di lavoro dei MMG Siciliani	49
Fiori Giorgio	37	Gualandi Lucia	31
Firenzuoli Fabio	59; 81; 125	Iacono Anna.....	85; 130
Floridi Francesca	81; 125	Ientile Valentina.....	49; 97; 111
Fois Fabiana	36	Irpino Antonio.....	117
Fois Maria Paola	9; 36; 60	Italiano Domenico.....	51
Fontana Andrea.....	97; 133	Kirchmayer Ursula.....	13; 26; 136
Fonzi Elisabetta.....	24; 44; 91; 99; 135	La Bella Gaetana.....	39
Formica Ranieri.....	117	Lamesta Chiara	67
Formoso Giulio	26	Laner Bruno	135
Fornai Matteo.....	87	Langella Roberto.....	58
Franza Francesco.....	61	Lanzafame Paolo	91
Fruganti Gabriele	79	Lattarulo Michele	19; 67
Fumagalli Guido.....	8	Lavezzini Enrica	68
Fusco Carlo	53; 63	Lella Giuseppe	84
Fusco Danilo	13	Lenti Maria Carmela	69
Gadaleta Arianna.....	89	Leone Roberto.....	8; 69
Gagliano Maria Grazia.....	58	Leoni Olivia.....	70; 71; 94; 101; 110
Gaino Marina	91	Liberati Luana.....	37
Galligioni Enzo	135	Linguiti Claudio	97
Gallo Giuseppe.....	37	Lo Giudice Ivan	111
Gallo Maria Linda.....	63	Lodato Francesca.....	72
Gallo Mariapina.....	46; 62; 65	Loiacono Idalba	59
Gambarelli Lino	93	Lombardo Flavia	117
Gandolfi Alberto	53; 56; 63	Loredano Giorni.....	59
Gangale Marcello	53	Lorenzi Federica.....	46; 65
Garzone Maria Laura	89	Lorenzin Giuseppe	135
Gaspari Marcello.....	37	Lucchesi Alessandro	123
Geat Edoardo.....	44; 91	Maccari Sergio.....	77; 78
Ghera Stefano.....	131	Macri Rosamaria	20
Giacomo Veronese.....	113	Maddalena Beniamino	37
Giandalia Annalisa.....	111	Maggioni Aldo Pietro	30

Magistro Lucrezia	71; 116
Magnanelli Sveva	43
Magro Valerio Massimo.....	73; 128
Malara Alba.....	74
Malatesta Maria Giovanna	21
Malaventura Cristina	80
Manari Antonio	77
Manco Anna Cristina	99
Mancuso Pamela	56
Mandò Tacconi Francesco	75; 76; 95
Manganelli Conforti Franca	85; 130
Manicardi Valeria.....	55
Mantarro Stefania.....	21; 87
Marani Alessandra	136
Marani Luigina.....	37
Maraschini Alice	136
Marchesini Giulio.....	113
Marconi Bettina.....	68; 77; 78
Marconi Piera.....	77; 78
Marconi Piera Maria	63
Maresca Carmen.....	43; 79; 129
Marino Alessandra.....	21
Marisi Federica.....	134
Marra Anna	80; 107
Mastandrea Ermanno	84
Mattioli Tiziana.....	5
Mayer Flavia	11
Mazzanti Gabriela	81; 125
Mediati Rocco Domenico.....	59
Melis Mauro	14; 32; 83
Menniti-Ippolito Francesca	81; 125
Mensurati Marzia	109
Milia Laura.....	36; 60
Mingolla Grazia	84
Minore Claudia.....	92
Miori Gianni	24
Miselli Mauro.....	53; 55; 56; 63
Moltrer Franco	24; 44
Mon Elisabetta	24
Monaco Giuseppe.....	71
Mongelli Antonella.....	85; 130
Montagnani Sabrina	21; 87
Montanari Rita	93
Montanaro Nicola.....	14
Montinaro Patrizia.....	12
Monzani Fabio	21
Moro Paola Angela.....	81; 125
Motola Domenico	14; 32; 69; 83; 107
Muciaccia Valentina Lucia	89
Mugelli Alessandro	95
Muti Giuliana	116
Muzzini Maria Luisa.....	77; 78
Nalon Elena.....	72
Napoli Chiara	72
Naturale Maria Diana.....	33; 34; 35
Nobili Alessandro	99
Noccioli Valentina	75; 76
Nosetti Gianni	110
Oberosler Valentina	91
Olivelli Valentina	72
Opri Sibilla.....	8
Oria Cristina.....	70; 94; 110
Oteri Alessandro	92
Pagano Paola.....	113
Pagliaro Claudia.....	51
Palladino Chiara	17
Pallotta Francesco	131
Palmisani Leonardo.....	40
Panciroli Annamaria	63; 93
Paolazzi Giuseppe.....	99
Papagni Marta	70; 94; 110
Parretta Elisabetta	117
Parrilli Maria.....	75; 76; 95
Parrino Fabrizio	97
Pasina Luca	99
Pasqua Alessandro	133
Pasqualetti Giuseppe.....	21
Paterlini Luisa	55
Paternoster Claudio	91; 99
Pavoni Chiara.....	101; 116
Pazzagli Luciana	102
Pedrini Antonella	103
Pedroni Dante	104
Pellati Morena	53; 56; 63
Pellegrino Paolo	105; 106
Pelli Giulia	80; 107
Perrotta Margherita	51
Piccinni Carlo	72; 113; 121
Piccione Chiara	109
Piffer Roberta.....	99
Pini Elisabetta	70; 94; 110
Pistelli Riccardo	13; 26

