

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXI Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10 dicembre 2012

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
12/C6

Istituto Superiore di Sanità

XXI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 dicembre 2012. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri

2012, v, 102 p. ISTISAN Congressi 12/C6

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventunesima 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 biologici. Nell'ultima sessione si discuterà dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Reazioni avverse da farmaci, Epatite C.

Istituto Superiore di Sanità

XXI National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 10, 2012. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri

2012, v, 102 p. ISTISAN Congressi 12/C6 (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 first 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 biological products safety will be discussed. The last session will focus of the new drugs for hepatitis C treatment.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, Hepatitis C.

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 Ippoliti F, Ruggeri P (Ed.). *XXI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 dicembre 2012. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (ISTISAN Congressi 12/C6).

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

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

© 2012 Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	v
Riassunti	1
Indice degli autori	99

PROGRAMMA

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
Stefania Salmaso
Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza
e Promozione della Salute
- 9.15 Presentazione del Seminario
Roberto Raschetti
- 11.30 *Sicurezza cardiovascolare di Fans e Coxib: il punto sull'evidenza*
Carlo Patrono

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinatore: **Gianluca Trifirò**

- 10.20 *Profilo prescrittivo e risultati terapeutici della terapia antiretrovirale
nel paziente HIV presso l'AOU di Ferrara*
Stefano Bianchi
- 10.40 *Analisi territoriale dell'appropriatezza del trattamento della BPCO
nella Regione Lazio: dati dello studio OUTPUT*
Mirko Di Martino
- 11.00 Intervallo

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinatore: **Annalisa Capuano**

- 12.30 *Effetti delle statine sull'evoluzione della stenosi valvolare aortica non reumatica:
una meta-analisi di studi recenti*
Renato De Vecchis

- 12.45 *Farmaci biologici nel trattamento della psoriasi: differenze nei criteri di valutazione tra USA e Unione Europea*
Giuseppe Pimpinella
- 13.00 *Uso dei farmaci, farmacovigilanza e gestione dell'allattamento*
Maria Luisa Farina
- 13.15 Lunch e visione poster
- 15.00 *Lesioni gastroduodenali e uso di farmaci nei bambini*
Clara Gabiano
- 15.15 *La somministrazione del vaccino antipneumococcico ed esavalente aumenta le reazioni avverse neurologiche? Un'analisi sull'anagrafe vaccinale della Lombardia*
Giuseppe Monaco
- 15.30 *Dronedarone e insufficienza renale acuta: analisi delle segnalazioni della RNF*
Domenico Motola

Terza sessione

NOVITÀ TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C

Coordinatore: Alfonso Mele

- 16.00 *Luci nei nuovi trattamenti per l'HCV*
Mario Angelico
- 16.20 *Ombre nei nuovi trattamenti per l'HCV*
Tommaso Stroffolini
- 16.40 Discussione
- 17.00 Chiusura della giornata

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXI Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”.

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

MONITORAGGIO DEGLI ANTIBIOTICI INIETTABILI AL POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA INTEGRATO NEL SISTEMA DELLA REGIONE LAZIO

Azzarà Vincenza Giuseppina, Naddeo Chiara, Bruno Marzia, Arduini Enrica
Farmacia Interna, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Premessa e obiettivi. La categoria dei farmaci antimicrobici, la cui spesa incide notevolmente sull'Azienda Policlinico come su tutto il processo assistenziale e quindi regionale, negli ultimi anni è stata oggetto di un attento monitoraggio con la conseguente nascita di schede regionali di prescrizione specifiche per alcuni principi attivi (Regione Lazio, nota 81086 del 1/7/2010), in modo da limitarne l'utilizzo inappropriato. Con questa analisi si è inteso provvedere alla elaborazione di dati riguardanti il consumo degli antibiotici iniettabili, conseguenti alle "abitudini" prescrittive del Policlinico Umberto I.

Metodi. L'analisi mette a confronto le prescrizioni annuali relative all'ultimo quinquennio. Gli utilizzatori sono stati accorpati in quattro macroreparti: malattie infettive, chirurgie, rianimazione/terapie intensive e medicine dove sono compresi i reparti di ematologia. Nell'analisi capillare però, i dati relativi alle molecole attive monitorate, sono stati considerati scorporando l'ematologia, reparto con incidenza elevata di terapie a base di principi attivi selettivi. Da un'iniziale constatazione del volume totale di consumo di tutti gli antibiotici iniettabili presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero, abbiamo estrapolato quelli più utilizzati evidenziando i primi dieci, ciò ha consentito un confronto più diretto e reso più accessibili i dati.

Risultati. Il primo risultato emerso è l'aumento, nell'ultimo biennio, del consumo totale, quasi esclusivamente a carico delle medicine, pari a circa il 24%, imputabile ad una maggiore prescrizione di farmaci con alto costo per *Defined Daily Dose* (DDD), quali meropenem, tigeciclina e linezolid, con notevole distinzione però tra reparti (per esempio nel 2011 il meropenem ha visto un mantenimento rispetto al 2010 nella maggior parte dei reparti, mentre in ematologia è cresciuto più del 60%, così come la levofloxacina). Nei reparti di malattie infettive si registra un consumo costante a conferma della loro alta specializzazione e maggiore appropriatezza prescrittiva. I dati di monitoraggio con schede di prescrizione specifiche, in proiezione al secondo anno del loro utilizzo, prevedono la diminuzione dei consumi per metà delle molecole prese in considerazione e quindi un utilizzo più razionale.

Conclusioni. Il supporto di tecnologie, quali i monitoraggi regionali in forma di schede cartacee o registri telematici, insieme all'applicazione di richieste personalizzate, ha favorito l'inizio di un'attenzione all'utilizzo razionale di molecole importanti e preziose, visto il fenomeno sempre più frequente della resistenza batterica. Questa potrebbe rivelarsi l'arma vincente per la prevenzione delle resistenze e per un uso più razionale con un conseguente risparmio economico.

MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI PER IL PRIMO CICLO DI TERAPIA POST-RICOVERO OSPEDALIERO PRESSO L'AZIENDA POLICLINICO UMBERTO I

Azzarà Vincenza Giuseppina, Bolettieri Clara, Naddeo Chiara, Bruno Marzia, Mauro Gaetano, Arduini Enrica

Farmacia Interna, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione. A seguito della Delibera n. 34 del 15/01/2002 della Giunta Regionale, presso la Farmacia Interna è stato istituito il servizio per la distribuzione diretta dei farmaci necessari ai pazienti dimessi, al fine di garantirne la continuità terapeutica. Obiettivo del servizio è seguire il paziente al momento del passaggio all'assistenza territoriale. Durante questi anni di servizio, è emersa una certa difficoltà da parte dei clinici nella corretta compilazione del modulo di prescrizione delle terapie, che rappresenta, insieme alla lettera di dimissioni, l'anello di congiunzione tra ospedale e territorio. Per questo motivo sono state intraprese delle iniziative per migliorare la qualità del servizio.

Metodi. Sono stati monitorati i moduli di prescrizione dell'ultimo anno. È stata rilevata la frequenza degli errori per tipologia e per classe di farmaci: completezza e chiarezza dei dati riportati, aderenza della prescrizione alla Scheda Tecnica e presenza del Piano Terapeutico. Casi più gravi riguardano prescrizioni fuori scheda tecnica sia sui moduli che sui piani terapeutici. Il più frequente riguarda il più recente rivaroxaban. Tra le classi di farmaci con maggiore frequenza d'errore sono: statine, inibitori di pompa protonica, inibitori del sistema renina-angiotensina e per queste sono state formulate delle raccomandazioni scritte. Pertanto si è stabilito di ridurre tale criticità attraverso la formulazione di linee guida esplicative di supporto inviate a tutti i medici prescrittori.

Risultati. Sono stati analizzati circa 7.800 moduli di prescrizione. Si è potuto così evidenziare una riduzione dell'errore prescrittivo, raggiungendo una migliore soddisfazione sia per l'utente che per l'operatore.

Conclusioni. Il servizio presenta vantaggi per il Servizio Sanitario Nazionale e agevolazioni per il paziente, che può disporre subito dei farmaci per il primo ciclo di terapia. Il farmacista svolge quindi un ruolo chiave nel controllo dell'appropriatezza e dell'adeguatezza delle prescrizioni. Sarebbe utile una maggiore collaborazione tra medico e farmacista attraverso periodici incontri di formazione riguardanti la corretta distribuzione dei farmaci.

FARMACI INCRETINO-MIMETICI: PROFILO DI UTILIZZO NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA

Azzarà Lucia Maria (a), Crea Maria (a), Tripodi Loredana (b), Costantino Domenica (b)
(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Messina
(b) Struttura Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASP, Reggio Calabria

Introduzione. In Calabria si registra la maggiore prevalenza di Diabete Mellito (DM) di tipo 2, con *trend* crescente (dati ISTAT: 7,6% 2011, 5,9% nel 2001). Le incretine rappresentano un'innovazione in termini di obiettivo glicemico e controllo delle complicanze. Le linee-guida raccomandano l'uso come terapia di 2a/3a linea rispetto a metformina e/o sulfaniluree, prima dell'avvio della terapia insulinica, in monoterapia e in prima linea in pazienti selezionati. Obiettivi dello studio sono: descrivere la popolazione in cura, valutare l'appropriatezza delle prescrizioni e l'aderenza alle linee-guida; descrivere l'impatto sulla spesa dell'ASP.

Metodi. Analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche SSN, presenti nel database aziendale (MARNO-INSOFT) e dei piani terapeutici (PT) pervenuti al Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) dell'ASP di Reggio Calabria (zone Reggio e Palmi) nel 2011. I dati sono stati elaborati con Microsoft Excel.

Risultati. Risultano in terapia con incretine 2.173 pazienti (0,5% della popolazione totale e 6,6% dei pazienti diabetici). Il 52% dei pazienti sono maschi. Il 37% rientra nella fascia di età 61-70, il 31% 51-60, il 15% 40-50, 13% 71-80. Le incretine rappresentano il 4% di tutte le confezioni erogate dei farmaci utilizzati nel DM (insulina 13%, antidiabetici orali 83%), pari a 15.619 confezioni e 2,67 DDD/1.000 abitanti/*die*, con una spesa lorda SSN di € 1.124.323. Sono così suddivise: sitagliptin 32% (5.064 confezioni per 0,90 DDD ed € 299.890), sitagliptin+metformina 27% (4.181 confezioni per 0,72 DDD ed € 247.599), liraglutide 14% (2.165 confezioni per 0,41 DDD ed € 285.390), saxagliptin 9% (1.450 confezioni per 0,26 DDD ed € 85.275), vildagliptin+metformina 8% (1.255 confezioni per 0,21 DDD ed € 79.630), vildagliptin 6% (954 confezioni per 0,17 DDD ed € 56.496), exenatide 4% (550 confezioni per 0,002 DDD ed € 70.043). Il 3% (76) dei pazienti ha cambiato molecola durante l'anno ed il 7% (154) ha sospeso la terapia, incidendo per l'1% sulla spesa totale. I PT pervenuti riguardano il 40% dei pazienti (1.020 per 887 pazienti): 48% obeso, 34% sovrappeso, 10% normale e 8% obeso grave; 73% (639) presenta valori di HbA1C >7,5; l'associazione principalmente utilizzata è con metformina (64%). Il 33% dei PT risultano incompleti (43% prima prescrizione/proseguimento terapia, 42% terapia di prima linea in atto, 12% dati del paziente, 3% molecola).

Conclusioni. L'analisi dei PT evidenzia l'aderenza alle linee-guida per tipologia dei pazienti, ma la carenza nella compilazione e trasmissione al SFT dei PT. Saranno attivate iniziative con gli specialisti ambulatoriali ed i medici di medicina generale per consentire e condividere l'analisi dell'appropriatezza prescrittiva.

SCOMPENSO CARDIACO: DIFFERENZE SOCIALI SULL'USO DI FARMACI

Belleudi Valeria, Agabiti Nera, Bargagli Anna Maria, Bauleo Lisa, Kirchmayer Ursula, Ferroni Eliana, Davoli Marina

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Introduzione. Lo Scompenso Cardiaco (SC) è tra le più importanti cause di mortalità e disabilità ed è più frequente tra gli strati sociali più svantaggiati. In letteratura si trovano risultati contrastanti sull'associazione tra posizione socioeconomica ed il trattamento farmacologico con farmaci di prima linea, come i beta-bloccanti, o farmaci di seconda linea, come i glicosidi cardiaci. Il presente studio descrive la prevalenza d'uso di beta-bloccanti e glicosidi cardiaci in pazienti anziani dimessi dopo SC e valuta l'associazione tra posizione socioeconomica e consumo di farmaci.

Metodi. Dall'archivio del Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) del Lazio (anni 2006-09) è stata identificata una coorte di pazienti 65+ con SC e residenti a Roma. Sono stati selezionati solo i soggetti più gravi con ricovero di scompenso nei due anni precedenti al ricovero indice. Sono state definite le condizioni croniche concomitanti sulla base di informazioni nel ricovero indice e nei ricoveri nei 9 anni pregressi. A ciascun paziente è stata attribuita la posizione socioeconomica (SEP) desunta da un indicatore a 5 livelli (SEP-I alto, SEP-V basso) basato su dati aggregati della sezione di censimento della residenza alla dimissione. La misura di esito è la prevalenza d'uso (%) nell'anno successivo alla dimissione dal ricovero indice (almeno due prescrizioni) rintracciata dal registro delle prescrizioni farmaceutiche (FARM) della Regione Lazio (codici ATC). Le categorie di farmaci in studio sono: 1) digossina (glicosido cardiaco); 2) bisoprololo (beta-bloccante); 3) carvedilolo (beta-bloccante). Attraverso una regressione logistica è stata testata l'associazione tra SEP e uso di farmaci tenendo conto di genere, età e patologie concomitanti.

Risultati. Sono stati studiati 1.095 pazienti (49,5% uomini) con età media 78,9 anni (SD 7,1); il 48% appartiene ai livelli SEP più bassi (IV e V). I livelli SEP più bassi hanno una maggiore presenza di patologie del cuore associate allo scompenso (per es. cardiopatia ischemica) e fattori di rischio concomitanti (per es. diabete, ipertensione, obesità). La prevalenza d'uso di farmaci è: digossina: 33,3%; bisoprololo 16,6%; carvedilolo 34,3%. Le analisi effettuate suggeriscono una maggiore probabilità di utilizzo di digossina e bisoprololo e una minore probabilità di utilizzo di carvedilolo tra i pazienti di classe sociale più svantaggiata (SEP-V vs SEP-I digossina $OR_{agg}=1,42$, 95% CI=0,93-2,18; bisoprololo $OR_{agg}=1,17$, 95% CI=0,66-2,09; carvedilolo $OR_{agg}=0,78$, 95% CI=0,51-1,19).

Conclusioni. Lo studio dimostra che la terapia farmacologica in pazienti anziani con SC severo tende ad essere sotto-utilizzata. Tuttavia non si evidenzia un'associazione statisticamente significativa tra SEP e utilizzo dei farmaci.

PROFESSIONISTI DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE INCONTRANO LA COMUNITÀ PER PROMUOVERE LA CULTURA DELLA SALUTE: PROGETTO FARMACI E DINTORNI

Bernardini Francesco Enrico (a), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Faggi David (c), Galloni Cristina (c), Marigliano Anna Lucia (b), Pittorru Mario (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Anichini Alberto (b)

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

(b) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

(c) *Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. L'informazione scientifica e l'educazione rappresentano la migliore prevenzione verso i comportamenti dannosi per la salute e creano le condizioni per il benessere psico-fisico dei cittadini del futuro. Secondo il programma nazionale "Guadagnare Salute", la collaborazione sinergica tra le diverse istituzioni è fondamentale, per sviluppare e mantenere il benessere fisico, psichico e sociale della società. L'Ufficio Scolastico per la Toscana-Ufficio XVII ambito territoriale di Prato, l'Azienda USL 4 Prato e la Società della Salute area pratese si impegnano, insieme, da anni per "una scuola che promuove salute". L'Unità Operativa Farmaceutica dell'Azienda USL 4 Prato ha partecipato al programma "Scuola e Salute - Programma di attività per la promozione ed educazione alla salute" (anno scolastico 2011-2012), con il progetto di Educazione alla Salute dal titolo "Farmaci e dintorni" relativo all'informazione e al corretto uso del farmaco rivolto agli studenti delle scuole della provincia di Prato.

Metodi. Il programma del progetto segue le Linee Guida del protocollo di intesa fra la Regione Toscana e la Direzione Scolastica Regionale (DRT 1223 del 11/11/02), il protocollo "Promozione di azioni per favorire tra i giovani stili di vita sani e consapevoli per il benessere ed il successo formativo nella scuola e nella comunità" (DGR 201 del 19/3/07) le Raccomandazioni del Piano Sanitario Regionale 2008-2010, il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013, il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 e il programma del Ministero della Salute "Guadagnare salute - Rendere facili le scelte salutari" (DPCM del 4/5/07).

Risultati. Sono state coinvolte 14 classi delle Scuole Secondarie di 1° grado (classe terza) e di 2° grado (biennio) della Provincia di Prato per un totale di 30 ore. Gli argomenti trattati dai farmacisti della Farmaceutica sono stati: la definizione del farmaco; brevi cenni sull'avvento della moderna terapia Farmacologia; l'utilità del farmaco: efficacia, rapporto beneficio-rischio, uso corretto; effetto placebo e i farmaci sintomatici; provvedimenti igienici, dietetici, psicologici in alternativa o a supporto all'intervento farmacologico; effetti indesiderati e fattori predisponenti all'insorgenza; conservazione dei farmaci; necessità di una scrupolosa osservanza delle indicazioni del medico ed eventualmente del farmacista.

Conclusioni. L'attività dei farmacisti dell'Unità Operativa Farmaceutica dell'AUSL 4 Prato e la presentazione multimediale, contenente riferimenti vicini al vissuto degli alunni, hanno creato il contesto adatto all'apprendimento del corretto uso del farmaco, nell'ottica di una "scuola che produce salute".

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI OFF-LABEL NELL'AZIENDA USL 4 PRATO

Bernardini Francesco Enrico (a), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (c), Ceccarelli Cristina (b), Faggi David (c), Galloni Cristina (a), Marigliano Anna Lucia (b), Pittorru Mario (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Puliti Maristella (b), Anichini Alberto (b)

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

(b) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

(c) *Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. La Legge 648/96 consente di erogare medicinali a carico del SSN fuori indicazione terapeutica, quando non esiste un'altra valida alternativa. La Commissione Terapeutica Regionale Toscana (CTR) ha ampliato le indicazioni d'uso *off-label* a carico del SSR per farmaci oncologici, ematologici, pediatrici, reumatologici, trapiantologici (DGRT n. 608/2010, 622/2008, 836/2008, 918/2008). Secondo la Normativa Regionale Toscana, il medico, valendosi di evidenze clinico-scientifiche, può ulteriormente prescrivere un farmaco per indicazioni non comprese in questi elenchi, trasmettendo una relazione clinica alla CTR e alla Direzione Sanitaria della propria azienda. L'Unità Operativa Farmaceutica si è posta come obiettivi il raggiungimento dell'appropriatezza prescrittiva e l'incremento della sicurezza d'uso dei farmaci monitorati.

Metodi. Dati della distribuzione diretta presi in esame (semestre: ottobre 2011 - marzo 2012) e inseriti in apposito database elettronico: codice fiscale paziente, medico prescrittore e struttura di appartenenza, farmaco (specialità, posologia, n. confezioni erogate), indicazione, normativa di riferimento.

Risultati. In regime di distribuzione diretta, 76 pazienti hanno ricevuto una prescrizione *off-label*: 31 sono in cura presso l'Azienda USL 4, 43 presso altre aziende della Regione Toscana, 2 presso aziende extra regionali. Per indicazioni estese di uso consolidato secondo L. 648/96 sono state dispensate 448 fiale di epoietina alfa e beta, 11 confezioni di lamivudina compresse, 24 flaconi di lenogastim, 2 confezioni di tacrolimus compresse e 50 confezioni di acido micofenolico compresse. Sulla base delle DGRT sono state distribuite 9 confezioni di sildenafil citrato 20 mg compresse, 4 confezioni di dasatinib 20 mg, 6 confezioni di acido micofenolico, 16 fiale di adalimumab soluzione iniettabile, 4 confezioni di tacrolimus compresse, 33 flaconi di acido neridronico, 8 confezioni di duloxetina compresse e 38 confezioni di pregabalin capsule (vari dosaggi). 2 pazienti, con tumore della tiroide indifferenziato resistente alla radioterapia, sono stati trattati con sorafenib 200 mg, estensione regionale per la quale non è richiesto l'inserimento nel registro oncologico dell'AIFA. Sono state inviate relazioni cliniche alla CTR per la dispensazione di aripiprazolo compresse per sindrome di Gilles de la Tourette, imatinib 100 mg compresse per LLA non Ph+ e olanzapina cpr per sindrome autistica in età pediatrica.

Conclusioni. L'analisi dei dati della distribuzione diretta evidenziano che il monitoraggio delle prescrizioni e la collaborazione tra clinico e farmacista hanno portato ad un complessivo miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e alla regolarizzazione degli usi *off-label* nella AUSL4 di Prato.

FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI: DIFFERENZE NEI CRITERI DI VALUTAZIONE TRA USA E UNIONE EUROPEA

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

Introduzione. Tutti i medicinali biologici autorizzati nell'Unione Europea (UE) per il trattamento della psoriasi sono di seconda scelta rispetto a cortisonici, ciclosporina e methotrexate. Lo scopo del lavoro è verificare se negli USA il criterio seguito nelle autorizzazioni sia stato lo stesso che nell'UE, nonché se le indicazioni autorizzate in Europa riflettano le differenze di efficacia e sicurezza tra i diversi principi attivi in base ai dati degli studi clinici.

Metodi. Sono state esaminate le valutazioni pubbliche europee (EPAR) dei diversi medicinali biologici indicati nella terapia della psoriasi grave, per verificare se gli stampati riflettano le differenze di efficacia e sicurezza in base agli studi condotti. Inoltre, sono stati esaminati gli stampati di quegli stessi medicinali negli USA, per mettere in luce eventuali differenze con l'Europa.

Risultati. Anticorpi monoclonali:

- Adalimumab. È autorizzato per l'uso di seconda linea sia negli USA che nell'UE. Dall'EPAR emerge che la decisione dell'uso di seconda scelta deriva solo da una *sub-group analysis* e non da *trials* specifici condotti in pazienti *non responders*.
- Infliximab. È autorizzato per l'uso di seconda linea sia negli USA che nell'UE. Il 75% dei pazienti arruolati era stato già trattato in precedenza con altri farmaci, tuttavia nell'EPAR non viene riportato quale percentuale di pazienti non avesse risposto o non avesse tollerato le terapie precedenti.
- Ustekinumab. Indicazione per l'uso di prima linea negli USA, di seconda nella UE. Nei due *trials* condotti, solo l'11 e il 16% rispettivamente, dei pazienti non avevano risposto adeguatamente alle terapie convenzionali. La seconda scelta è stata decisa nell'UE sulla base di una *sub-group analysis* e in seguito ai segnali di sicurezza (reazioni avverse cardiovascolari e psichiatriche).

Recettori solubili:

- Etanercept. Prima linea negli USA e seconda nell'UE. In questo caso la popolazione dei pazienti *non responders* arruolati nei *trials* era il 65%.
- Alefacept. Era stato registrato solo negli USA per terapia di prima linea, ora l'azienda ha rinunciato per motivi commerciali. Negli Stati Uniti era stato autorizzato senza restrizioni, mentre l'EMA non l'ha mai autorizzato in quanto il rapporto rischio/beneficio è stato ritenuto negativo.

Conclusioni. Appare evidente il diverso criterio di autorizzazione dei medicinali biologici per il trattamento della psoriasi tra UE e USA. Negli USA il Riassunto delle caratteristiche del Prodotto rispecchia gli studi registrativi più che nell'UE dove, invece, si tende a restringere l'uso rispetto a quanto studiato nei *trials*. Quest'ultima scelta, però, deriva più da una maggiore tossicità dei biologici rispetto alle alternative terapeutiche, piuttosto che da una dimostrazione di efficacia nei pazienti *non responders* agli altri trattamenti.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE E FARMACOUTILIZZAZIONE DI BUSERELINA, LEUPRORELINA, GOSERELIN, TRIPTORELINA NELL'EX AS 4 DI COSENZA NEL 2010

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

(a) *Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale, ASP, Cosenza*

(b) *Unità Operativa Epidemiologia e Statistica Sanitaria, ASP, Cosenza*

(c) *Economia Aziendale, Discipline Giuridiche ed Economiche, USP, 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 come 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 di buserelina, leuprorelina, goserelin, triptorelina nell'ex AS 4 di Cosenza nel 2010, comprendente Distretti di Cosenza, Rende, Media Valle Crati, Rogliano e Acri, popolazione generale 295.703 abitanti.

Metodi. I dati provenienti dalle prescrizioni mediche, oltre che dai Piani Terapeutici secondo la Nota AIFA 51 e successive disposizioni, sono stati organizzati in un database farmaceutico territoriale (excel), corredato da tabelle e grafici da cui sono stati estrapolati risultati riguardanti le prescrizioni e l'uso dei 4 analoghi. La standardizzazione diretta ha prodotto risultati circa la distribuzione di: 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 2010 dei 4 analoghi nella ex AS 4 sono 864 (0,3% dell'intera popolazione) di cui 59% maschi. La distribuzione rispetto all'età è sensibilmente diversa nei sessi: negli uomini l'età è avanzata (60-95 anni) con maggiore frequenza nella classe 80-84, nelle donne dai 19 agli 83 anni e la classe prevalente è tra i 40-44 anni. Standardizzando per 1.000 abitanti il distretto con più alto tasso di farmacoutilizzatori è risultato quello di Rende 3,3‰, seguito da Rogliano 2,76‰, Acri 2,7‰, Cosenza 2,61‰, Medio Valle Crati 2,45‰. Le prescrizioni risultano essere 3.250, 58% relative agli uomini, 40% alle donne, 2% agli *under* 18, il distretto con maggior numero di prescrizioni è Cosenza, contestualmente con il maggior numero di utilizzatori presenti. L'appropriatezza prescrittiva, solo 20 prescrizioni non conformi, è stata rilevata dal controllo dei PT e dalle prescrizioni. Per carcinoma della prostata e leuprorelina a più basso dosaggio sono state calcolate: DDD totali =8.843; DDD/1.000 abitanti *die* 18+ anni =70; DDD/1.000 abitanti *die* 18+ anni =0,19; DDD per utilizzatore di 18+ anni =188; numero di prescrizioni per utilizzatore =7. La spesa per i 4 analoghi rappresenta 1% della spesa farmaceutica dell'ex AS.

Conclusioni. Si rileva modesto aumento degli assistiti in linea con la popolazione cresciuta di 1.034 unità, prescrizioni e spesa diminuiscono in linea con i tempi. L'appropriatezza prescrittiva è abbastanza elevata in ciascuno dei cinque distretti. Il numero degli utilizzatori di sesso maschile in lieve crescita per questi farmaci specifici per il carcinoma della prostata evidenzia come sia opportuno continuarne a monitorare l'utilizzo.

RISCHIO ASSOCIATO ALL'USO DEGLI ANTIPSIKOTICI NEGLI ANZIANI IN POLITERAPIA STUDIO IN UNA AZIENDA SANITARIA ROMANA

Blasi Alessandra (a) Gualandi Lucia (b), Pagnozzi Eugenia (a), Berti Alessandra (b), Cargino Paola (a), Di Turi Roberta (a)

(a) Area del Farmaco ASL Roma D, Roma

(b) Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità, CINECA, Bologna

Introduzione. Gli antipsicotici rappresentano una risorsa terapeutica largamente utilizzata nelle manifestazioni psicotiche e disturbi comportamentali associati alla demenza (BPSD). Si tratta di impiego notoriamente non approvato e su cui gravano importanti problemi di sicurezza. Molte delle attuali Linee Guida (SNLG-Regione Toscana Sindrome Demenza-2011) segnalano potenziali rischi in queste popolazioni riguardo l'uso concomitante di farmaci cardiovascolari (morte cardiaca improvvisa, eventi cerebro-vascolari), antidiabetici (alterazione metabolismo), antiparkinson (dove la quetiapina è indicata quale farmaco di prima scelta), antidepressivi (fluoxetina e paroxetina non dovrebbero essere associate ad antipsicotici tipici). Obiettivo di questo studio è quello di stimare, nel contesto dell'ASL Roma D, l'uso concomitante degli antipsicotici in questi contesti terapeutici.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni 2011 nella ASL Roma D utilizzando l'Osservatorio ARNO-Cineca ed eseguite elaborazioni per stimare il consumo di: antipsicotici (N05A) nella popolazione ≥ 65 anni in trattamento con cardiovascolari (C01-C02-C03-C07-C08-C09- C10); antipsicotici (N05A) nella popolazione in trattamento con antiparkinson (N04); antipsicotici (N05A) nella popolazione in trattamento con antidiabetici (A10); antipsicotici tipici nelle popolazioni in trattamento con antidepressivi (paroxetina N06AB05/fluoxetina N06AB03). I trattamenti concomitanti sono stati selezionati per osservazioni trimestrali.

Risultati. Dalle elaborazioni è risultato: su 90.902 trattati con cardiovascolari ≥ 65 anni (prevalenza complessiva 76% di cui il 58,3% femmine), 2.336 ricevono contemporaneamente almeno 1 confezione di N05A (2,6% dei trattati con cardiovascolare di cui il 65,2% femmine); su 3.836 trattati con antiparkinson (prevalenza complessiva 0,7%), 886 ricevono almeno una prescrizione di N05A; i più utilizzati risultano quetiapina 406 (45,8%), aloperidolo 154 (17,4%), olanzapina 124 (14,0%), risperidone 117 (13,2%), clozapina 99 (11,2%); su 20.704 trattati con antidiabetici nella fascia di età ≥ 65 anni (prevalenza complessiva 17,4%), 576 (2,8%) risultano trattati contemporaneamente con N05A; la percentuale sale al 4,6% nella fascia ≥ 80 anni (251); su 995 trattati con antipsicotici tipici nella popolazione ≥ 65 anni (prevalenza complessiva 0,8%), 68 ricevono in concomitanza almeno 1 confezione di fluoxetina o paroxetina (6,8%).

Conclusioni. I dati dello studio hanno evidenziato un uso concomitante di antipsicotici nella popolazione anziana in terapia cardiovascolare limitato a poco meno del 3% dei casi; tra i pazienti in terapia antiparkinson, quasi un quarto riceve antipsicotico ma solo il 45% di questi assume il farmaco più raccomandato; la popolazione in terapia antidiabetica in trattamento concomitante con N05A è risultata sotto il 3% ma la percentuale tende quasi raddoppiare tra i soggetti ≥ 80 anni; considerevole è la quota (circa il 7%) dei pazienti esposti a trattamenti antidepressivi sconsigliati tra i trattati con atipici.

SICUREZZA DI IMPIEGO DEGLI ANTIPSIKOTICI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA AFFETTA DA DEMENZA INDAGINE IN UNA AZIENDA SANITARIA ROMANA

Blasi Alessandra (a), Berti Alessandra (b), Pagnozzi Eugenia (a), Gualandi Lucia (b), Cargino Paola (a), Di Turi Roberta (a)

(a) Area del Farmaco ASL Roma D, Roma

(b) Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità, CINECA, Bologna

Introduzione. L'impiego degli antipsicotici nelle patologie psichiatriche dell'anziano è largamente praticato ma è associato a importanti problemi di sicurezza; particolarmente critico l'ambito delle manifestazioni psicotiche e dei disturbi comportamentali correlati alla demenza (uso notoriamente non approvato). Autorità Regolatorie e Società Scientifiche hanno negli ultimi anni, formulato indicazioni/precauzioni di impiego: riservare la prescrizione ai soli casi di rischio per il paziente (e quando trattamenti non farmacologici siano risultati inefficaci), prediligere generalmente gli atipici ai tipici (risperidone come prima scelta, quetiapina/olanzapina seconda scelta), evitare trattamenti a lungo termine (trattare/monitorare per uno-tre mesi e, raggiunta l'asintomaticità, sospendere gradualmente). Obiettivo di questo studio è stato valutare l'aderenza alle indicazioni correnti, monitorando l'impiego degli antipsicotici nella popolazione anziana nell'ambito dell'ASL Roma D.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni farmaceutiche SSN - ASL Roma D dell'anno 2011 utilizzando l'Osservatorio ARNO-Cineca ed eseguite elaborazioni per valutare: la percentuale dei pazienti >65anni in trattamento antidemenza (N06DA/N06DX) che riceve antipsicotici (N05A): dato assoluto e stratificato per sesso ed età; la prevalenza della medesima popolazione in terapia antipsicotica (per principio attivo); la durata del trattamento antipsicotico: stratificazione trattati per numero unità-posologiche di N05A in 365 giorni nella popolazione >65 anni in trattamento antidemenza.

Risultati. Dalle elaborazioni è risultato: il 26,6% dei 1.729 trattati con N06DA/N06DX ha ricevuto contemporaneamente un antipsicotico: nella popolazione femminile la percentuale dei trattati è del 25,2%, il 29% tra i maschi; più alte le percentuali nella fascia >85 anni: 27,8% e 38,3% rispettivamente; nella stessa popolazione il principio attivo più utilizzato per trattati è risultato la quetiapina (79,6%) seguito da aloperidolo (10,2%), risperidone (6,5%), olanzapina (5,4%), clozapina (5,2%); nella fascia 1-90 unità-posologiche si registra il 22,6% dei trattati, il 10,9% ed il 66,5% nelle fasce 91-180 e >180 rispettivamente.

Conclusioni. I risultati dimostrano che il trattamento antipsicotico supera la prevalenza attesa nei pazienti dementi (sintomatologia psicotica mediamente stimata tra il 12-24% - SNLG-Regione Toscana Sindrome Demenza-2011): più di un quarto dei pazienti di età >65anni in terapia antidemenza riceve un trattamento antipsicotico. Tra gli antipsicotici più prescritti prevalgono gli atipici: il risperidone, indicato come farmaco di prima scelta ha in realtà una prevalenza d'uso circa dieci volte inferiore alla quetiapina (indicato come farmaco di seconda scelta); si evidenzia l'aloiperidolo (tipico) come secondo principio attivo prescritto nonostante il maggior rischio associato al suo impiego. Sensibilmente divergente da quanto raccomandato è il dato sulla durata delle terapie antipsicotiche: solo il 30% circa dei soggetti presenterebbe trattamento di durata inferiore ai sei mesi.

PARESTESIA ASSOCIATA AI PROGESTINICI: EVIDENZE DAL DATABASE DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Buccellato Elena, Biagi Chiara, Vaccheri Alberto, Melis Mauro, Montanaro Nicola,
Motola Domenico

Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. La parestesia è una patologia che può essere causata da diverse malattie o da farmaci. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei progestinici tra le patologie del sistema nervoso sono citati mal di testa, emicrania, insonnia o sonnolenza, nervosismo e vertigini. Ad oggi, non è stato riportato nessun dato sulla possibile associazione tra progestinici e parestesia o altra reazione avversa (ADR) ad essa riconducibile (e.g. formicolio, neuropatia periferica, alterazione sensibilità).

Metodi. I dati della nostra ricerca sono stati ottenuti dal Vigibase, il *database* della segnalazione spontanea di sospette ADRs dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, Svezia). Sono state raccolte tutte le segnalazioni di sospetta parestesia associata a terapia progestinica pervenute tra gennaio 1972 e il 1° giugno 2012. È stata condotta un'analisi di disproporzionalità utilizzando come unità di misura l'*Information Component* (IC) e la sua deviazione standard (IC025).

Risultati. Su 7.332.991 segnalazioni di sospette ADRs, la parestesia è stata associata alla terapia con progestinici in 920 schede, provenienti da 22 Paesi. L'età media dei pazienti coinvolti era di 36,6 anni e il codice ATC G03AC ha avuto il più alto numero di segnalazioni sospette (n=864) rispetto agli altri ATC considerati. Solo il noretisterone è risultato associato in maniera statisticamente significativa alla parestesia con valori positivi di IC (0,47) e IC025 (0,02).

Conclusioni. I risultati della presente ricerca evidenziano l'esistenza di un'associazione causale tra noretisterone e parestesia. È quindi necessario che i medici prendano in considerazione la comparsa di parestesia da noretisterone e valutino insieme ai pazienti la possibilità di sostituire il farmaco con un altro progestinico. Sarebbe infine opportuno un aggiornamento degli RCP dei medicinali contenenti noretisterone.

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DI BUFLOMEDIL: *OVERVIEW* DELLE REAZIONI AVVERSE TRA IL 1975 ED IL 2011

Bucolo Claudio, Longo Laura, Camillieri Giovanni, Drago Filippo, Salomone Salvatore
*Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Sezione di Farmacologia e Biochimica,
Università degli Studi, Catania*

Introduzione. È stata condotta una revisione di tutti i casi individualizzati di reazioni avverse da farmaco (*Adverse Drug Reaction* - ADR) potenzialmente correlate al buflomedil, un farmaco vasodilatatore indicato per il trattamento della malattia vascolare periferica (PAD), autorizzato in Europa dal 1970 ma recentemente sospeso dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Metodi. Sono stati analizzati tutti i dati disponibili sulla sicurezza correlata all'uso di buflomedil per via orale provenienti dal database sulla sicurezza globale di buflomedil (fornito dai produttori di buflomedil), dalla letteratura medica pubblicata a livello mondiale, dai centri di tossicologia/antiveleno e dalle Autorità Regolatorie.

Risultati. Le principali reazioni avverse (ADRs) riportate correlate all'uso di buflomedil hanno coinvolto il sistema cardiovascolare ed il sistema nervoso, e sono state raggruppate in quattro *System Organ Class* (SOCs) secondo la terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA): disturbi cardiaci; disturbi vascolari; *investigation*; disturbi del sistema nervoso. Su un totale di 1.054 *case report*, si sono verificati 401 casi di sovradosaggio intenzionale dei quali 63 fatali, 137 casi di sovradosaggio accidentale di cui due fatali e 516 casi di ADRs, di cui 11 fatali, al dosaggio terapeutico autorizzato. Il sovradosaggio (intenzionale o accidentale) ha rappresentato il 50,9% dei casi di ADRs, con una percentuale di pazienti di età inferiore ai 40 anni pari a 47,6%. L'indicazione per cui questi farmaci sono stati prescritti, nella maggior parte dei casi, non è stata riportata.

Conclusioni. L'indicazione terapeutica principale del buflomedil è la PAD; tuttavia, poiché la maggior parte dei casi di sovradosaggio intenzionale si è verificata in soggetti di età inferiore ai 40 anni, che è improbabile siano affetti da PAD, è possibile che il buflomedil sia stato prescritto per altre indicazioni e/o che non sia stato direttamente prescritto agli utilizzatori finali.

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DEI PIANI TERAPEUTICI NELLA ASL DI TARANTO: COMPrensIONE DI CHI/CHE COSA INFLUENZA I BISOGNI

Cannarile Grazia, Ferri Emanuele, Castellana Maria, Mingolla Giuseppina, Carriere Maria Angela, Liddi Francesco, Mosconi Rosa
Dipartimento Gestione del Farmaco, ASL, Taranto

Introduzione. La ASL di Taranto ha una popolazione di assistiti di 580.000 abitanti distribuiti in sei Distretti Socio Sanitari e presenta una mobilità passiva di circa 170 milioni di euro l'anno. I pazienti che ricorrono ad altre strutture fuori ASL accedono alle Farmacie Territoriali per l'erogazione di farmaci con Piano Terapeutico da impiegare a domicilio. Obiettivo del lavoro è stato quello di ricostruire l'iter prescrittivo dei Piani Terapeutici e stabilire come e quanto la mobilità passiva si riflette sul bisogno.

Metodi. In applicazione ad un articolato protocollo aziendale di monitoraggio sull'impiego dei farmaci innovativi, la Direzione del Dipartimento ha promosso una valutazione retrospettiva relativa ai Piani Terapeutici pervenuti alle Farmacie aziendali nel I semestre 2011. I Piani Terapeutici gestiti dalle Unità di Dispensazione territoriali sono stati elaborati presso la Direzione del Dipartimento da un coordinatore allo scopo individuato. I dati sono stati riversati su un database di Excel divisi per: tipologia di principio attivo, diagnosi del paziente, precedenti trattamenti, intervallo posologico, centro prescrittore. Al termine del lavoro sarà prodotto un *report* da diffondere in ambito aziendale.