Pitrone Cettina.....	20	Sangiovanni Anna.....	65
Pizzimenti Valeria.....	111	Sanna Battistina.....	36
Poluzzi Elisabetta.....	72; 113; 121	Santini Massimo.....	21
Polverino Andrea.....	115	Santuccio Carmela.....	81; 125
Potenza Simona.....	117	Saporiti Alessandra.....	21
Praino Francesco.....	74	Sartor Assunta.....	28
Prezzi Cristina.....	44	Saullo Francesca.....	127
Procacci Cataldo.....	67	Scala Giovanni.....	128
Pucci Antonietta.....	37	Scanavacca Paola.....	17; 80; 107
Qasem Ahmed.....	21	Scarpa Bruno.....	81; 125
Radaelli Barbara.....	116	Scarparo Claudio.....	28
Radice Sonia.....	105; 106	Scarpignato Carmelo.....	87
Rafaniello Concetta.....	51; 117	Scartezzini Luisa.....	91
Ragni Pietro.....	63; 93	Scillieri Marco.....	91; 99
Raimondo Giovanni.....	20	Scoglio Riccardo.....	49
Raoss Cesare.....	99	Sconza Franco.....	16
Raschetti Roberto.....	117	Scoppetta Fausto.....	79; 129
Raschi Emanuel.....	72; 113; 121	Scotto Stefania.....	101; 116
Raschioni Anna.....	37	Senatore Sabrina.....	136
Renda Francesca.....	119	Seraffi Adriano.....	70; 94; 110
Renzi Giulia.....	75	Servici Paola.....	5
Resta Anna Maria.....	4; 5	Settembrini Vincenzo.....	74
Riccioni Giovanna.....	12	Sgrambiglia Rossella.....	131
Riccò Daniela.....	53; 55; 56; 63	Sgrò Giovanni.....	74
Righi Cecilia.....	79	Signoretta Vincenzo.....	53; 63
Rinaldi Barbara.....	117	Siliquini Lando.....	37
Rispoli Vincenzo.....	74	Sini Giovanna.....	55
Rivolta Alma Lisa.....	116	Sirna Valeria Maria Grazia.....	20
Rivolta Riccardo.....	12	Sironi Giovanni.....	23
Rizzo Luigi.....	63	Solomita Barbara.....	61
Roat Ornella.....	44	Sorrentino Assunta.....	40
Roberto Giuseppe.....	121	Spadea Fausto.....	74
Romani Gabriele.....	104	Spagnolli Walter.....	99
Romanini Emilio.....	131	Spagnolo Margherita.....	85; 130
Rompianesi Maria Chiara.....	53; 63	Spanti Demetrio.....	135
Roni Riccardo.....	115	Speranzoni Guglielmo.....	43
Rossi Elisa.....	30; 103; 122	Spila Alegiani Stefania.....	131
Rossi Francesco.....	47; 117	Spina Edoardo.....	51
Rossi Franco.....	37	Sportiello Liberata.....	117
Rossini Maurizio.....	122	Squadrito Giovanni.....	20
Ruggieri Sara.....	119	Stigliano Emilia.....	89
Ruggiero Elisa.....	21	Stoppa Giovanna.....	69
Russo Alessandra.....	111	Sturkenboom Miriam.....	47; 133
Salerno Valentina.....	33	Sultana Janet.....	51; 97; 133
Salvadori Stefano.....	87	Tari Daniele Ugo.....	51; 97
Salvucci Marzia.....	123	Tari Michele.....	51

Tenti Elena	134	Vancheri Carlo	49
Testi Arianna	87	Vecchia Maria Rita	84
Tiani Carolina	69	Venegoni Mauro	14; 32; 101
Tibaldo Chiara	44; 99; 135	Venosa Michele	131
Toccoli Stefano	99	Ventura Martina	136
Tognoli Claudio	135	Venturelli Adele	39
Tolomelli Stefano	63	Venturelli Chiara	135
Tomasi Enrico	44	Verhamme Katia	47
Tomassetti Simona	123	Vertogen Bernadette	123
Tonelli Michela	123	Viaroli Mario	53; 63
Torquati Giancarlo	85; 130	Vicentini Massimo	56
Torrò Martinez Silvia	75; 76; 95	Vielmetti Andrea	99
Traversa Giuseppe	131	Vignatelli Luca	121
Trifirò Gianluca	47; 49; 51; 97; 111; 133	Visentin Fernanda	99
Tuccori Marco	21; 87	Vitale Andrea	69
Turci Giuliana	104	Vitale Daniela Cristina	92
Turra Ettore	99	Vitali Carmen	4; 5
Uguccione Francesco	5	Vitolo Patrizio	49
Vaccheri Alberto	14; 32; 69; 83	Vivaldi Paolo	99; 135
Valente Fabrizio	135	Zaccaria Alfonso	123
Valenti Anna	43	Zanchini Roberto	123
Valenti Anna Maria	123	Zito Maria Cristina	33; 34; 35
Valentini Marano Pietro	43	Zoboli Daniela	56
Valeri Andrea	81; 125	Zoli Marco	72
Valiani Andrea	129	Zuccotti GianVincenzo	81; 125
Vallesi Dario	37	Zuliani Maria	99
Vanacore Nicola	117		

*Serie ISTISAN Congressi
ottobre-dicembre 2014, 5° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità
Roma, dicembre 2014*