Risultati. I Piani Terapeutici (PT) esaminati per il semestre di riferimento sono stati in totale 761 di cui 16 riguardanti farmaci di cui alla legge 648/96. Le patologie rappresentate sono state: sclerosi multipla per 150 PT in cui il principio attivo più prescritto è interferone β -1 α ; adenocarcinoma di intestino e mammella per 120 PT riguardanti capecitabina; psoriasi a placche e artropatica per 83 PT riguardanti etanercept; psoriasi, artrite psoriasica e spondilite per 74 PT riguardanti adalimumab; trapianti per 40 PT riguardanti micofenolato mofetile; glioblastoma per 37 PT riguardanti temozolomide; LMC Ph+ e GIST per 35 PT riguardanti imatinib; carcinoma polmonare per 32 PT riguardanti erlotinib; trombocitopenia essenziale per 28 PT riguardanti anagrelide; carcinoma mammario in progressione per 26 PT riguardanti fulvestrant; artrite reumatoide e psoriasica per 21 PT riguardanti golimumab. In un'apposita tabella sono state riportate tutte le patologie riguardanti gli altri Piani. I PT provenienti da Centri prescrittori extra ASL sono stati 262. I pazienti sottoposti a precedenti trattamenti sono stati in tutto 10.

Conclusioni. L'analisi si è rivelata un utile strumento di comprensione dei fenomeni prescrittivi e di appropriatezza delle scelte. L'elevato numero di PT redatti fuori dalla ASL è la conferma del 30% di mobilità passiva che rende più difficile l'aderenza a protocolli aziendali di appropriatezza clinica ed organizzativa.

PROFILO PRESCRITTIVO ORMONE SOMATOTROPO E VALUTAZIONE APPROPRIATEZZA: REALTA' DELLA ASL DI TARANTO

Cannarile Grazia, Capogrosso Antonia, Laddomada Danilo, Satalino Rosa, Ferri Emanuele
Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL, Taranto

Introduzione. Le indicazioni relative alla prescrivibilità dell'ormone somatotropo in regime SSN sono riportate nel testo della Nota AIFA 39, che nella sua più recente pubblicazione, ha esteso le indicazioni terapeutiche confermando l'accesso al trattamento con GH nel rispetto di parametri e criteri specifici, con prescrizione riservata esclusivamente ai Centri regionali abilitati. La Regione Puglia con Delibera n. 2625/2009 ha recepito quanto riportato nella rimodulazione della nota AIFA ed ha sollecitato il monitoraggio della appropriatezza delle prescrizioni; l'Unità Operativa di Farmacovigilanza del Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) della ASL TA, ha svolto un'analisi retrospettiva per evidenziare eventuali anomalie o un uso distorto ed incontrollato del farmaco.

Metodi. L'analisi è stata condotta nel periodo a campione febbraio 2010-luglio 2011. Per i Piani Terapeutici, depositati al Servizio Farmaceutico Territoriale e gestiti in un database, è stata valutata la conformità delle informazioni riportate con le limitazioni previste dalla Nota. Utilizzando la banca dati del Sistema Informativo Sanitario Regionale - Programma OPTIFARM - sono state estrapolate le prescrizioni farmaceutiche territoriali e sono state incrociate con i codici fiscali riportati sui Piani Terapeutici (PT) presenti nel database. I dati sono stati registrati in Excel e rielaborati in Access.

Risultati. Nel periodo di riferimento le prescrizioni farmaceutiche di ormone estrapolate sono state in totale 1.500, molte delle quali intestate agli stessi assistiti. Corrispondevano a 121 pazienti per i quali erano stati redatti 160 PT, depositati presso il SFT. Per 39 pazienti, è emerso che le ricette SSN non erano supportate da 30 Piani. Ai medici di medicina generale interessati è stata richiesta la trasmissione dei PT mancanti. Di quelli pervenuti 26 sono risultati correttamente compilati, le prescrizioni intercettate erano conformi al contenuto della Nota AIFA ed i Centri risultavano autorizzati. Altri 4 erano privi dei dati di laboratorio e/o nota AIFA, dati imprescindibili per l'appropriatezza delle prescrizioni. 2 medici su 4, interpellati, hanno consegnato successivamente il Piano, gli altri hanno confermato il possesso dei dati clinico-auxologici precisando che, a loro avviso, non era necessario ripeterli né indicarli in caso di prosecuzione di cura.

Conclusioni. Ad eccezione dei PT mancanti per i quali si è rilevata disattenzione nella consegna al SFT, l'analisi ha dimostrato anomalie minime, uso controllato del farmaco, appropriatezza di utilizzo con un'attenta e costante gestione del paziente. La continua attività da parte del SFT di informazione/formazione sul farmaco, il confronto quotidiano e la condivisione di percorsi con gli attori coinvolti hanno confermato il raggiungimento di obiettivi prefissati, un livello assistenziale elevato e appropriatezza delle prestazioni.

FARMACOVIGILANZA COME STRUMENTO INDISPENSABILE PER IL MIGLIORAMENTO DELL'APPROCCIO PRESCRITTIVO NELLA POPOLAZIONE GERIATRICA. PROGETTO VIGER E ESPERIENZA LOMBARDA

Carnovale Carla (a), Perrone Valentina (a), Clementi Emilio (a,b), Radice Sonia (a)
(a) *Unità Operativa Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche,
Azienda Ospedaliera L. Sacco-Polo Universitario, Università degli Studi, Milano*
(b) *Istituto Scientifico IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. Il ruolo della farmacovigilanza in età geriatrica è di grandissima rilevanza in quanto gli anziani sono particolarmente esposti agli effetti tossici ed indesiderati dei farmaci a causa di variazioni a livello farmacodinamico e farmacocinetico. Tali alterazioni concorrono a determinare una situazione delicata, dove le conseguenze dell'invecchiamento e la presenza di morbidità multiple, implicano un'accurata scelta del tipo di farmaco e del dosaggio, il cui profilo di sicurezza ed efficacia molto spesso non è stato adeguatamente valutato nei *trials* clinici disponibili per questa fascia della popolazione. Alla luce di ciò Regione Lombardia ha ritenuto opportuno attivare un progetto di farmacovigilanza (ViGer, Vigilanza in Geriatria) che potesse sia rilevare le ADR in geriatria, che migliorare l'approccio farmacologico nell'anziano.

Metodi. È stata analizzata la banca dati delle segnalazioni spontanee geriatriche relative al Progetto ViGer, provenienti dal territorio lombardo (Residenze Sanitarie Assistite e Medici di Medicina Generale), al fine di quantificare e analizzare nel dettaglio tutte le reazioni avverse segnalate, con particolare riguardo a quelle probabilmente evitabili, dovute a interazioni farmacologiche note in letteratura, al fine di valutare l'impatto delle ADR sulla salute e sulla qualità della vita dei pazienti coinvolti.

Risultati. Nel periodo settembre 2011-agosto 2012, sono pervenute al centro coordinatore un totale di 253 segnalazioni di sospette ADR geriatriche. Il 17% sono risultate reazioni avverse gravi, il 13% eventi non noti. Il 68% dei pazienti coinvolti sono donne, il 32% uomini. Il 40% delle ADR sono risultate relative a patologie cutanee, il 27% a patologie gastrointestinali, il 19% a patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione ed il 18% a disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso. Le reazioni probabilmente evitabili, in quanto coinvolta nella ADR una documentata interazione farmacologica, sono state >5%.

Conclusioni. Il continuo monitoraggio delle ADR è uno strumento fondamentale per migliorare la gestione della terapia farmacologica nella popolazione anziana, alla luce del fatto che l'approccio prescrittivo è complicato dalla possibilità che più farmaci possano interagire tra di loro concorrendo a determinare o protrarre eventi clinicamente rilevanti che, contribuiscono a perpetrare la cascata prescrittiva. La collaborazione fra medico e farmacologo ha contribuito a far accrescere l'attenzione verso questo tipo di problema, coinvolgendo progressivamente un cospicuo numero di segnalatori in una fitta rete di farmacovigilanza geriatrica.

UTILIZZO DELLE STATINE IN UNA COORTE DI PAZIENTI DELLA ASL SASSARI DOPO LA REVISIONE DELLA NOTA 13

Carta Rita Lucia, Dachena Ornella, Doddo Maria Teresa, Fadda Marisa, Fois Maria Paola, Milia Laura

Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL, Sassari

Introduzione. Dal 16/07/2011 è entrata in vigore la nuova nota AIFA 13 che modifica i criteri per la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti a carico del SSN. La principale novità riguarda la scelta delle statine, suddivise in 1° e 2° livello, scelta che viene modulata in funzione del livello del rischio e del relativo *target* terapeutico. Alla luce dei nuovi criteri di appropriatezza prescrittiva introdotti con la revisione della Nota, lo scopo di questo lavoro è descrivere l'impiego delle statine in un campione di pazienti *naive* della nostra ASL.

Metodi. È stato selezionato un campione di 1.092 pazienti *naive* che ha iniziato la terapia nel 1° trimestre del 2012. Sono considerati "nuovi trattati" quei pazienti che non hanno ricevuto prescrizioni di statine nei 12 mesi antecedenti il trimestre in esame. Per ciascun paziente è stato registrato il primo farmaco ricevuto ed il relativo dosaggio. Il gruppo di controllo è costituito da pazienti *naive* (1.011), selezionati con gli stessi criteri, trattati nel 1° trimestre 2011. Fonte dati: database prescrizioni farmaceutiche SSN ASL Sassari.

Risultati. Il 48% dei pazienti viene trattato con statine di 1° livello ed il 52% con statine di 2° livello. Nel gruppo di controllo, le percentuali sono rispettivamente del 34% e del 66%. Tra le statine di 1° livello, la maggior parte dei pazienti è trattata con simvastatina (76%); tra quelle di 2° livello con atorvastatina (58%). Nel gruppo di controllo, nelle statine di 1° livello la simvastatina è la più prescritta (62% pazienti), tra quelle di 2° livello la rosuvastatina (51% pazienti). La percentuale dei pazienti trattati con le singole statine è la seguente: 37% simvastatina (dose media 20,8 mg), 30% atorvastatina (dose media 25,5 mg), 21% rosuvastatina (dose media 11,8 mg), 6% pravastatina (dose media 31 mg), 5% lovastatina (dose media 22,8 mg) e 1% fluvastatina (dose media 70,8 mg). Nel gruppo di controllo: rosuvastatina (33,3%), atorvastatina (32,7%), simvastatina (21%), pravastatina (6,5%), lovastatina (4,5%) e fluvastatina (2%). Stratificando per sesso ed età, le femmine risultano le più trattate (52,2%) e la maggiore esposizione in entrambi i sessi si ha nei pazienti di età compresa fra 65 e 74 anni (29,7%). Per le statine di 1° livello i dati coincidono con quelli generali, mentre per le statine di 2° livello i maschi risultano i più trattati e la maggiore esposizione si ha nella fascia d'età >75 anni.

Conclusioni. Nel nostro campione i pazienti vengono trattati soprattutto con statine di 2° livello, con una riduzione della percentuale di utilizzo del 14% rispetto al gruppo di controllo. Parallelamente aumenta l'utilizzo delle statine di 1° livello e la simvastatina diventa per la prima volta il farmaco più prescritto. Questa inversione di tendenza è legata senza dubbio ai nuovi criteri introdotti con la nota 13, anche se in base ai dati generali sull'incidenza dei livelli di rischio ci si dovrebbe attendere una maggior percentuale di pazienti trattati con statine di 1° livello.

EFFICACIA E IMPATTO DELLE MISURE REGOLATORIE: ANALISI DELL'EFFETTO DELLA CONTROINDICAZIONE AI COXIB SU UNA POPOLAZIONE DI INFARTUATI DELLA REGIONE LOMBARDIA

Conti Valentino (a), Venegoni Mauro (a), Traversa Giuseppe (b), Patrono Carlo (c), Merlino Luca (d), Rivolta Alma Lisa (a)

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

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

(c) *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(d) *Unità Operativa Governo dei Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano*

Introduzione. Esistono pochi studi sull'impatto che le misure regolatorie hanno sulla prescrizione dei medici, e complessivamente sulla loro efficacia. Analizzando negli anni (2001-2010) la prescrizione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di coxib nella popolazione di pazienti reduci da un infarto miocardico acuto (IMA) della Regione Lombardia si è voluto verificare l'impatto sulle prescrizioni del ritiro del rofecoxib (settembre 2004) e della successiva controindicazione dei coxib nei portatori di malattie cardiovascolari (dicembre 2004).

Metodi. Dal registro regionale delle dimissioni ospedaliere sono stati estratti tutti i pazienti residenti in Lombardia, affetti da IMA con ricovero per episodio iniziale di assistenza, che non avessero avuto un precedente IMA nei 12 mesi precedenti. Sono stati presi in esame solo quelli con sopravvivenza superiore a 30 giorni dalla dimissione, seguiti fino a una di queste possibilità: morte, emigrazione, nuovo ricovero per IMA, fine del *follow-up* (31.12.2010). Di questi pazienti sono state estratte tutte le prescrizioni di FANS e coxib ed è stato valutato il numero di pezzi di FANS e coxib prescritti nell'anno solare relativo all'insorgenza dell'infarto miocardico.

Risultati. Nel corso del periodo 2001-2010 la prescrizione di FANS e coxib è diminuita in Lombardia, rispettivamente da 5,782 milioni di pezzi a 3,025 (FANS) e da 1,177 a 0,415 (coxib). I pazienti ricoverati per IMA nel periodo 2001-2010 sono stati 122.440 (*range* annuale da 10.408 a 13.295). L'incidenza della prescrizione di FANS negli infartuati nell'anno solare dell'incidenza dell'infarto è passata da 329 confezioni per 1.000 persone del 2001 a 174 del 2010, mentre quella di coxib da 60 a 13. In particolare nell'anno successivo alla controindicazione dei coxib la percentuale di utilizzatori è nettamente diminuita (da 52 a 8, -85%), molto di più della diminuzione degli utilizzatori di FANS (da 253 a 194, -23%). La diminuzione di utilizzo ha interessato sia il celecoxib che l'etoricoxib, oltre alla scomparsa del rofecoxib. Il calo nell'uso di coxib, ma anche di FANS, è riscontrabile anche nella popolazione generale, con lo stesso andamento che negli infartuati.

Conclusioni. La prescrizione di FANS e coxib è in progressiva diminuzione in Lombardia, in maniera più accentuata che nel resto d'Italia. Il ritiro del rofecoxib e la controindicazione all'uso dei coxib nei cardiopatici ha determinato una netta riduzione nell'uso dei coxib e una concomitante riduzione nell'uso dei FANS. Questi fenomeni, più accentuati nei pazienti infartuati, sono però anche evidenti nella popolazione generale della Lombardia.

ADERENZA E PERSISTENZA ALLA TERAPIA CON IPOLIPEMIZZANTI AD ALTE DOSI

Dairaghi Mariangela (a), Fontana Arabella (b)

(a) *Farmacia Territoriale, ASL, Novara*

(b) *Dipartimento Attività Socio-Sanitarie Integrate, Direzione Sanitaria, ASL, Novara*

Introduzione. Dagli studi si è dimostrato che nella sindrome coronarica acuta, le statine maggiormente efficaci sulla riduzione del c-LDL ed utilizzate ad alte dosi, possono ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare. Pertanto si è valutata aderenza e persistenza alla terapia con statine ad alte dosi in pazienti residenti nel territorio aziendale in collaborazione con AstraZeneca.

Metodi. Interrogazione database amministrativi ASL NO (anagrafica assistiti, prescrizioni farmaceutiche territoriali) negli anni 2008-2010. Definizione della coorte: tutti i soggetti di età ≥ 18 anni con almeno una prescrizione di farmaci atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 20 mg nell'anno 2009, che non presentano prescrizioni di statine ad alte dosi nell'anno 2008. *Follow-up*: data della prima prescrizione di statina (data indice) per un anno da tale data. Stratificazione della popolazione: per età, sesso, terapie concomitanti, modalità utilizzo (spot, occasionale, cronico), aderenza misurando *Medical Possession Ratio* (MPR) considerando schema posologico una compressa/die. La persistenza ovvero la continuità della terapia nel tempo è stata definita Continua se il soggetto riceve una prescrizione entro 60 giorni dalla fine teorica della prescrizione precedente, Interrotta se il soggetto non la riceve una prescrizione entro 60 giorni, Sequenziale se la prescrizione avviene prima della fine teorica della terapia.

Risultati. La coorte è risultata composta da 547 soggetti, di cui 462 in terapia con rosuvastatina 20 mg e 85 con atorvastatina 80 mg. I maschi sono in percentuale maggiore 58%, l'età media è 66 anni (DS 11,6). I soggetti della coorte sono nel 27% in terapia antidiabetica e 62% antiaggregante. I soggetti che dopo un mese hanno interrotto la terapia sono il 30%, dopo 6 mesi 13%, dopo un anno 57%. La dismissione ad un mese di terapia cresce con l'età ed è maggiore nei soggetti con età > 75 anni. Analizzando le modalità di prescrizioni, gli utilizzatori spot sono il 29%, occasionali 32% e cronici 39%. Il 44,7% dei soggetti in terapia cronica presenta una aderenza ottimale $MPR \geq 80\%$. Per quanto riguarda la persistenza nei pazienti cronici, il 75% presenta una terapia continua, il 25% interrotta e nessuno una terapia sequenziale.

Conclusione. I risultati dello studio hanno evidenziato che i pazienti è in trattamento cronico, con MPR ottimale e che continuano la terapia dopo un anno sono meno del 50%, percentuali basse per un uso corretto dei farmaci soprattutto in prevenzione secondaria. Si rendono perciò necessari opportuni programmi di formazione indirizzati agli operatori sanitari e l'attuazione di processi di verifica dell'aderenza alle terapie croniche periodicizzato.

FARMACOVIGILANZA IN AMBITO INFERMIERISTICO: UNO STUDIO QUALI-QUANTITATIVO

De Angelis Alessia (a), Giusti Angela (b), Caffari Bruno (b), De Matthaeis Maria Caterina (c)
(a) Azienda Sanitaria Locale RM F, Ospedale San Paolo, Civitavecchia
(b) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(c) Unità Operativa Vigilanza Farmaceutica Convenzionata e Farmacovigilanza, AUSL Roma F, Roma

Introduzione. Lo scopo dello studio è comprendere il livello di conoscenza e di interesse sulla farmacovigilanza da parte degli infermieri, individuare alcuni atteggiamenti che impediscono la segnalazione delle reazioni avverse osservate, rilevare i bisogni formativi e promuovere attività di comunicazione e formazione che rendano la farmacovigilanza attività costitutiva degli infermieri.

Metodi. Lo studio è di tipo quali-quantitativo, con la combinazione di una parte descrittiva-correlazionale seguita da una parte qualitativa di approfondimento condotta con *focus group*. Per la parte descrittiva, è stato selezionato un campione di convenienza includendo tutti gli infermieri e i coordinatori in servizio presso l'Ospedale San Paolo di Civitavecchia ASL RMF e il DEA dell'Azienda Ospedaliera San Filippo Neri nel periodo maggio-agosto 2011. L'indagine è stata condotta utilizzando un questionario CAP (Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche) strutturato, auto compilato e precedentemente utilizzato in un percorso di formazione sulla stessa tematica, rivolto ai Medici di Medicina Generale. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Epi-Info versione 3.5.3 e il Software SITA. Per la parte qualitativa è stato condotto un *focus group* presso l'ospedale di Civitavecchia, a cui hanno partecipato infermieri e coordinatori.

Risultati. I questionari restituiti sono stati 210, con un tasso di rispondenza rispettivamente del 76% presso l'Ospedale San Paolo di Civitavecchia e del 73% presso il Dipartimento Emergenza e accettazione dell'Azienda Ospedaliera San Filippo Neri. Il 37,1% ha dichiarato di conoscere il sistema di Farmacovigilanza, l'86,5% non sa dove reperire la scheda per la segnalazione di reazione avversa, l'85,7% non sa come compilarla e il 93,3% non ha mai fatto una segnalazione dall'inizio della professione, ma l'88,8% sarebbe interessato ad eventi formativi. Chi conosce il sistema di Farmacovigilanza non pensa che la segnalazione sia un procedimento burocratico (OR=3,8, IC 95%: 1,9-7,7, p=0,000017) e non individua nella propria mancanza di tempo una ragione di non segnalazione (OR=2,0, IC 95%: 1,0-9,8, p=0,01). Considerare utile la segnalazione è associato significativamente sia alla conoscenza del sistema di Farmacovigilanza (OR=2,0, IC 95%: 1,1-2,2, p=0,006) sia alla procedura di segnalazione (OR=2,2, IC 95%: 1,0-4,9, p=0,02). Gli infermieri professionalmente più giovani (≤ 11 anni di servizio) non pensano che la segnalazione sia compito esclusivo del medico (OR=2,3, IC 95%: 1,2-4,2, p=0,002). Infine, l'88,8% sarebbe interessato ad approfondire le proprie conoscenze attraverso specifici interventi formativi. Dall'analisi dei dati qualitativi è emersa la convinzione che possa essere considerata "segnalazione" anche la

semplice comunicazione al medico o in cartella. La procedura di segnalazione delle ADR non è nota, nonostante la scheda sia accessibile dal sistema intranet.

Conclusioni. Lo scenario che emerge dall'indagine delinea un profilo di infermiere da un lato non pienamente consapevole del proprio ruolo attivo nella segnalazione ma dall'altro con un elevato interesse ad essere formato. Sarebbero utili interventi di comunicazione e di formazione promossi in collaborazione con il servizio di Farmacovigilanza dell'Azienda.

PRIMA TERAPIA BIOLOGICA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANTI-TNF O TOCILIZUMAB?

De Maddi Gian Marco

Servizio di Farmacia, Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. La terapia convenzionale dell'Artrite Reumatoide (AR) comprende l'uso di FANS e Corticosteroidi, che controllano la sintomatologia, e di farmaci che modificano il decorso della malattia (DMARD's), come il metotrexato. La non-responsività al metotrexato implica l'impiego dei farmaci biologici prodotti da tecnologia DNA-ricombinante e in grado di bloccare in modo selettivo i principali mediatori dell'infiammazione. etarnecept, infliximab, adalimumab, certolizumab e golimumab agiscono da inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF-alfa); il tocilizumab è un farmaco biologico attivo sul processo flogistico e degenerativo a livello articolare mediante inattivazione del recettore dell' Interleuchina-6. L'Autore si è proposto di esaminare la più recente letteratura scientifica a disposizione con lo scopo di individuare la terapia biologica dell'AR più appropriata in caso di risposta insufficiente, intolleranza o controindicazioni all'uso dei DMARD's.

Metodi. Si è consultato PubMed/Medline, uno dei principali database bibliografico *on line* contenente informazioni sulla letteratura scientifica biomedica, con l'intento di rinvenire le più recenti revisioni sistematiche e metanalisi in cui fossero valutati esiti clinici e profilo di sicurezza della prima terapia biologica dell'Artrite Reumatoide.

Risultati. Due *review* pubblicate nel 2012 a cura dell'*American College of Rheumatology* e del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), basate sull'analisi dell'efficacia, sicurezza e rapporto costo-efficacia, concordano nell'individuare gli anti-TNF come terapia biologica di prima linea per il trattamento dell'AR quando l'impiego del metotrexato è inadeguato, non tollerato o controindicato. Se l'anti-TNF impiegato è inefficace oppure provoca effetti collaterali o eventi avversi si può optare per un altro inibitore del TNF o per un farmaco biologico con differente meccanismo di azione (rituximab). Seppur registrato per l'uso in caso di risposta insufficiente a metotrexato e anti-TNF, il tocilizumab è raccomandato per il trattamento dell'AR attivata da Interleuchina-6, caratterizzata da segni peculiari di coinvolgimento sistemico e affaticamento.

Conclusioni. I farmaci biologici rappresentano un trattamento efficace e sicuro dell'AR ma il loro costo elevato ha prodotto un consistente incremento della spesa farmaceutica. Si ritiene che alla sua ottimizzazione si possa mirare promuovendo l'appropriatezza prescrittiva di tali farmaci attraverso la definizione e/o l'aggiornamento dei percorsi diagnostico-terapeutici da perseguire, garantendo comunque in tale processo multidisciplinare l'assoluto rispetto del diritto fondamentale alla salute di tutti i cittadini.

PROGETTO EUROPEO ARITMO: CONTRIBUTO DELLA FARMACO-UTILIZZAZIONE NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ARITMIE DA FARMACI ANTI-INFETTIVI, ANTIPSIKOTICI ED ANTI-ISTAMINICI

De Ponti Fabrizio (a), Poluzzi Elisabetta (a), Raschi Emanuel (a), Godman Brian (b), Herman Goossens (c)

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

(b) *Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Svezia*

(c) *ESAC Management Team, University of Antwerp, Antwerp, Belgio*

Introduzione. Il progetto ARITMO (*Arrhythmogenic Potential of Drugs*, FP7 grant agreement n. 241679, [www://aritmo-orject.org](http://www.aritmo-orject.org)) indaga il potenziale pro-aritmico di anti-infettivi, antipsicotici ed anti-istaminici, attingendo da fonti di dati molto eterogenee tra loro (es. segnalazione spontanea, archivi clinici, modellistica molecolare) per giungere ad una valutazione multidimensionale del rischio. L'analisi di farmaco-utilizzazione potrà fornire una dimensione epidemiologica del rischio, valutando entità e trend di consumo di queste classi di farmaci in diversi Paesi Europei.

Metodi. Per antipsicotici (ATC: N05A) ed anti-istaminici (R06), sono stati raccolti dati in collaborazione con il network CNC (*Cross National Comparisons*) e Agenzie Regolatorie Nazionali. I dati sono stati validati localmente per l'accuratezza. Per i farmaci anti-infettivi, il consorzio ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, www.esac.ua.ac.be) ha fornito dati di utilizzo territoriale e ospedaliero di antibatterici per uso sistemico (J01), antimicotici (J02 e D01BA), antivirali per uso sistemico (J05), antibatterici per il trattamento della tubercolosi (J04AB), antiprotozoari nitroimidazoli derivati (P01AB), antibiotici impiegati come antisettici intestinali (A07AA). La qualità dei dati ESAC è stata già oggetto di valutazioni qualitative. I dati sono stati espressi in DDD/1.000 abitanti *die* (DDD/TID) per il periodo 2005-2010 (con alcune eccezioni).

Risultati. L'uso di antipsicotici mostra ampie differenze tra i 12 paesi analizzati: nel 2010, da 5,60 (Lituania) a 20,17 (Serbia). Si registrato un incremento variabile, da +0,11 DDD/TID (Norvegia) a +4,12 (Serbia), trainato dagli atipici (+13,82), con un calo dei tipici (-1,39). Tra i farmaci di recente introduzione, aripiprazolo mostra un *trend* costante in tutti i Paesi (picco di +0,47 in Italia), ma senza impiego in Serbia. Flufenazina raggiunge utilizzo apprezzabile solo in Slovenia (1,63 nel 2010) e Serbia (3,52 nel 2009). L'uso di anti-istaminici mostra notevoli diversità nei 13 paesi analizzati: nel 2009, da 0,92 (Lituania), a 59,86 (Norvegia). In Svezia, una quota significativa risulta OTC (11,63 vs 24,59 rimborsata). Loratadina ha un picco di consumo di 47,2 in Croazia, e cetirizina di 9,4 in Norvegia. L'uso ambulatoriale di anti-infettivi nei 33 Paesi analizzati varia nel 2009 tra 38,6 DID (Grecia) e 10,2 (Romania). L'uso di fluorochinoloni e macrolidi (noti per il loro rischio pro-aritmico) è aumentato nella maggior parte dei Paesi: in Grecia +7 DID (macrolidi) e +1,5 (fluorochinoloni).

Conclusioni. La raccolta sistematica dei dati di farmaco-utilizzazione ha evidenziato: (a) una notevole diversità di impiego di anti-istaminici, antipsicotici ed anti-infettivi; (b) alcuni scenari che richiedono sorveglianza mirata da parte delle Agenzie Regolatorie: infatti, le differenze emerse sono attribuibili a possibili diversità nelle abitudini prescrittive e di *co-payment* ed implicano un livello di rischio pro-aritmico diversificato tra Paesi.

CABERGOLINA E RISCHIO DI FIBROSI E INSUFFICIENZA VALVOLARE CARDIACA: UNA METAANALISI DI 12 STUDI OSSERVAZIONALI

De Vecchis Renato (a), Palmisani Leonardo (b), Esposito Claudia (c), Di Biase Giuseppina (d), Ariano Carmelina (d), Cantatrione Salvatore (a)

(a) UO Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli

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

(c) Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Seconda Università di Napoli, Napoli

(d) UO Neuroriabilitazione, Clinica S. Maria del Pozzo, Somma Vesuviana, Napoli

Introduzione. Il concetto che alcuni agonisti della dopamina ergot - derivati, in particolare pergolide e cabergolina, siano potenzialmente lesivi per le valvole cardiache è stato accreditato da ricerche recenti. Tale effetto tossico dipenderebbe dalla proprietà di pergolide e cabergolina di interagire con i recettori serotoninergici di tipo 5HT_{2B} abbondantemente rappresentati nello endocardio valvolare. Ci siamo ripromessi di valutare il rischio di insufficienze valvolari cardiache nei pazienti trattati con cabergolina - cioè il più usato oggi tra gli ergot-derivati - effettuando la revisione sistematica e meta-analisi di studi recenti.

Metodi. Studi osservazionali sono stati selezionati dalla banca dati Pubmed secondo alcuni criteri predeterminati al fine di effettuare un confronto tra la prevalenza di valvulopatia rilevata nei pazienti trattati con cabergolina - sia per malattia di Parkinson (PD - *Parkinson's Disease*) che per iperprolattinemia - e quella rilevata in pazienti con le medesime patologie ma con anamnesi negativa per uso di cabergolina.

Risultati. Sulla base di 5 studi trovati corrispondenti ai nostri criteri di selezione, sono stati conteggiati 634 pazienti con PD che assumevano cabergolina, che sono stati confrontati con 9.120 pazienti con PD non trattati con cabergolina (ossia trattati con associazione preconstituita "levodopa-inibitore della dopa-decarbossilasi", da sola o in associazione con un agente dopaminergico non ergot-derivato). È stato rilevato così che una insufficienza valvolare - con rigurgito da moderato a grave di una o più valvole cardiache - era significativamente più frequente nei pazienti PD che assumevano cabergolina rispetto a quelli trattati con regimi escludenti la cabergolina o altri dopaminoagonisti ergot-derivati (*Odds ratio* aggiustato secondo Mantel-Haenszel (MH): 7,25 95% IC: 3,71-14,18; $p < 0,0001$). D'altra parte, sulla base dei 7 studi selezionati che valutavano pazienti con iperprolattinemia, i pazienti trattati con cabergolina (444 nel complesso) hanno mostrato un rischio significativamente più alto di insufficienza tricuspide di grado lieve-moderato rispetto ai controlli sani non trattati (954 nel complesso) - modello meta-analitico degli effetti fissi: adjusted (MH) *Odds ratio*: 1,92 95% IC: 1,34-2,73; $p = 0,0003$. Invece, non sono state rilevate differenze significative riguardo alla prevalenza di insufficienza valvolare mitralica o aortica nel confronto tra pazienti con iperprolattinemia che assumevano cabergolina e controlli sani o iperprolattinemici non ricevanti questo farmaco.

Conclusioni. Nei pazienti con PD il trattamento con cabergolina è risultato associato ad aumentato rischio di rigurgito valvolare cardiaco moderato-severo. Inoltre, dalla presente meta-analisi si potrebbe arguire un aumentato rischio di rigurgito lieve - moderato della valvola tricuspide per i pazienti iperprolattinemici che assumono cabergolina.

EFFETTI DELLE STATINE SULLA EVOLUZIONE DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA NON REUMATICA: UNA META-ANALISI DI STUDI RECENTI

De Vecchis Renato (a), Palmisani Leonardo (b), Esposito Claudia (c), Di Biase Giuseppina (d), Giasi Anna (a), Cioppa Carmela (a), Cantatrione Salvatore (a)

(a) UO Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli

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

(c) Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi, Napoli

(d) UO Neuroriabilitazione, Clinica S. Maria del Pozzo, Somma Vesuviana, Napoli

Obiettivo. Sintetizzare mediante meta-analisi i risultati di recenti studi sperimentali incentrati sulla possibile efficacia terapeutica delle statine per la stenosi valvolare aortica calcifica non-reumatica (AS).

Metodi. Studi osservazionali e *trials* randomizzati controllati (RCTs) sono stati selezionati a partenza dal database Pubmed per valutare la progressione emodinamica della AS in pazienti trattati con statine rispetto ai controlli. Come *endpoint* è stata prescelta la variazione annualizzata di una o più delle seguenti misure ultrasonografiche: velocità di picco del jet transvalvolare aortico (PV), gradiente pressorio transvalvolare aortico di picco (PG), gradiente pressorio transvalvolare aortico medio (MG), Area Valvolare Aortica (AVA).

Risultati. Sono stati selezionati in tutto 9 studi. Un minore aumento annualizzato del PV è stato trovato nei pazienti trattati con statine rispetto ai controlli - WMD (*Weighted Mean Difference*: media ponderata delle differenze) complessiva: -0,09 m/sec/anno, 95% IC: -0,16, -0,01 p=0,018). Allo stesso modo, un più piccolo incremento annualizzato del PG è stato trovato nel gruppo-statine (WMD complessivo: -2,04 mm Hg/anno IC95%: -3,56, -0,52 p=0,0085). Invece gli effetti complessivi del trattamento sulla variazione annualizzata tanto del MG quanto della AVA nei pazienti trattati con statine non sono risultati significativamente diversi rispetto ai controlli. Inoltre, non c'è stata significativa differenza di *outcomes* cardiovascolari clinici nei gruppi assegnati al trattamento con statine rispetto ai gruppi assegnati a placebo in ciascuno dei tre RCTs e alla valutazione meta-analitica complessiva.

Conclusioni. È stato identificato un significativo rallentamento della progressione emodinamica della AS ad opera della terapia con statine, limitatamente al riscontro di ridotto incremento annualizzato della velocità di picco del jet transvalvolare aortico e del gradiente transvalvolare di picco; d'altro canto, nei pazienti con AS trattati con statine non sono stati trovati, rispetto ai controlli, significativi miglioramenti per le variazioni annualizzate del gradiente transvalvolare medio e dell'area valvolare aortica, né tantomeno - nei tre RCTs in cui sono stati calcolati - per gli *odds* di sostituzione valvolare aortica e di morte cardiovascolare. Pertanto l'utilità delle statine nel ritardare la progressione emodinamica ed anatomica della stenosi valvolare aortica calcifica della età media rimane controversa. In questo contesto di dati contrastanti, potrebbero essere utili e dirimenti ulteriori studi, in particolare quelli miranti alla valutazione dei possibili effetti benefici delle statine in sottogruppi selezionati di pazienti con AS associata a rilevanti comorbidità aterosclerotiche, nei quali è probabile che esista una condivisione di substrato patogenetico tra AS e aterosclerosi, suscettibile di miglioramento sostanziale ad opera di una terapia con statine.

INDAGINE QUALITATIVA SU CONOSCENZE, ATTEGGIAMENTI E PRATICHE SULL'USO DEI FARMACI, FARMACOVIGILANZA E GESTIONE DELL'ALLATTAMENTO (PROGETTO FARFALLA)

Della Barba Maria Ida (a), De Vincenti Annie Yasmine (a), Giusti Angela (b), Oliva Carla (c),
Dalmastri Federica (d), Palazzi Fei Lucilla (e)

(a) *Scienze Infermieristiche e Ostetriche, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

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

(c) *Presidio Ospedaliero Territoriale Ostetrica, ASL Roma H, Roma*

(d) *Pediatra di Libera Scelta, Genzano di Roma, Roma*

(e) *CPSE Ostetrica, Consultorio Familiare di Lanuvio, Roma*

Introduzione. Sono sempre più numerosi gli studi scientifici e le politiche nazionali che collocano la protezione, promozione e il sostegno dell'allattamento al seno tra le priorità di salute pubblica. A fronte del costante aumento della prevalenza dell'allattamento esclusivo al seno a 6 mesi, saranno sempre più frequenti le donne che, dovendo ricorrere ad un farmaco durante questo delicato periodo, vorranno continuare ad allattare. Dalla letteratura emerge che il 66% delle donne fa uso di farmaci durante il periodo dell'allattamento, il 30% esita ad assumere farmaci e l'11% non inizia ad allattare se è in corso una terapia farmacologica. I foglietti illustrativi dei farmaci, nell'80% dei casi, contengono la frase "controindicato in gravidanza ed in allattamento", nonostante oggi sia noto che il farmaco non va somministrato solo qualora vi siano motivi fondati che ne sconsiglino l'utilizzo. La prescrizione ingiustificata di interrompere l'allattamento è ancora una pratica diffusa e spesso le mamme fanno ricorso a rimedi cosiddetti "naturali", considerati meno rischiosi per il bambino ma sulla cui sicurezza in allattamento si hanno poche informazioni.

Metodi. L'indagine è di tipo qualitativo fenomenologico. Gli strumenti di rilevazione sono stati i *focus-group* e le interviste semi-strutturate, registrate su supporto audio. L'analisi dei dati è stata di tipo categoriale ed è stata fatta sia con il metodo della *long table analysis* sia con l'ausilio del software NVivo 10.0.

Risultati. Tra maggio e giugno 2012 sono state condotte cinque interviste e un *focus group*. L'analisi è stata fatta secondo cinque temi principali sull'uso dei farmaci in allattamento: i farmaci utilizzati, la gestione dell'allattamento, l'offerta informativa, farmaci vs prodotti "naturali", reazioni avverse ai farmaci e ai prodotti naturali. In generale, i farmaci sono considerati pericolosi in allattamento e le donne preferiscono "sopportare" il dolore piuttosto che fare un trattamento. È opinione diffusa che nella maggioranza dei casi sia necessario interrompere l'allattamento qualora sia necessario ricorrere a una terapia farmacologica, anche per farmaci di nota sicurezza. Le donne fanno richiesta di informazioni e riportano i propri dubbi a più figure professionali, prevalentemente il pediatra di libera scelta, il medico di medicina generale, lo specialista e l'ostetrica del consultorio familiare, ottenendo pareri spesso discordanti. Internet è una fonte di informazioni importante sull'uso dei farmaci in allattamento, così come lo scambio di

opinioni tra le madri allattanti. Nessuna tra le partecipanti era a conoscenza di numeri telefonici o di centri di riferimento specifici per i farmaci in allattamento. La persona di riferimento in caso di reazioni avverse da farmaci o da prodotti naturali rimane il prescrittore. Nessuna delle partecipanti era a conoscenza della possibilità di segnalare le eventuali reazioni avverse attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Conclusioni. Le conoscenze delle mamme sull'uso dei farmaci in allattamento dipendono in larga misura dalla formazione e dalle capacità comunicative degli operatori sanitari. Dall'indagine emerge un forte bisogno di informazione affidabile e accessibile sull'uso dei farmaci in allattamento e sui prodotti cosiddetti "naturali". L'attuale atteggiamento cautelativo sia da parte delle madri sia dei professionisti e l'impropria sospensione dell'allattamento al seno non sono giustificate ed è necessario offrire attivamente l'accesso a fonti informative adeguate.

VALUTAZIONE DEI FARMACI VETERINARI PER ANIMALI DESTINATI ALLA PRODUZIONE DI ALIMENTI. TERNI 2009

Dettori Annalisa (a), Scoccia Eleonora (a), Faccenda Laura (a), Cristofori Marco (b), Maresca Carmen (a)

(a) Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia

(b) Centro Studi per la Ricerca Biostatistica ed Epidemiologica in Sicurezza Alimentare, Orvieto, Terni

Introduzione. I veterinari pubblici sono impegnati nel controllo, vigilanza e sorveglianza del farmaco veterinario tramite la farmacovigilanza, farmacovigilanza e l'attuazione di Piani nazionali. In questo complesso sistema di "controllo del farmaco veterinario" è carente una valutazione descrittiva delle prescrizioni di medicinali per la cura di animali destinati alla produzione di alimenti. Lo scopo di questa ricerca è stato quello di valutare l'utilizzo dei farmaci negli animali, in relazione al principio attivo, alla specie ed alla popolazione animale residente nel territorio di Terni (ASL4).

Metodi. Studio di tipo retrospettivo, relativo ai farmaci veterinari prescritti nella ASL4 Terni nel 2009. I dati relativi ai farmaci veterinari prescritti in ricette, redatte in triplice copia e pervenute alla ASL4 Terni nel 2009 in formato cartaceo, sono stati inseriti in un database (Access) ed elaborati con STATA11.

Risultati. Su un totale di 1.825 prescrizioni, 559 sono state compilate come scorta da veterinari liberi professionisti. Gli antimicrobici hanno rappresentato oltre la metà dei medicinali prescritti (1.044/2.426); le associazioni di antimicrobici sono state il 33,5% sul totale (350/1.044); di seguito le penicilline con il 17,6% (184/1.044), le tetracicline con il 17,2% (180/1.044) e i chinoloni 11,8% (123/1.044). Il numero di animali trattati con gli antimicrobici è stato di 1.943.206, gli avicoli erano 1.928.784 (99,3%), i lagomorfi 6.193, i suini 5.377. Il costo complessivo di tutti i farmaci antimicrobici prescritti è stato di 123.429,90 euro. I vaccini prescritti sono stati 594 (24,5%) su un totale di 2.426 farmaci per uso diretto. Il costo complessivo relativo all'acquisto delle confezioni di vaccini prescritti è stato di 269.557,9 euro.

Conclusioni. Poiché la maggior parte delle prescrizioni, è opera di veterinari liberi professionisti, in quanto compete a loro principalmente la cura del singolo o del gruppo di animali, diventa indispensabile il rapporto tra questa categoria e quella dei veterinari pubblici per una comune visione sull'uso del farmaco in genere e più specificatamente per gli antimicrobici. Considerando che la realtà zootecnica dell'Umbria è piccola con un decremento costante negli ultimi anni soprattutto degli allevamenti bovini di piccola consistenza (aziende per lo più da carne; oltre il 90%) e che l'allevamento del coniglio viene considerata una realtà zootecnica minore, che fornisce un prodotto alimentare sicuro, non sono pochi gli animali trattati. Positivo invece è l'equilibrio tra le prescrizioni per antimicrobici e vaccini.

Progetto di Ricerca Corrente realizzato con i fondi del Ministero della Salute: IZSUM 9/09RC.

ANALISI TERRITORIALE DELL'APPROPRIATEZZA DEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA NELLA REGIONE LAZIO: DATI DALLO STUDIO *OUTPUT*

Di Martino Mirko (a), Bauleo Lisa (a), Kirchmayer Ursula (a), Cappai Giovanna (a), Cascini Silvia (a), Pinnarelli Luigi (a), Agabiti Nera (a), Fusco Danilo (a), Pistelli Riccardo (b), Colamesta Vittoria (b), Davoli Marina (a)

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

(b) *Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Introduzione. Il trattamento regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è determinante per rallentare la progressione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Nessuna linea guida raccomanda l'utilizzo dei corticosteroidi inalatori in monoterapia. L'obiettivo dello studio è descrivere l'utilizzo dei farmaci respiratori in pratica clinica nelle aree geografiche di residenza della Regione Lazio.

Metodi. È stata selezionata una coorte di pazienti residenti nel Lazio e dimessi dall'ospedale con diagnosi di BPCO nel 2006-2008. Il *follow-up* era di due anni a partire dalla dimissione ospedaliera ed è stato suddiviso in segmenti semestrali, per valutare dinamicamente le prescrizioni di beta-agonisti a lunga durata (LABA), tiotropio e corticosteroidi inalatori (ICS). I pazienti sono stati classificati in categorie mutuamente esclusive: mai trattati con farmaci in studio, pazienti con inizio tardivo del trattamento, discontinui, ICS in monoterapia (trattamento non appropriato), regolarmente trattati con broncodilatatori a lunga durata. Sono state confrontate 31 aree di residenza sub-regionali, tra queste, i Municipi del Comune di Roma. I tassi di continuità e appropriatezza sono stati aggiustati per le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti attraverso la regressione logistica.

Risultati. Un totale di 10.660 pazienti sono stati inclusi nello studio. Il 54% era di genere maschile, l'età media di 74 (DS=10) anni. L'analisi della farmacoutilizzazione nei due anni successivi al ricovero ha evidenziato, per l'intera Regione Lazio, che il 16,5% dei pazienti non ha ricevuto alcun farmaco in studio, il 6,6% ha iniziato tardivamente il trattamento, il 30,6% ha assunto i farmaci in maniera discontinua, il 12,0% ha assunto per almeno un semestre ICS in monoterapia. Il 34,3% ha assunto regolarmente broncodilatatori a lunga durata. La continuità e l'appropriatezza del trattamento farmacologico presentavano una notevole variabilità tra le aree di residenza considerate. I pazienti continuativi variavano da un minimo del 17,6% nel Comune di Rieti a un massimo del 46,6% nel Comune di Latina. La proporzione di pazienti con ICS in monoterapia variava dal 3,3% nel Comune di Frosinone al 23,0% nel Comune di Fiumicino. La variabilità rimaneva molto elevata anche dopo i processi di aggiustamento.

Conclusioni. In pratica clinica, l'utilizzo dei farmaci per il trattamento della BPCO non è conforme a quanto suggerito dalle linee guida. Lo studio ha evidenziato una notevole variabilità tra le aree di residenza della Regione Lazio. Interventi locali, differenziati in base al territorio, potrebbero contribuire a migliorare la gestione del paziente con BPCO e incrementare i livelli di *compliance* alla terapia farmacologica.

USO DI ARIPIPRAZOLO IN GRAVIDANZA

Eleftheriou Georgios (a), Butera Raffaella (a,b), Gallo Mariapina (a), Lorenzi Federica (a), Sangiovanni Anna (a), Farina Maria Luisa (a)

(a) Centro Antivelelli, Servizio di Informazione Teratologica, Ospedali Riuniti, Bergamo

(b) Centro Antivelelli, IRCCS Fondazione Maugeri, Università degli Studi, Pavia

Introduzione. L'aripiprazolo, farmaco antipsicotico atipico, presenta affinità per i recettori dopaminergici D2 e D3 e serotoninergici 5-HT1A e 5-HT2A, relativamente alta. Nonostante gli studi epidemiologici sull'esposizione in gravidanza agli antipsicotici nel loro complesso non riportino rischio significativo di malformazioni, non vi sono pubblicazioni inerenti alla terapia con aripiprazolo in pazienti gravide.

Metodi. Sono state incluse nello studio tutte le pazienti gravide che hanno contattato il Centro Antivelelli di Bergamo - Servizio di Informazione Teratologica nel periodo gennaio 2007 - dicembre 2010 dopo aver fatto uso di aripiprazolo. Sono state identificate 26 donne esposte all'aripiprazolo (2,5% del totale delle donne esposte a farmaci antipsicotici). Il *follow-up* è stato completato in 18 donne (età media 32 anni) esposte a dosi terapeutiche di 5-30 mg/die di aripiprazolo dalla 5^a alla 14^a settimana della gravidanza. Come gruppo di controllo sono state considerate 27 donne esposte a farmaci ritenuti non teratogeni, come il paracetamolo e l'amoxicillina, confrontabili per età (età media 33 anni) e per abitudini di vita (es. tabagismo).

Risultati. Tra le donne esposte all'aripiprazolo vi sono stati 1 caso interruzione volontaria della gravidanza e 1 caso di aborto spontaneo (1/17, 5,8%); nelle rimanenti 16 gravidanze portate a termine, è stato osservato 1 neonato affetto da strabismo. Nel gruppo di controllo, 1 paziente ha interrotto volontariamente la gravidanza e 2 pazienti hanno abortito spontaneamente (2/26, 7,7%). Non è stato segnalato nessun caso di malformazioni maggiori tra i 24 neonati del gruppo di controllo. Le differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'età gestazionale al momento del parto, il peso neonatale, l'incidenza dell'aborto spontaneo e l'uso di alcool e tabacco durante la gravidanza non erano statisticamente significative.

Conclusioni. In letteratura abbiamo riscontrato solo 6 *case-reports* pubblicati dove è menzionata la terapia con aripiprazolo in gravidanza, e di questi solo 3 riguardavano esposizione nel primo trimestre (1-6). I nostri dati sembrano suggerire che l'aripiprazolo non incrementi il rischio di aborto spontaneo o di malformazioni. Tuttavia, per giungere a conclusioni più attendibili sono necessari ulteriori studi condotti su un più ampio numero di pazienti, al fine di meglio caratterizzare il profilo teratologico dell'aripiprazolo.

PROCEDURA DI GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA NELL'UNITÀ OPERATIVA FARMACEUTICA OSPEDALIERA ASL 4 PRATO

Faggi David (a), Arzilli Paola (b), Bernardini Francesco Enrico (c), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Toccafondi Sara (b), Galloni Cristina (a), Marigliano Anna Lucia (b), Pittorru Mario (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Anichini Alberto (b)

(a) *Università degli Studi, Firenze*

(b) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Pisa*

Introduzione. La forte crescita del numero delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese, dal 2001 ad oggi, e l'impellenza di una riorganizzazione normativa del settore, dettata dalla necessità di doversi uniformare alle disposizioni in materia di *Good Clinical Practice* emesse dall'Unione Europea, ha imposto, anche nell'ambito delle UU.OO. Farmaceutiche ospedaliere, l'adozione di protocolli per la gestione dei farmaci in Sperimentazione Clinica. Il DM del 18 marzo 1998 stabilisce la funzione della U.O. Farmaceutica nella gestione dei farmaci (ricevimento, controllo, registrazione, stoccaggio, distribuzione, restituzione/smaltimento). La U.O. Farmaceutica della AUSL 4 di Prato, a partire dal 01/12/2010, ha adottato un innovativo protocollo di gestione delle Sperimentazioni Cliniche, approvato dalla Direzione Sanitaria e dalla U.O. Sistema Qualità e Relazioni Esterne Aziendali.

Metodi. Nella Farmacia Ospedaliera esiste un locale, con accesso riservato al personale autorizzato, destinato alla gestione dei farmaci in sperimentazione clinica e attrezzato con apparecchiature e software dedicati. Le temperature dell'ambiente e dei frigoriferi sono monitorate costantemente con termometri digitali e allarmati. Il farmacista effettua la registrazione contabile per via telematica e contemporaneamente su modulo cartaceo, registra gli estremi e la data del documento di accompagnamento, la forma farmaceutica del farmaco, il numero di lotto, la data di scadenza e la quantità in entrata. Tutte le documentazioni sono conservate per 7 anni dalla chiusura di ogni studio, secondo normativa. I farmaci in sperimentazione sono codificati, nel programma gestionale, con codice alfanumerico, riconducibile al numero di protocollo di ciascun studio.

Risultati. Questa procedura aziendale informatizzata permette di elaborare *reports* relativi alle movimentazioni dei singoli farmaci (data carico/scarico, quantità movimentata e in stoccaggio, numero di lotto, data scadenza, reparto sperimentatore), e rileva i prodotti in scadenza. Il farmacista mensilmente stampa resoconti delle giacenze e delle scadenze dei farmaci depositati in farmacia e li invia alle UU.OO. interessate. In occasione delle visite dei monitor, vengono resi disponibili le stampe dei grafici delle temperature ambiente ($T_{max} 25^{\circ}C$) e controllata ($2-8^{\circ}C$) e la lista dei lotti dei prodotti in giacenza per il protocollo di pertinenza.

Conclusioni. Il protocollo aziendale consente di avere una gestione dinamica e tracciabile della Sperimentazione Clinica, separata dalle altre attività della U.O. Farmaceutica, e di raggiungere gli obiettivi di qualità, efficienza e contenimento del rischio ispirati dalle GCP redatte dalla Unione Europea.

USO DI ANTIBIOTICI IN BAMBINI NON OSPEDALIZZATI ED EPATOTOSSICITÀ: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO SU REGISTRI SANITARI

Ferrajolo Carmen (a,b), Capuano Annalisa (a), Verhamme Katia (b), Trifirò Gianluca (b,c), 't Jong Geert (b,d), Picelli Gino (e), Giaquinto Carlo (f), Mazzaglia Giampiero (g), Cricelli Claudio (g), Rossi Francesco (a), Sturkenboom Miriam (a,h)

(a) *Dipartimento Medicina Sperimentale, Sezione Farmacologia, Seconda Università, Napoli*

(b) *Dipartimento Informatica Medica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi*

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

(d) *Dipartimento di Pediatria, SickKids Hospital, Toronto, Canada*

(e) *Pedianet-Società Servizi Telematici SRL, Padova*

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

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

(h) *Dipartimento Epidemiologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi*

Introduzione. Gli antibiotici sono associati ad epatotossicità ma tale rischio non è stato quantificato nella popolazione pediatrica. L'obiettivo di questa analisi è stato stimare l'associazione tra uso di antibiotici e rischio di epatotossicità in bambini e adolescenti non ospedalizzati.

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 epatotossicità nella popolazione di età 0-18 anni. Tramite revisione manuale 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 di antibiotico è stato definito corrente se la durata della prescrizione dell'antibiotico terminava nei 15 giorni precedenti la data indice. Le stime del rischio di epatotossicità correlate all'uso di antibiotico (*odds ratio* corretto per infezioni in corso ed uso concomitante di altri farmaci epatotossici, OR, plus 95% intervallo di confidenza, IC) sono state misurate tramite l'analisi di regressione logistica condizionale.

Risultati. 1.035 casi di epatotossicità in bambini e adolescenti sono stati appaiati a 103.306 controlli. L'uso corrente di antibiotici è stato associato ad un rischio di epatotossicità 4 volte maggiore rispetto al non uso (OR 4,1; IC 95% 3,2-5,3). Sono emerse associazioni significative tra epatotossicità e uso corrente dei seguenti antibiotici: co-trimossazolo (5,9; 2,3-15,1); rokitamicina (4,5; 1,4-15,0) e claritromicina (3,2; 2,0-5,2) tra i macrolidi; amoxicillina/clavulanato (2,6; 1,8-3,9) e amoxicillina (2,0; 1,3-3,1) tra le penicilline; ceftriaxone (5,0; 2,0-12,7), cefuroxima (4,7; 1,4-15,2), cefitibuten (4,1; 1,8-9,4), cefpodoxima (3,6; 1,3-10,0), cefixima (3,5; 1,9-6,4) e cefaclor (2,7; 1,3 -5,6) tra le cefalosporine. Tranne che per rokitamicina, tali associazioni rimanevano significative anche nelle analisi di

sensibilità e nelle analisi sul sottogruppo di casi di epatotossicità esclusivamente confermati dallo specialista.

Conclusioni. Lo studio fornisce stime di rischio di epatotossicità correlata all'uso di antibiotici nei bambini e adolescenti non ospedalizzati. In particolare, l'uso corrente di cotrimossazolo, alcune cefalosporine e macrolidi, amoxicillina con/senza acido clavulanico é associato ad un incremento del rischio di epatotossicità.

AUDIT CLINICO: USO APPROPRIATO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NELLA GASTROPROTEZIONE IN AREA MEDICA

Ferretti Alessandra (a), Signoretta Vincenzo (a), Marchesi Cristina (a), Greci Marina (a), Rodolfi Rossella (a), Giorgi Rossi Paolo (a), Montanari Paolo (a), Busani Corrado (a), Riccò Daniela (a), Filetti Giuseppe (b), Sassatelli Romano (c), Fornaciari Giovanni (c), Gradellini Federica (c), Rizzo Luigi (c), Foracchia Marco (c), Cassetti Tiziana (c)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Medico di Medicina Generale, Reggio Emilia

(c) Azienda Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. Emergenti segnalazioni rilevano un estensivo uso inappropriato nella gastroprotezione dei farmaci inibitori della pompa protonica, basato su criteri prudenziali non supportati da evidenze scientifiche; ciò si traduce in un costo elevato per le Aziende Sanitarie ed in un possibile aumento di eventi avversi da farmaci. Al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci, la Direzione del Distretto di Reggio Emilia ha deciso di effettuare un *audit* clinico coinvolgendo i medici di medicina generale ed i medici operanti in Area Medica Ospedaliera.

Metodi. È stato creato un gruppo multidisciplinare di medici e farmacisti rappresentativo della realtà ospedaliera e territoriale, che ha verificato la letteratura disponibile ed ha ritenuto di utilizzare come principale fonte bibliografica un documento di sintesi delle Linee Guida più aggiornate, già condiviso dalle Aziende sanitarie, che ha costituito il fulcro di incontri di formazione rivolti a tutti i medici. Il gruppo ha ritenuto opportuno scegliere aree di assoluta concordanza scientifica, tralasciando le aree critiche e di identificare criteri che potessero essere utilizzati sia nell'*audit* territoriale che ospedaliero.

Risultati. Sono stati identificati tre criteri. Criterio 1: non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale nei pazienti in sola terapia cortisonica. Criterio 2: non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale nei pazienti in sola terapia con anticoagulanti orali. Criterio 3: non è raccomandato l'uso di gastroprotettori per la prevenzione del danno gastrointestinale nei pazienti in sola terapia con ASA a dosaggio antiaggregante senza fattori di rischio. L'*audit* territoriale è stato realizzato sulle ricette SSN di 71 MMG. Attraverso una specifica interrogazione alla Banca Dati delle prescrizioni farmaceutiche, sono stati selezionati per l'*audit*, per il periodo in esame (primo semestre 2011) 480 casi. L'*audit* ospedaliero è stato realizzato sulle lettere di dimissioni e referti ambulatoriali informatizzati dei reparti di Area medica per un numero complessivo di 317 casi.

Conclusioni. la fase II del progetto prevede per l'*audit* territoriale di inviare ai medici una scheda raccolta dati per acquisire le informazioni utili a verificare la conformità ai tre criteri selezionati e per l'*audit* ospedaliero di esaminare le cartelle cliniche dei casi selezionati. Dai dati raccolti potranno essere desunte informazioni sulle reali aree di inappropriata. Considerato che si è provveduto ad una formazione/sensibilizzazione del personale medico sulla corretta gastroprotezione, sarà anche possibile realizzare un re-*auditing* per valutare l'efficacia degli strumenti messi in campo: incontri di formazione ed *audit*.

IMPATTO ECONOMICO DEL PAZIENTE CHE SVILUPPA ACIDOSI LATTICA DA METFORMINA NELL'AZIENDA OSPEDALIERA SAN CARLO BORROMEO DI MILANO

Fiori Anna Maria, Ventura Lucia, Chiarelli Maria Teresa, Delvecchio Ramona, Piacentini Patrizio

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Unità Operativa Semplice Farmacovigilanza ed Informazione sul Farmaco, Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione. Il diabete rappresenta una patologia cronica, potenzialmente debilitante e spesso mortale ed è uno tra i problemi di salute più costosi al mondo. Dato allarmante se si pensa che i costi delle terapie crescono più velocemente rispetto alla popolazione mondiale e se si considera che i costi più allarmanti sono quelli relativi alle complicanze del diabete. Una delle più temute in corso di trattamento con biguanidi è l'acidosi lattica, definita dalla presenza di un pH <7,25 e di una lattacidemia >5,0 mmol/L.

Metodi. È stata condotta a riguardo un'analisi clinica retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti con acidosi lattica da metformina. Per ogni singolo caso sono stati rilevati: dati del paziente, causa dell'intossicazione, patologie e terapie concomitanti, sintomatologia presente nei giorni precedenti il ricovero, profilo emogasanalitico all'accesso in pronto soccorso, il decorso clinico, le terapie effettuate ed *outcome*. Successivamente è stata condotta l'analisi dei costi relativi all'insorgenza della reazione mediante il DRG (*diagnosis-related group*) che ha permesso di quantizzare la spesa ospedaliera complessiva per singolo paziente.

Risultati. Sono stati analizzati 12 casi segnalati dall'Azienda Ospedaliera San Carlo Borromeo, 8 donne e 4 uomini, con un'età media pari a 72,3 anni. Nei giorni precedenti l'ADR (*Adverse Drug Reaction*) si è osservata l'insorgenza di fattori di rischio che hanno causato e/o contribuito alla grave reazione avversa: gastroenterite, vomito, diarrea, sepsi, inappetenza, insufficienza renale acuta e cronica. Otto pazienti sono stati sottoposti a dialisi, in 5 si è avuta una risoluzione con postumi (insufficienza renale cronica e dialisi permanente), in 3 una risoluzione completa, 4 pazienti non sono stati sottoposti a dialisi uno dei quali è deceduto mentre i restanti tre hanno mostrato una risoluzione completa. Dall'analisi economica relativa ai costi di degenza dei pazienti che hanno sviluppato acidosi lattica da metformina si è evinto che il costo sostenuto dall'AO è stato pari a € 163.200,00 con un costo medio per paziente di € 13.600,00 (DS 18704,49) e una media dei giorni di degenza pari a 20. Bisogna sottolineare che il costo per paziente è fortemente influenzato dal reparto di degenza.

Conclusioni. I fattori scatenanti sono determinanti nell'insorgenza di acidosi lattica da metformina pertanto una maggiore attenzione da parte del clinico risulta fondamentale nella prevenzione delle complicanze cliniche che incidono sia sulla qualità di vita del paziente che sull'economia della sanità pubblica.

ERRORE TERAPEUTICO ASSOCIATO ALL'USO DI PARACETAMOLO IN ETÀ PEDIATRICA

Gallo Mariapina, Contessa Maria Gioia, Farina Maria Luisa
(a) Centro Antiveneni, USSA Tossicologia Clinica, Ospedali Riuniti, Bergamo

Introduzione. Il paracetamolo rappresenta uno dei farmaci maggiormente utilizzati in età pediatrica. Nonostante il buon profilo di tollerabilità, dosi sovraterapeutiche, singole o ripetute, sono associate a gravi danni epatici, in alcuni casi ad evoluzione fatale. Numerosi fattori di rischio sono in grado di condizionare l'insorgenza di tossicità epatica associata a sovradosaggio di paracetamolo, quali digiuno, farmaci induttori del metabolismo epatico, alcolismo, deplezione di GSH. Allo scopo di valutare la frequenza, il tipo di errore terapeutico e i sintomi associati a sovradosaggio di paracetamolo in età pediatrica è stata condotta un'analisi dei dati raccolti dal Centro Antiveneni (CAV) di Bergamo.

Metodi. Sono state analizzate tutte le consulenze specialistiche effettuate dal CAV a partire dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2011 relative ad errori terapeutici associati al paracetamolo in età pediatrica (0-14 anni). In particolare, per ciascun caso sono stati valutati: caratteristiche demografiche, posologia del farmaco, tipo di errore (farmaco, posologia, forma farmaceutica, via di somministrazione), modalità di assunzione (singola, ripetuta), decorso clinico, terapia intrapresa.

Risultati. Nel periodo esaminato le consulenze per errore terapeutico associato al paracetamolo in età pediatrica sono state in totale 234. La fascia di età dei pazienti per cui è stata richiesta una consulenza era compresa tra 0,6 e 180 mesi (mediana 24 mesi), di cui 135 pazienti di sesso maschile. Nel 94,5% dei casi rilevati l'errore era correlato ad errata posologia, nel 3,5% ad errore per farmaco, nel 2,1% per via di somministrazione. Le formulazioni maggiormente coinvolte erano nel 56% dei casi le supposte, nel 19% sciroppo, nel 17,5% gocce. Nel 90,6% dei casi l'errore terapeutico è risultato associato a somministrazione singola con una dose media pari a 51 ± 33 mg/kg/die; in nessun caso è stato necessario il trattamento antidotico con N-acetilcisteina (NAC). Tra i casi associati a somministrazione ripetuta (9,4%) il 18% ha manifestato sintomi gravi, tra cui due casi di insufficienza epatica. Tutti i casi sintomatici sono stati trattati con terapia rianimatoria e antidotica (NAC) con completa remissione e senza necessità di trapianto epatico.

Conclusioni. L'errore terapeutico può rappresentare una causa importante di intossicazione in età pediatrica. Seppure gli errori terapeutici associati all'uso di paracetamolo siano frequenti, l'evoluzione in insufficienza epatica è un evento raro. Nei casi di insufficienza epatica da noi osservati il trattamento rianimatorio e antidotico con NAC è risultato di elevata efficacia.

MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DEI SISTEMI DI FARMACOVIGILANZA E DISPOSITIVOVIGILANZA NELLA AUSL4 PRATO

Galloni Cristina (a), Arzilli Paola (b), Bernardini Francesco Enrico (c), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Faggi David (a), Marigliano Anna Lucia (b), Peruzzi Ginetta Rita (b), Pittorru Mario (b), Puliti Maristella (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Zingarini Isabella (b), Anichini Alberto (b)

(a) *Università degli Studi, Firenze*

(b) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Pisa*

Introduzione. La precoce individuazione del rischio, associato all'uso dei Dispositivi Medici (DM) e alla somministrazione dei Farmaci, è una strategia necessaria per migliorare la sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari. Questa necessità può essere assicurata attraverso la corretta gestione dei sistemi di Farmacovigilanza (FV) e di Dispositivo Vigilanza (DV). Un'attenta analisi della realtà aziendale della AUSL4 di Prato ha fatto emergere una netta disparità fra i due sistemi. Il sistema di Farmacovigilanza, introdotto già da tempo a livello aziendale, è diventato ormai parte integrante della pratica clinica quotidiana. Per contro, il sistema della Dispositivo-vigilanza, non è ancora riuscito ad inserirsi in modo ben strutturato. Tra le maggiori problematiche rilevate dagli operatori, ci sono la scarsa conoscenza della normativa e dei comportamenti da seguire in caso di non conformità dei dispositivi agli standard europei. Il progetto "Monitoraggio e miglioramento della qualità dei sistemi di Farmacovigilanza e Dispositivovigilanza" mira a migliorare qualità e numero delle segnalazioni di entrambi i sistemi.

Metodi. Nella prima fase del progetto si è puntato alla formazione (riunioni permanenti ed eventi formativi mirati) ed informazione (lettere informative ai reparti, avvisi e attivazione del sistema di *newsletter*) del personale sanitario dell'area medica. Nella seconda fase, relativa al monitoraggio dati, il farmacista si è occupato della gestione dei due sistemi di vigilanza attraverso la valutazione e l'inserimento telematico dei dati provenienti dalle segnalazioni.

Risultati. Il lavoro svolto ha portato ad un progressivo miglioramento della situazione aziendale relativa ai due sistemi di vigilanza. Per la FV un incremento delle segnalazioni del 200%. Considerando i dati ufficiali regionali, relativi alla DV nel periodo pre- post-progetto, la AUSL4-Prato è passata da un numero di segnalazioni <20 ad uno >80 per 500.000 abitanti, raggiungendo e superando la media regionale. In questo caso, l'incremento percentuale arriva fino al 450% (bimestre marzo-aprile 2012).

Conclusioni. Un buon sistema di vigilanza rappresenta l'unico modo per incrementare la sicurezza e la salute dei pazienti e degli operatori sanitari, quando questi usano un dispositivo medico o una specialità medicinale, evitando il ripetersi di incidenti simili in luoghi e tempi diversi e permettendo di individuare eventuali problematiche non emerse nella fase *pre-marketing*.

FARMACISTA E FARMACI IN SPERIMENTAZIONE: DATI RACCOLTI NELL'ANNO 2011 DALL'AZIENDA 4 DI PRATO

Galloni Cristina (a), Toccafondi Sara (b), Bernardini Francesco Enrico (c), Arzilli Paola (b), Cappellini Valentina (b), Faggi David (a), Bonuccelli Marina (b), Marigliano Anna Lucia (b), Pittorru Mario (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Anichini Alberto (b)

(a) *Università degli Studi, Firenze*

(b) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Pisa*

Introduzione. Il farmacista riveste un ruolo centrale nella gestione dei farmaci sottoposti a sperimentazione clinica: ricezione, registrazione, conservazione e dispensazione del farmaco; verifica dei lotti, delle scadenze e dei codici numerici dei farmaci ricevuti, utilizzati e eventualmente smaltiti.

Metodi. L'analisi ha preso in esame gli studi clinici in corso nel presidio ospedaliero ASL 4 Prato nel periodo gennaio-dicembre 2011. Dati valutati: reparto sperimentatore, centro coordinatore/centro collaboratore, *Clinical Research Organization, profit/no profit*, fase clinica dello studio, AIC approvata in Italia, disegno statistico, durata sperimentazione, numero e sesso pazienti arruolati, quantitativo e forma farmaceutica medicinale.

Risultati. Un'attenta valutazione dei dati relativi ai 25 studi clinici attivi nel 2011, evidenzia che la maggior parte degli studi coinvolge la U.O. Medicina Oncologica (15). Altri reparti sperimentatori sono la U.O. Reumatologia (4 studi), e le UU.OO. Cardiologia, Diabetologia, Pneumologia, Ortopedia, Nefrologia, Neurologia con 1 studio ciascuna. Tutti i *trials* sono multicentrici, e, per 6 di questi, il Presidio Ospedaliero pratese è il centro coordinatore; 16 sperimentazioni hanno una CRO di riferimento. Nel 2011 la U.O. Medicina Oncologica ha in attivo 2 studi *no-profit*. Dei 25 protocolli analizzati 7 risultano in fase di sperimentazione clinica 2, 15 in fase 3, 3 in fase *post-marketing*. Al momento della valutazione da parte del Comitato Etico Locale, 13 farmaci non erano in commercio in Italia. Per 21 studi il disegno statistico prevede un braccio di controllo, 17 sono in aperto. 18 *trials* hanno una durata di sperimentazione superiore ai 2 anni. È previsto un arruolamento complessivo di 253 pazienti, dei quali 112 oncologici. In 10 studi è stata inclusa selettivamente una popolazione di sesso femminile (età >18 anni). Sono state movimentate 594 fiale e 16.680 compresse per gli studi oncologici; 198 fiale e 10.150 compresse per i rimanenti reparti. La U.O. Pneumologia sperimenta capsule per uso inalatorio. È compito del farmacista restituire allo sponsor i farmaci non utilizzati e provvedere allo smaltimento di quelli scaduti, in caso di studi *no-profit* (2.630 compresse e 45 fiale totali).

Conclusioni. La gestione di tutti i farmaci sperimentali, condotta secondo procedure approvate dalla Direzione Sanitaria ASL 4, e la garanzia della loro corretta conservazione rientrano fra gli obblighi del farmacista. L'attiva collaborazione della U.O. Farmaceutica con i reparti ospedalieri ASL 4 Prato sta proseguendo nel 2012 con 3 nuovi studi avviati, di cui 1 *no-profit*.

USO DEI FARMACI, FARMACOVIGILANZA E GESTIONE DELL'ALLATTAMENTO

Giusti Angela (a), Farina Maria Luisa (b), Clavenna Antonio (c), Gruppo di Lavoro FARFALLA

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

(b) *Centro Antiveneni, Tossicologia Clinica, Ospedali Riuniti, Bergamo*

(c) *Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

Introduzione. L'allattamento al seno comporta indiscutibili benefici sia per il bambino che per la madre. L'OMS raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi sei mesi di vita e in aggiunta agli altri alimenti fino ai 2 anni. Nelle prime settimane dopo il parto, circa 2/3 delle puerpere assume almeno un farmaco per patologie croniche preesistenti o concomitanti alla gravidanza o per patologie ad insorgenza acuta. Se da un lato la terapia farmacologica diventa indispensabile, dall'altro lato la scarsità di conoscenze circa il possibile passaggio nel latte del principio attivo o dei suoi metaboliti limita considerevolmente la prescrizione farmacologica. In passato la necessità di farmaci nel *post-partum* rappresentava una controindicazione assoluta all'allattamento, e ancora oggi le fonti di informazione più comuni sono oltremodo cautelative: i foglietti illustrativi dei farmaci riportano in circa l'80% dei casi la controindicazione all'uso in "gravidanza e allattamento", talvolta in contraddizione con le caratteristiche di farmacocinetica della molecola e con i dati della letteratura. La mancanza di informazioni adeguate è causa di approcci che possono andare dalla sospensione dell'allattamento da parte del medico al rifiuto della terapia da parte della donna. Studi di farmacocinetica hanno messo in evidenza come il rischio di eventi avversi nel lattante sia nettamente inferiore a quanto ipotizzato.

Esperienza del TIS di Bergamo. Dal 2002 è attivo presso il Centro Antiveneni di Bergamo, in collaborazione con l'Istituto Mario Negri di Milano, un Servizio di informazione sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento (TIS). Nel 2011 sono pervenute 12.358 richieste di consulenza: 6.422 riguardavano i farmaci in allattamento. La distribuzione per età del lattante era: 0-6 mesi (75%), 6-12 mesi (17,5%), 12-24 mesi (6,5%), >2 anni (1%). I farmaci per i quali è stata richiesta la consulenza erano compatibili con l'allattamento (71%), richiedevano un monitoraggio clinico del lattante (20%), comportavano un rischio significativo (0,5%). Nell'8,5% non erano disponibili dati in letteratura; in questi casi si rendeva necessario contattare il curante per valutare/suggerire farmaci con la stessa indicazione terapeutica e maggiore documentazione in letteratura. Le richieste di consulenza sono state fatte dalle donne (70%), dai pediatri (11%), da altri specialisti (6%), dai familiari (8%), da infermieri/ostetriche (3%).

Il progetto FARFALLA. Nel corso del 2012 è stato costituito un gruppo di lavoro presso l'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo di promuovere la formazione e l'informazione sull'uso dei farmaci, la farmacovigilanza e la gestione dell'allattamento (FARFALLA). Hanno partecipato rappresentanti della Commissione Regionale di Farmacovigilanza, professionisti sanitari e ricercatori. È stato prodotto e validato un pacchetto formativo che verrà replicato in due Aziende Sanitarie (RMH e RMF). Tra i risultati attesi vi sono una maggiore conoscenza della gestione dell'allattamento e modifiche dei comportamenti prescrittivi in allattamento.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E CRITICITÀ DELLA DISTRIBUZIONE DIRETTA DELLA OSSIGENOTERAPIA - ASP CZ - LAMEZIA TERME

Greco Alexia, Scillia Corrada Valeria Maria, Pugliese Roberta
Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale di Lamezia Terme, ASL, Catanzaro

Introduzione. Lo studio valuta la sostenibilità del sistema di distribuzione diretta implementato con DPGR 33-2010 della Regione Calabria e successive modificazioni (Linee Guida, DPGR 41-2011 obiettivo G05-S13-06 Piano di Rientro) a partire da gennaio 2011 nell'Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro ambito Lamezia Terme, segnalando le criticità riscontrate e proponendo modelli organizzativi volti ad ottimizzare le procedure e contribuire ad un più attento monitoraggio dell'appropriatezza e razionalizzazione delle risorse economiche.

Metodi. Sono stati elaborati i dati di consumo di ossigeno liquido e gassoso e dati presenti sui Piani Terapeutici (PT) degli anni 2010 e 2011; per il 2011 è stato implementato il Registro Aziendale OTLT (Ossigeno Terapia a Lungo Termine) rilevando anagrafica dei pazienti, diagnosi, centro-prescrittore, parametri emogasanalitici (EGA), flusso-die, ditta fornitrice (HCP) e costi (farmaco-servizio) mediante i dati dei PT e delle autorizzazioni rilasciate dal Distretto. Sono stati predisposti due format, destinati al Distretto e all'HCP al fine di uniformare i dati del Registro OTLT; le eventuali difformità emerse dall'incrocio dei dati di consumo di ossigeno-liquido forniti dalle HCP rispetto a quelli del Registro Aziendale sono state segnalate al Distretto.

Risultati. Nel 2011 rispetto al 2010 si è verificata una diminuzione dei pazienti sia in ossigeno liquido (335 vs 366) che in ossigeno gassoso (353 vs 456). L'età media-paziente è 76 anni per l'OTLT e 80 anni per l'ossigeno-gassoso. I trattati OTLT sono prevalentemente maschi 230 pazienti (62,84%) nel 2010 e 205 pz (61,2%) nel 2011, rispetto alle femmine 136 pz (37,16%) nel 2010 e 130 pz (38,8%) nel 2011. I pazienti che ricevono sia ossigeno liquido che gassoso passano da 84 nel 2010 a 45 nel 2011 (-46,43%), dimostrando una maggiore attenzione nell'ossigenoterapia. Si evince una compilazione più accurata dei Piani Terapeutici, risultando appropriati il 71,42% nel 2010 e l'85,43% nel 2011, di questi 5,42% nel 2010 e 39,56% nel 2011 documentati con i parametri EGA. La spesa complessiva sostenuta per l'Ossigenoterapia passa da € 1.129.539,61 (173.965,29 mc) nel 2010 a € 604.745,59 (179.854,58 mc) nel 2011, ottenendo, grazie al nuovo sistema distributivo, un riduzione dei costi 2011 vs 2010 del -46,5% (-47,16% per ossigeno liquido e -35,48% per ossigeno gassoso). La spesa relativa all'ossigeno liquido va da € 1.061.903,00 (366 pz) nel 2010 a €561.109,00 (335 pz) nel 2011. La spesa media annua paziente OTLT è di € 2.901,37 nel 2010 e di € 1.674,95 nel 2011 con un decremento del -42,27%.

Conclusioni. Da un'accurata analisi incrociata fra Piani Terapeutici e Registro-Aziendale OTLT implementato presso il Servizio Farmaceutico è emerso come il nuovo sistema di Distribuzione Diretta ha determinato un più attento controllo del percorso diagnostico-terapeutico e un notevole risparmio di risorse economiche per il SSN. Proporre di integrare il Piano Terapeutico con l'indicazione dettagliata delle diagnosi e verificare l'avvenuto *follow-up* a tre/sei mesi per un eventuale aggiustamento posologico, come previsto dalle più importanti Linee-Guida, potrebbero essere iniziative future finalizzate a superare alcune delle criticità riscontrate nella gestione del paziente ottimizzando ulteriormente l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza del paziente al trattamento.

STUDIO DI POPOLAZIONE SU PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA NELL'ASP DI CASERTA: QUALI CRITICITÀ LEGATE ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE?

Ingrasciotta Ylenia (a), Giorgianni Francesco (a), Muscianisi Marco (a), La Spada Antonio (a), Caputi Achille Patrizio (a), Savica Vincenzo (a), Arcoraci Vincenzo (a), Tari Michele (b), Trifirò Gianluca (a)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina

(b) Azienda Sanitaria Locale, Caserta

Introduzione. L'Insufficienza Renale Cronica (IRC) è una patologia caratterizzata dalla riduzione graduale ed irreversibile della funzione renale. L'uso di farmaci nefrotossici può ulteriormente aggravare tale patologia, mentre l'esposizione cronica a farmaci contenenti fosforo può contribuire ad un inadeguato controllo della fosforemia, fattore di rischio cardiovascolare. Obiettivo di tale studio di farmacoutilizzazione è stato quello di esplorare l'uso di farmaci nefrotossici o contenenti fosforo in pazienti con IRC nella popolazione generale dell'Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Caserta negli anni 2004-2010.

Metodi. I dati sono stati estratti dalle banche dati sanitarie dell'ASP di Caserta contenenti informazioni su circa 300.000 assistiti di 225 Medici di Medicina Generale (MMG). Le informazioni raccolte includono dati demografici, prescrizioni di farmaci rimborsati dal SSN e diagnosi cliniche. I pazienti con IRC sono stati identificati tramite codici diagnostici tra cause di ospedalizzazione primaria/secondaria o procedure (es. dialisi), oppure indicazioni d'uso associate alla prescrizione di farmaci. Ad ogni paziente con diagnosi di IRC (n=2.964) sono stati appaiati dalla stessa popolazione 3 controlli (n=8.892) con età e sesso simile al caso. La data di prima diagnosi di IRC (data indice) veniva considerata come data di insorgenza di IRC clinicamente manifesto e la stessa data indice veniva assegnata al controllo. Abbiamo identificato tramite revisione di letteratura, scheda tecnica dei farmaci ed altre principali fonti di informazioni, tutte le molecole nefrotossiche e quelle contenenti fosforo. Abbiamo poi condotto analisi di frequenza su numero di pazienti con IRC e controlli con almeno una prescrizione di tali farmaci nell'anno precedente e successivo alla data indice.

Risultati. Tra i pazienti con nuova diagnosi di IRC, l'84,9% (63,7% nei controlli) ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci nefrotossici nell'anno precedente alla data indice. Tale percentuale aumentava fino ad 88,5% (68,3% nei controlli) nell'anno successivo all'insorgenza di IRC e tra i farmaci potenzialmente nefrotossici più comunemente prescritti vi erano farmaci antinfiammatori non-steroidi (42,1%), chinolonici (39,4%) e penicilline (34,2%). Inoltre, il 61,7% dei pazienti con IRC riceveva almeno una prescrizione di farmaci contenente fosforo nell'anno successivo alla prima diagnosi di IRC e di questi quasi il 50% riceveva farmaci cardiovascolari contenenti fosforo.

Conclusioni. L'utilizzo di farmaci nefrotossici che può contribuire al peggioramento della funzionalità renale era elevato in pazienti con nuova diagnosi di IRC nella popolazione generale di Caserta ed aumentava nel primo anno dalla diagnosi. Quasi due terzi dei pazienti con IRC riceveva un farmaco contenente fosforo che nella gran parte dei casi era farmaco cardiovascolare.

RIPRODUCIBILITÀ DEI DATI SULL'USO DI FARMACI TRA UNO STUDIO DI POPOLAZIONE E LA FARMACEUTICA TERRITORIALE

Kirchmayer Ursula (a), Belleudi Valeria (a), Cascini Silvia (a), Agabiti Nera (a), Cesaroni Giulia (a), Di Martino Mirko (a), Pinnarelli Luigi (a), Forastiere Francesco (a), Mureddu Gian Francesco (b), Boccanelli Alessandro (b), Davoli Marina (a)

(a) *Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma*
(b) *Unità Operativa Complessa Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata, Roma*

Introduzione. I Sistemi Informativi Sanitari costituiscono un elemento fondamentale nella ricerca epidemiologica. Recentemente sono disponibili i dati relativi ai farmaci erogati a livello territoriale (Farm). La validità di tali dati non è stata valutata ad oggi. Questo studio indaga la riproducibilità della stima di prevalenza d'uso di farmaci cardiovascolari in base a due fonti diverse: uno studio di popolazione con rilevazione dati *ad hoc* e dati disponibili da Farm.

Metodi. Nell'ambito dello studio PREDICTOR è stato arruolato un campione rappresentativo di anziani residente nel Lazio nel periodo 2008-2010. Ogni paziente veniva sottoposto ad una visita specialistica con intervista, che raccoglieva anche informazioni sull'uso di farmaci nei 6 mesi precedenti (data indice). Per gli stessi pazienti sono stati rintracciati i consumi dei seguenti gruppi di farmaci da Farm: terapia cardiaca, diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, sostanze modificatrici dei lipidi, antitrombotici ed antidiabetici. Il consumo è stato definito come almeno 1 prescrizione nei 12 mesi precedente la data indice. Le prevalenze d'uso misurate dalle due fonti sono state confrontate ed è stato calcolato il coefficiente di correlazione kapp (k), anche stratificando per genere e classi di età (65-74, 75-84).

Risultati. Tra i 1.765 pazienti inclusi, il 51,6% erano maschi e il 66,8% di età 65-74 anni. La concordanza tra l'intervista e Farm era alta per tutti i gruppi di farmaci con una variabilità tra i gruppi. Tra gli assuntori di antidiabetici il 92,1% risultava da entrambe le fonti ($k=0,83$; 95% IC: 0,79-0,86) e tra gli assuntori di calcio-antagonisti, l'86,2% risultava da entrambe le fonti ($k=0,69$; 95% IC: 0,65-0,73). Solo per i diuretici la correlazione era notevolmente più bassa ($k=0,38$; 95% IC: 0,32-0,43). Non si sono osservate differenze per genere ed età, ad eccezione dei diuretici, per i quali si osserva maggiore correlazione nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti di età 65-74 ($k=0,41$ e $k=0,33$, rispettivamente).

Conclusioni. Il confronto delle due fonti indica che il Farm è un valido strumento di misura della prevalenza d'uso di farmaci nel Lazio, seppure con una eterogeneità tra gruppi di farmaci. Una bassa correlazione per quanto riguarda i diuretici è spiegabile per via del basso costo di questi farmaci, che ne facilita l'acquisto a spesa del paziente, e che quindi non viene rilevato dal sistema informativo. Sarebbe utile implementare uno studio *ad hoc* su tutte le classi di farmaci per approfondire la validazione del flusso Farm ed estenderlo anche ad altre fasce di età e ad altre regioni italiane.

CONTROLLO E GESTIONE EFFICIENTE DEI PIANI TERAPEUTICI NELLA ASL TA

Laddomada Danilo (a), Capogrosso Antonia (a), Satalino Rosa (a), Ferri Emanuele (b), Cannarile Grazia (a)

(a) Progetto Farmacovigilanza Regione Puglia, ASL TA, Taranto

(b) Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL TA, Taranto

Introduzione. Il Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL Taranto, centro unico aziendale di raccolta e validazione dei Piani Terapeutici (PT), in continuità di progetto avviato nel 2008, ha implementato la gestione informatizzata dei PT. Scopo del presente lavoro è illustrare le non conformità riscontrate nei Piani pervenuti ed il vantaggio dell'archiviazione informatizzata per evidenziare inapproprietezze.

Metodi. Nel periodo giugno 2011 - marzo 2012 sono stati analizzati i Piani pervenuti, anche *on line*, dei 7 Distretti Socio Sanitari della ASL TA. Si è incaricato un farmacista alla ricezione per procedere al controllo ed all'inserimento in Excel dei soli validati. Per quelli pervenuti su modello non conforme è stato effettuato *download* ed invio ai medici dei modelli template dal software aziendale Terap.

Risultati. Nel periodo considerato sono stati inseriti 6.400 PT e 134 contestati. Di questi, 23 sono risultati del tutto irregolari per assenza di diagnosi (5%), condizione clinica inappropriata (6%) e non aderenza alle limitazioni delle Note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (1%) tanto da bloccare le prescrizioni del Servizio Sanitario Nazionale, richiedendo chiarimenti allo specialista. Gli altri erano privi di Nota AIFA (10%), data prescrizione (6%), durata terapia (5%), condizione clinica (20%) e dati di laboratorio (11%). Sono state riscontrate inoltre anomalie riferite a Centri non autorizzati (1%), mancata identificazione prescrittore (2%) e assistito (1%), varie irregolarità nello stesso Piano (32%). Per queste ultime è stato riscontrato superamento della durata massima della terapia, mancata indicazione di prima prescrizione o prosecuzione cura, posologia, firma prescrittore, Centro prescrittore o farmaco. Sono state inviate 184 comunicazioni tra Specialisti e Medici di Medicina Generale. I PT ricevuti che hanno sanato le irregolarità sono 43 mentre si è in attesa di riscontro per i restanti 91. Sono stati interpellati inoltre 2 Direttori di Dipartimento per invitare i prescrittori a biffare la condizione clinica dei Piani ex Nota 12, riscontrando successivamente che l'omissione era dovuta alla prescrizione per indicazione non prevista tra quelle autorizzate.

Conclusioni. La consegna dei Piani al farmacista ha permesso di intercettare situazioni di non conformità già alla consegna mentre l'archiviazione informatica ha permesso di ottimizzare la gestione dei dati, eseguire rapide interrogazioni e più celeri controlli di appropriatezza prescrittiva. È in corso progetto Aziendale per la formazione degli specialisti all'utilizzo di Terap, consentendo la compilazione informatizzata dei Piani Terapeutici, con invio contestuale al SFT.

IL FARMACISTA, FACILITATORE DI PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI: IL CASO DEL SILDENAFIL

Laddomada Danilo (a), Satalino Rosa (a), Capogrosso Antonia (a), Ferri Emanuele (b), Cannarile Grazia (a)

(a) Progetto Farmacovigilanza Regione Puglia, ASL TA, Taranto

(b) Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL TA, Taranto

Introduzione. Il farmacista di reparto, componente fondamentale nella gestione del farmaco, è figura strategica per il perseguimento degli obiettivi riportati nella Raccomandazione n. 7. Scopo del presente lavoro è confermare la necessità di tale figura con la descrizione di un caso verificatosi in neonata in terapia con sildenafil, che lo ha visto correggere *malpractices* avviate in Ospedale e continuate a domicilio.

Metodi. L'analisi ha riguardato una prescrizione di sildenafil pervenuta alla Farmacia Territoriale ASL Taranto, intestata a neonata affetta da ipertensione arteriosa polmonare. Ai fini dell'appropriatezza prescrittiva e per facilitare il percorso assistenziale, è stato valutato l'allestimento della soluzione del medicinale, non in commercio, che ha richiesto la collaborazione di prescrittore, Azienda Farmaceutica e *caregiver* per acquisire informazioni sulla terapia già in atto alla dimissione. Sono state ricercate evidenze scientifiche su Pubmed.

Risultati. Il medicinale, erogabile in regime SSN (L 648/96 - Allegato P1), richiedeva prescrizione magistrale per la preparazione standardizzata, come da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di sildenafil compresse, impiegando due solventi. Le informazioni sul preparato galenico sono risultate scarse (frantumazione compressa, solubilizzazione in acqua, somministrazione con sondino). Sono state rilevate criticità formali e sostanziali: prescrizione su modello non conforme, senza assunzione di responsabilità e consenso informato; preparazione estemporanea del medicinale in Reparto (non da Farmacista) e al domicilio (da figura "addestrata") in luogo non idoneo, disattendendo le Norme di Buona Preparazione. La preparazione, allestita in Reparto, prevedeva frantumazione della compressa, solubilizzazione in fisiologica, senza indicazioni su validità temporale e condizioni di conservazione. Dal confronto con il clinico è emerso che nelle terapie allestite in Reparto talvolta si verificano casi di iperdosaggio, condizione da evitare come da raccomandazione AIFA -rischio di mortalità in bambini in terapia con sildenafil a dosaggi elevati-. Il clinico, dopo aver ricevuto l'estratto dell'RCP nel quale è descritta la modalità ufficiale di preparazione, ha inviato la documentazione a corredo della prescrizione magistrale che è stata tempestivamente trasmessa alla Farmacia Ospedaliera per la preparazione galenica. Contestualmente si è esortato l'Informatore Scientifico del Farmaco dell'Azienda a svolgere adeguata informazione scientifica per prevenire errori di terapia.

Conclusioni. Lo studio del caso ha rilevato l'importanza della figura del farmacista nel percorso diagnostico-terapeutico per una efficiente gestione del rischio clinico. La collaborazione degli attori coinvolti è stata proficua perché ha permesso di correggere pratiche terapeutiche empiriche non supportate da EBM, garantendo terapia adeguata alla paziente. Il fondamentale ruolo cerniera svolto dal Farmacista ha fatto rilevare l'errore clinico contribuendo a sensibilizzare i diversi operatori. Si rende sempre più indispensabile tale figura in Reparto per contribuire alla cultura della Buona Pratica Clinica.

UNDER-REPORTING SULLA SICUREZZA DEI FARMACI IN OSPEDALE: CONFRONTO SDO, DRG E SEGNALAZIONI DI ADR

Leo Maria Carmela (a), Cini Elisabetta. (a), Pugi Alessandra (a,b), Banfi Roberto (a)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

(b) *Servizio di Farmacovigilanza II Livello, Regione Toscana, Firenze*

Introduzione. Le segnalazioni spontanee di reazione avversa a farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADRs) rappresentano uno strumento essenziale per la Farmacovigilanza, ma non consentono di avere informazioni precise sul profilo di sicurezza dei farmaci per il problema dell'*under-reporting* delle ADRs da parte degli operatori sanitari, fenomeno che riguarda anche l'ambito ospedaliero. In letteratura numerosi studi evidenziano come le ADRs siano causa di ospedalizzazione o di prolungamento dell'ospedalizzazione, comportando un aumento delle giornate di degenza e dei costi associati. Il nostro studio si pone l'obiettivo di acquisire informazioni sull'entità e sulla frequenza delle ADRs, nei reparti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, nonché di valutare la corrispondenza tra le ADR riportate nei DRG (Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi) e quelle segnalate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Metodi. A tale scopo sono state analizzate le SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera) relative al periodo gennaio 2011 - giugno 2012, su autorizzazione della Direzione Sanitaria, che rientravano nei DRG da 447 a 451 (reazioni allergiche, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci), considerando l'ampliamento della definizione di ADR nella nuova Normativa di Farmacovigilanza in vigore da luglio 2012. La ricerca effettuata ci fornisce un dato numerico, ma non permette di avere informazioni specifiche sulla tipologia di paziente e sull'entità della reazione.

Risultati. A partire dall'analisi dei DRG sono stati ottenuti rispettivamente 270 *record* nel 2011 e 76 nel 2012. A fronte di 346 *record* totali selezionati, solo 2 casi sono stati segnalati come eventi avversi nella RNF. Dalle SDO sono state rilevate 101 (29%) ADRs e Test di Esposizioni Orali a Farmaci, 91 (27%) intossicazioni e/o avvelenamenti da medicinali, 20 (6%) sovradosaggio da farmaci, 30 (9%) intossicazioni e/o avvelenamenti sostanze non medicinali, 7 (2%) reazioni ad alimenti e 97 (28%) eventi non specificati. Solo in 51 schede sono stati definiti i farmaci coinvolti: antibiotici (17 casi), fans (17), anestetici locali (2), oppiacei (2), chemioterapici (3), antiepilettici (1), antigottosi (2), ansiolitici (1), immunosoppressori (1), immunoglobuline endovena (2), antiaggreganti dicumarolici (1), antiepilettici (1) e mezzi di contrasto (1). Le strutture coinvolte sono state medicina interna, biomedicina, immunoallergologia ed endocrinologia, seguite da oncologia, neurologia, malattie infettive e geriatria.

Conclusioni. Questa indagine descrittiva evidenzia una mancata corrispondenza tra le ADRs documentate nelle SDO e quelle effettivamente segnalate alla farmacia, evidenziando il problema della sottosegnalazione. I dati ricavati possono fornire un punto di partenza per mettere in atto misure per sensibilizzare gli operatori sanitari alla segnalazione e diffondere la cultura sulla sicurezza dei farmaci nella popolazione.

PRESCRIZIONE DI ACE-INIBITORI E SARTANI IN REGIONE LOMBARDIA NEGLI ANNI 2000-2011

Leoni Olivia (a), Conti Valentino (a), Magistro Lucrezia (b), Scotto Stefania (a), Cocci Alfredo (a)
(a) *Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano*
(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacologia Medica, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. L'obiettivo dello studio è analizzare la prescrizione in SSN di ACE-Inibitori (ACE-I) e sartani dal 2000 al 2011 in Regione Lombardia, focalizzandosi su indicatori di appropriatezza e qualità d'uso dei farmaci.

Metodi. I dati provengono dal database delle prescrizioni in SSN relative ai residenti in Regione Lombardia. Sono valutati gli andamenti temporali, con cadenza annuale, delle prescrizioni in termini di consumo in DDD/1.000 abitanti/die e di prevalenza d'uso, espressa come rapporto percentuale tra i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di questi farmaci e la popolazione residente. Come indicatori di appropriatezza d'uso, sono analizzati anche la durata mediana della terapia e la percentuale di utilizzatori sporadici, ovvero la quota di pazienti con una sola prescrizione nell'anno tra gli utilizzatori. Sono considerati separatamente i medicinali a brevetto scaduto e quelli ancora coperti da brevetto.

Risultati. Tra il 2000 ed il 2011 la prescrizione di ACE-I e sartani passa da 95,6 a 191,1 DDD/1.000 abitanti/die e la prevalenza da 11% a 16,6%. Anche la durata mediana della terapia aumenta progressivamente da 252 DDD nel 2000 a 336 DDD nel 2011. La percentuale di utilizzatori sporadici diminuisce sensibilmente passando da 16,9% nel 2000 a 6,6% nel 2011. Malgrado gli ACE-I siano sempre i più prescritti, negli anni aumenta l'incidenza dei sartani sulla prescrizione totale, che passa da 16,9% nel 2000 a 41,6% nel 2011. Aumenta anche la prescrizione di medicinali non coperti da brevetto, in particolare nel 2004 e nel 2008 (per scadenza brevettuale di enalapril e poi di ramipril) con quota rispettivamente pari al 19,8% ed al 48% delle DDD totali, fino a raggiungere il 67,4% nel 2011 (anche per la scadenza dei primi due sartani).

Conclusioni. La prescrizione di ACE-I e sartani in Lombardia è aumentata nel periodo 2000-2011, così come è accaduto nelle altre regioni. La durata mediana della terapia è incrementata e, contestualmente, la proporzione di pazienti con una sola prescrizione è diminuita, indicando un miglioramento nell'appropriatezza d'uso. Il progressivo spostamento della prescrizione negli anni verso i sartani sembra in contrasto con le evidenze della letteratura, che limitano l'uso di queste molecole solo ai pazienti intolleranti agli ACE-I o in aggiunta a questi ultimi nello scompenso grave. Tra i sartani associati a diuretico si osserva inoltre una riduzione della prescrizione di molecole in fase di scadenza brevettuale già diversi mesi prima della perdita di brevetto, a favore di prodotti di più recente commercializzazione.

APPROPRIATEZZA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA NELLE DERMATOMICOSI: STUDIO OSSERVAZIONALE ANNI 2003-2012

Lo Conte Viviana, Fiammenghi Emanuela, Patalano Angela, Calabrò Gabriella
Dipartimento di Patologia Sistemica, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Università degli Studi Federico II, Napoli

Introduzione. Le dermatomicosi costituiscono circa il 20% di tutte le patologie cutanee, sono quelle di più frequente riscontro nella pratica clinica del dermatologo e certamente le più “mal trattate”. La comunità scientifica internazionale e l’Istituto Superiore di Sanità hanno richiamato l’attenzione circa l’impatto delle infezioni fungine sulla salute umana. Lo scopo dello studio è quello di analizzare in maniera retrospettiva l’appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dermatomicosi in Campania nel periodo compreso tra settembre 2003 e maggio 2012.

Metodi. Sono stati presi in esame 13.580 pazienti afferiti presso l’ambulatorio di micologia del dipartimento di Patologia Sistemica, sezione di dermatologia clinica, allergologica e venereologica dell’Università Federico II di Napoli per sospetta dermatomicosi. A ciascun paziente è stato chiesto se avesse effettuato terapia per la dermatosi in atto prima della nostra osservazione. Gli esami micologici hanno permesso di confermare o meno la diagnosi.

Risultati. Il 41,6% di tutti i pazienti esaminati risultava positivo per dermatomicosi. 4.523 pazienti (33%) avevano praticato terapia senza aver eseguito indagini di laboratorio, 2.442 (54%) in monoterapia e 2.081 (46%) in politerapia. In monoterapia topica nel 38,18% dei casi sono state utilizzate formulazioni contenenti associazioni di due principi attivi (antibiotico/cortisone e antimicotico/cortisone); in monoterapia sistemica gli antimicotici, gli antibiotici e i cortisonici sono stati utilizzati rispettivamente da 100 (2,2%), 67 (1,5%) e 40 (0,9%) pazienti. Nel 46% dei pazienti esaminati la terapia effettuata comprendeva associazioni di più farmaci, prevalentemente antimicotici, antibiotici e cortisonici. Sul totale dei pazienti trattati senza la conferma di indagini micologiche, 1.765 (39%) erano affetti da dermatomicosi.

Conclusioni. Dai risultati ottenuti si evince che la terapia non supportata da una diagnosi di laboratorio risulta inefficace e pertanto gravosa per il paziente, il quale non solo vede ritardata la diagnosi e quindi la guarigione, ma ha anche l’onere della spesa della terapia topica. Sono da sottolineare i costi per il SSN dovuti a una terapia sistemica incongrua, con una spesa per anno che si aggira intorno ai 250.000 euro, dato da considerarsi approssimato certamente per difetto. Nei casi in cui ai pazienti era stata prescritta una terapia antimicotica *ex-adiuvantibus*, spesso l’indicazione era erronea per tempo e posologia. Per il trattamento delle dermatomicosi è indispensabile l’esecuzione di indagini di laboratorio, al fine di ottenere una diagnosi certa e di conseguenza di effettuare una terapia mirata per tempo e per dosaggio, evitando così un danno economico sia al paziente che al SSN.

"FIESOLE MISURATA": DATABASE PER LO STUDIO DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA NELL'ANZIANO

Lombardi Niccolò (a), Lapi Francesco (a,b,c), Lucenteforte Ersilia (a), Moschini Martina (a), Bonaiuti Roberto (a), Di Pirro Marina (a), Barchielli Alessandro (d), Benemei Silvia (a), Belladonna Maddalena (e), Nesti Nicola (e), Coppini Raffaele (a), Taras Margherita (f), Vannacci Alfredo (a), Ungar Andrea (e), Mugelli Alessandro (a)

(a) *Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Centro Interuniversitario di Medicina Molecolare e di Biofisica Applicata, Università degli Studi, Firenze*

(b) *Centre Clinical Epidemiology and Community Studies, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada*

(c) *Department of Epidemiology, Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada*

(d) *Dipartimento di Epidemiologia, Azienda Sanitaria Locale 10, Firenze*

(e) *Unità di Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze ed Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

(f) *Comune di Fiesole, Fiesole, Firenze*

Introduzione. La scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici è un importante problema di salute pubblica, in particolare per i soggetti anziani (≥ 65 anni). Nell'ottica di pianificare studi per migliorare l'aderenza a questi farmaci è stato costruito il database "Fiesole Misurata". Lo scopo del presente lavoro è stato quello di verificare la rappresentatività di questo database al fine di caratterizzarne l'affidabilità nella valutazione dell'aderenza ai trattamenti farmacologici antipertensivi.

Metodi. L'elenco di tutti i soggetti di età ≥ 65 anni ($n=2.228$) residenti nel comune di Fiesole (Firenze, Italia) è stato ottenuto dall'archivio dell'anagrafe comunale. I dati di ricovero corrispondenti sono stati ricavati dal database amministrativo della ASL di riferimento. Inoltre, in una sub-coorte ($n=385$) di soggetti residenti nella città di Fiesole è stata condotta una valutazione geriatrica multidimensionale (dato trasversale).

Risultati. Per quanto concerne il dato amministrativo, l'ospedalizzazione per cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco ed *ictus* ha presentato una prevalenza rispettivamente del 3,7, 3,0 e 3,2%. Nel dato trasversale, la prevalenza è stata rispettivamente dell'11,2, 6,7, e 7,1%. I farmaci più utilizzati sono stati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) (43,6% nel dato amministrativo e 45,3% in quello trasversale) ed i diuretici (rispettivamente 35,6 e 47,0%). Tra i nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi, rispetto ai primi sei mesi di trattamento, il 63,5% era alto aderente ($\geq 80\%$) mentre il 14,3 e il 22,2% degli utilizzatori ha mostrato rispettivamente un'aderenza intermedia (40-79%) ed una bassa aderenza ($< 40\%$). La percentuale di alto aderenti si riduceva all'aumentare del *follow-up*, raggiungendo 31,2% al 24° mese.

Conclusioni. Attraverso un confronto con i dati presenti in letteratura e le statistiche di salute pubbliche ufficiali, i risultati mostrano che il database "Fiesole Misurata" presenta stime di prevalenza in linea con quanto precedentemente riscontrato nella popolazione anziana italiana residente in comunità. Questo database risulta quindi affidabile per lo sviluppo di strategie future volte a migliorare l'aderenza ai trattamenti farmacologici antipertensivi.

MONITORAGGIO DEI PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE LOMBARDIA: VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI INSERIMENTO DEI DATI NELLA RETE NAZIONALE DAL 2009 AL 2012

Magistro Lucrezia (a), Conti Valentino (b), Scotto Stefania (b), Leoni Olivia (b), Vighi Giuseppe (b), Venegoni Mauro (b)

(a) Scuola di Specializzazione in Farmacologia Medica, Università degli Studi, Milano

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

Introduzione. Tra gli obiettivi dei progetti di Farmacovigilanza (FV) della Regione Lombardia vi è il miglioramento della qualità delle segnalazioni di sospette ADR. Vengono presentati i risultati del monitoraggio effettuato dal Centro Regionale di FV (CRFV) sulla qualità delle schede di segnalazione dal 2009 al 2012 (prima e dopo gli interventi formativi), in termini di correttezza e completezza dell'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Metodi. Sono stati considerati sette progetti di monitoraggio delle ADR nei seguenti ambiti: da anticoagulanti (FARMAMICO), in reparti ospedalieri (FARMAMONITO), in Ematologia e Oncologia (FARMAREL e FARMAONCO), in Pediatria (MEAP), in Pronto Soccorso (MEREAFaPS) ed in Geriatria (VIGER). Sono state valutate le modifiche effettuate dal CRFV sulle schede (sia sul totale che su quelle relative ad ADR gravi), complessivamente e per singolo anno e per progetto. Inoltre, per le schede di ADR gravi, è stato valutato il numero medio dei campi modificati e quali campi sono stati oggetto di maggior correzioni. Per l'analisi è stato creato un database *ad hoc*.

Risultati. Nel periodo gennaio 2009-giugno 2012, delle 18.699 schede relative ai progetti (corrispondenti al 63,1% delle schede lombarde), ne sono state modificate 3.706 (19,8% con un *range* dal 14% al 27,6% tra i progetti). La percentuale di modifiche mostra un deciso decremento dal 2009 (totali 35,5%; gravi 56,2%) al 2011 (totali 15,8%; gravi 27%), mentre nel 2012 registra un lieve aumento (totali 16,3%; gravi 30,7%). Se si restringe ulteriormente l'analisi alle 8.276 schede di ADR gravi (44,3% delle schede totali; *range* tra progetti: 16,8%-54,6%), ne sono state modificate 2.560 (30,9%) con differenze importanti tra i progetti soprattutto in valore assoluto: MEREAFaPS 1.546 (28,5%), FARMAMONITO 644 (33,6%), FARMAMICO 67 (32,8%), FARMAREL 186 (39,5%), FARMAONCO 119 (36%), MEAP 58 (33%), VIGER 8 (25%). Per le 2.560 schede modificate, il numero medio di campi corretti è di 1,5 con un *trend* in discesa dal 2009 al 2011 (da 1,7 a 1,4) ed un incremento nel primo semestre 2012 (1,6). I campi maggiormente coinvolti nelle modifiche sono stati "reazione avversa" (41%) e "paziente" (29,8%).

Conclusioni. I progetti regionali di FV hanno prodotto un importante numero di segnalazioni che hanno registrato negli anni un miglioramento nella qualità di inserimento nella RNF, seppur con una variabilità tra progetti. In considerazione tuttavia dell'aumento delle modifiche registrato nel 2012 e della numerosità delle schede modificate, sono opportuni continui monitoraggi e ulteriori interventi formativi sui monitor dei progetti ed i responsabili locali di FV.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE TERRITORIALI FINALIZZATE ALLA PREVENZIONE DEL RISCHIO CLINICO NEL TRIENNIO 2009/2010/2011 NELL'AZIENDA USL DI BOLOGNA

Manzoli Marco (a), Pagano Paola (a), Osbello Loredana (b), Magnani Mirna (a)
(a) *Dipartimento Farmaceutico, Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Territoriale, AUSL, Bologna*
(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bologna*

Introduzione. Il monitoraggio dei farmaci prescritti e ritirati a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può risultare uno strumento utile alla promozione della sicurezza d'uso dei medicinali impiegati nella pratica clinica e un'occasione di riflessione per il medico sui rischi potenziali per la popolazione in caso di impiego non conforme all'autorizzato. Dal 2009, il Dipartimento Farmaceutico ha messo in atto una procedura di analisi delle prescrizioni farmaceutiche territoriali, finalizzate alla prevenzione del rischio clinico, per cinque classi di farmaci ritenute di particolare rilevanza sotto tale aspetto: bifosfonati e stronzio ranelato, agonisti beta₂ adrenergici, tiotropio, coxib e fluorchinolonici.

Metodi. In base a quantità e frequenza di rilascio/ritiro, per ciascuna classe sono state estratte le prescrizioni farmaceutiche effettuate in situazioni potenzialmente controindicate o non conformi a indicazioni o dosi massime autorizzate. Sono stati identificati i criteri di riferimento per l'estrazione delle prescrizioni, il tipo di non conformità potenziale, la fonte che la indica, l'assistito, il medico, il farmaco e la quantità prescritta e ritirata in farmacia. Ad ogni Nucleo di Cure Primarie è stato trasmesso il quadro complessivo delle prescrizioni potenzialmente a rischio, suddiviso per Medico di Medicina Generale (MMG). Anche dati utilizzate: CODIFA per la scheda tecnica dei farmaci, *Business Objects* per i dati di prescrizione e l'anagrafe assistiti.

Risultati. Nel triennio analizzato le prescrizioni potenzialmente controindicate o non conformi a indicazioni/dosi massime consentite si sono ridotte da 738 casi del 2009 a 525 del 2011 (-28%). La riduzione maggiore è risultata a carico dei bifosfonati e stronzio ranelato (-60%) seguita dai coxib (-33%) e dai fluorchinolonici (-25%). La verifica a 12 mesi sui casi segnalati mostra un abbattimento delle prescrizioni dell'83% nel 2010 e dell'84% nel 2011.

Conclusioni. I risultati mostrano una significativa riduzione delle prescrizioni potenzialmente a rischio da parte dei MMG analizzati. Anche in relazione al gradimento espresso dai professionisti, per l'anno 2012 il monitoraggio è stato esteso alla prescrizione di nimesulide per periodi continuativi superiori a 15 giorni, citalopram/escitalopram nella popolazione adolescente e anziana, Inibitori di Pompa Protonica in quantità medie giornaliere che superano del doppio la dose massima consentita, triptani in terapia cronica e alla popolazione adolescente e anziana, finasteride a femmine e stronzio ranelato a maschi.

USO APPROPRIATO DELLA DULOXETINA NEL DISTRETTO DI CASTELNOVO NE' MONTI (AUSL REGGIO EMILIA)

Marconi Bettina (a), Pattacini Fiorenza (a), Attolini Mario (a), Dallari Walter (b), Miselli Mauro (c), Marconi Piera (a), Ferretti Alessandra (a), Ansaloni Federico (a), Busani Corrado (a), Muzzini Maria Luisa (a), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Medico di Medicina Generale, Reggio Emilia

(c) Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica, Reggio Emilia

Introduzione. I dati di prescrizione relativi al 1° semestre 2011 indicano che la duloxetina è al 9° posto tra i principi attivi più prescritti sul territorio del Distretto di Castelnovo ne' Monti, mentre è al 39° posto nella stessa graduatoria dell'Ausl di Reggio Emilia. Tale utilizzo si traduce in un costo elevato per l'Ausl e può apparire non supportato da evidenze scientifiche.

Metodi. La Direzione del Distretto di Castelnovo ne' Monti ha istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da medici e farmacisti appartenenti alla realtà ospedaliera e territoriale, che ha analizzato la letteratura disponibile. L'Unità di Farmacoepidemiologia e Farmacoconomia dell'Ausl ha fornito i dati di consumo territoriale delle principali classi di antidepressivi, suddivisi per Distretto, confrontando il I semestre 2010 vs il I semestre 2011.

Risultati. Il principale dato che emerge è che:

- nel Distretto di Castelnovo ne' Monti vi è un'elevata prescrizione di duloxetina rispetto a tutti gli altri Distretti dell'Ausl;
- la prescrizione secondo la nota AIFA 4 è circa uguale a quella non in nota 4.

Poiché dalla letteratura emerge che la duloxetina non è un antidepressivo di prima scelta, si evince che metà della prescrizione non è appropriata e che si utilizza un farmaco costoso per un'indicazione terapeutica per la quale esistono altri farmaci efficaci di prima scelta.

Conclusioni. Il progetto prevede la redazione di un documento che sarà illustrato in un incontro di formazione, rivolto ai medici ospedalieri di area specialistica, agli psichiatri del DSMDP ed ai medici di medicina generale, per migliorare l'appropriatezza prescrittiva di duloxetina.

INFLUENZA E ASSENZA DAL LAVORO: STUDIO SULLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Massoni Francesco, Simeone Claudio, Salesi Marialucia, Onofri Emanuela, Ricci Serafino
Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Università di Roma Sapienza, Roma

Introduzione. La campagna di vaccinazione antinfluenzale per la stagione 2011-2012 si è svolta nel periodo 15 ottobre - 31 dicembre 2011 ed ha visto tra la popolazione bersaglio alcune categorie professionali, quali: medici e personale sanitario; Forze dell'Ordine; personale che per lavoro è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte d'infezione da virus influenzali non umani; altri soggetti addetti a servizi pubblici. Obiettivo di questo lavoro è stato quello di studiare l'efficacia della campagna vaccinale su una popolazione di pazienti di medicina generale in età lavorativa.

Metodi. Il campione è rappresentato da 256 pazienti sottoposti a vaccinazione con vaccino inattivato preparato con virus frammentati (*split virus*) presso il proprio medico di medicina generale. Trattasi di 63% uomini e 37% donne. La distribuzione per fasce di età vede un 4% nella fascia 21-30 anni, 16% nella 31-40 anni, 27% nella 41-50 anni, 53% tra 51-60 anni. La distribuzione per tipo di attività professionale vede un 15% di medici e personale sanitario di assistenza, 17% personale delle Forze dell'Ordine, 32% impiegati amministrativi, 22% libero-professionisti, 14% personale degli asili nido, di scuole dell'infanzia e dell'obbligo. Si è proceduto ad un'analisi della distribuzione delle giornate di assenza dal lavoro per patologie da influenza in base all'età ed al tipo di professione. Quindi alla valutazione del Rischio Relativo di contrarre l'influenza per professione.

Risultati. Le assenze dal lavoro dal 1° gennaio al 30 giugno 2012 per sindrome influenzale ha interessato il 33% della fascia 21-30 anni, 22% della 31-40 anni, 23% nella 41-50 anni, 22% tra 51-60 anni. La durata media è stata 4 giorni lavorativi. In merito alle professioni l'influenza ha riguardato il 4% di medici e personale sanitario di assistenza, 19% personale delle Forze dell'Ordine, 35% impiegati amministrativi, 38% libero-professionisti, 4% personale degli asili nido, di scuole dell'infanzia e dell'obbligo. Il RR è risultato significativo per impiegati (1,917; IC 1,236-2,971) e liberi professionisti (1,974; IC 1,267-3,074).

Conclusioni. I dati indicano che un 23% della popolazione lavorativa nonostante la vaccinazione abbia sofferto di una sindrome influenzale nel corso del 2012. Questo dato si può spiegare sia in termini di nuovi virus ricombinanti che come la conseguenza di infezioni di altra natura come, ad esempio, gastrointestinali. E depongono per una maggiore probabilità di assentarsi dal lavoro causa influenza tra gli impiegati ed i libero professionisti e che tale rischio sia praticamente sovrapponibile, nonostante il significato risulti diverso in termini di guadagno.

DRONEDARONE E INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI PRESENTI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Melis Mauro (a,b), Biagi Chiara (a,b), Venegoni Mauro (c), Buccellato Elena (a,b), Montanaro Nicola (a,b), Motola Domenico (a,b), Vaccheri Alberto (a,b)

(a) Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna, Bologna

(c) Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, Milano

Introduzione. Il dronedarone è un bloccante multicanale indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale parossistica o persistente. Esso è un derivato dell'amiodarone, dal quale differisce per l'assenza del gruppo iodato e l'aggiunta di un gruppo metil solfonico che ne diminuisce la lipofilia, in modo tale da ridurne l'accumulo nei tessuti e minimizzarne gli effetti avversi. Da quando il dronedarone è entrato in commercio, sono emersi aspetti di sicurezza poco rassicuranti. A circa un anno dalla sua ammissione alla rimborsabilità, sono stati riportati due casi di insufficienza epatica per i quali è stato necessario il trapianto di fegato. Nel luglio 2011, lo studio PALLAS è stato prematuramente interrotto a causa dell'eccesso di eventi di insufficienza cardiaca, *ictus* e morte per cause cardiovascolari nel gruppo trattato con dronedarone rispetto a quello trattato con placebo. In aggiunta, le segnalazioni di possibile tossicità polmonare hanno portato alla diffusione di *warnings* e all'introduzione di misure aggiuntive per minimizzare il rischio. In merito alla funzione renale, da uno studio condotto su soggetti sani è emerso che il dronedarone, analogamente all'amiodarone, inibisce in modo parziale il trasporto tubulare della creatinina, determinando un leggero incremento (10%-20%) della creatininemia non correlato a un declino della funzionalità renale. Nonostante ciò, i risultati dello studio PALLAS hanno evidenziato che le reazioni avverse al farmaco (ADR) legate alla funzione renale, incluso il danno renale grave, erano più frequentemente riportate nel gruppo trattato con dronedarone rispetto al gruppo trattato con placebo. Lo scopo della presente ricerca è stato quello di descrivere i casi di danno renale da dronedarone attraverso un'analisi delle segnalazioni contenute nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Metodi. L'analisi è stata condotta sulle segnalazioni presenti nella RNF al 31 dicembre 2011, indipendentemente dal nesso di causalità e dalla gravità. Al fine di stabilire la plausibilità dell'associazione farmaco-ADR, è stata effettuata una analisi *case-by-case*. I casi sono stati selezionati utilizzando la terminologia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per le ADR (WHO ART), e in particolare il *System Organ Class (SOC) Urinary system disorders* (codice 1300).

Risultati. Al 31 dicembre 2011, il database conteneva un numero totale di schede pari a 124.069. Il dronedarone era riportato come farmaco sospetto in 55 segnalazioni, tra cui 4 casi di insufficienza renale acuta (IRA), 2 casi di insufficienza renale (IR) e 3 casi di incremento ematico della creatinina, in pazienti di età compresa tra 61 e 84 anni. La maggior parte dei casi si è presentata nei primi 13 giorni (intervallo 6 giorni - 2 mesi)

dall'inizio della terapia con dronedarone. Tutte e 9 le segnalazioni sono state effettuate da medici (territoriali, specialisti e ospedalieri) nel periodo compreso tra ottobre 2010 e dicembre 2011. Fatta eccezione per un caso, tutte le segnalazioni di IR e IRA hanno richiesto l'ospedalizzazione o un prolungamento dell'ospedalizzazione; per tutte le segnalazioni, eccetto una, è stato riportato il miglioramento alla sospensione del farmaco. Il numero di casi riguardanti disturbi renali da dronedarone non è trascurabile se si considera il basso consumo di questo nuovo farmaco (rimborsato in Italia dal 29 luglio 2010; 0,1 DDD/abitanti/die secondo i dati del rapporto OSMED del 2011). La presente analisi mostra alcuni punti di forza e alcuni limiti. Tutti i casi, eccetto uno, hanno mostrato un esito positivo alla sospensione, spesso con un ritorno dei valori della creatinina alla normalità, e il dronedarone era indicato come unico farmaco sospetto in 7 casi. D'altra parte, i pazienti erano anziani, con molte prescrizioni indicanti diverse patologie concomitanti, ed è quindi possibile che qualche caso di insufficienza renale fosse collegato all'evoluzione naturale delle patologie di base.

Conclusioni. Il profilo di sicurezza del dronedarone non è completamente noto. I dati di questo studio si aggiungono ai problemi di sicurezza cardiovascolare, epatica e polmonare già noti e suggeriscono la necessità di rivalutare il rapporto rischio/beneficio del dronedarone. I clinici devono porre attenzione circa la comparsa di IRA associata a dronedarone e alla necessità di appropriati screening dei fattori di rischio nei pazienti che iniziano una terapia con dronedarone.

ANTIPSIKOTICI NEI PAZIENTI PEDIATRICI: STUDIO DI UN PERCORSO DI PRESA IN CARICO

Mero Paola, Piccioni Daniela, Barbato Ilaria, Bona Roberta, Colombardo Valentina,
Conson Maria, Nocera Mario, Martinetti Silvana

Struttura Operativa Complessa Farmacia Territoriale, ASL AT, Asti

Introduzione. L'esperienza descritta nasce dalla presenza sul territorio dell'ASL AT di alcune Comunità di pazienti pediatrici con disturbi psichiatrici, con conseguente richiesta di farmaci *off-label* per il trattamento delle varie patologie. Nell'ultimo decennio il ricorso a farmaci psicotropi nella popolazione pediatrica è notevolmente aumentato, in modo particolare per quelli di seconda generazione. Nonostante ciò, la sicurezza e l'efficacia in questa popolazione sono ancora dubbie, anche per lo scarso monitoraggio degli effetti a lungo termine. Nella nostra realtà opera una Commissione Farmaceutica Interna (CFI), di cui fanno parte clinici e farmacisti con compiti diversi, tra cui il monitoraggio dei comportamenti prescrittivi. La CFI ha valutato come attivare un percorso assistenziale di presa in carico di questi pazienti, con l'obiettivo di garantire la sicurezza d'uso delle terapie.

Metodi. La realizzazione del percorso finale di presa in carico ha richiesto una ricerca bibliografica delle principali evidenze e la discussione dei dati elaborati nell'ambito degli incontri della CFI. L'attività viene monitorata attraverso la registrazione delle informazioni relative ai pazienti ed ai trattamenti.

Risultati. Un minore che necessita di una terapia antipsicotica su indicazione di uno psichiatra esterno viene inviato per una visita da un neuropsichiatra infantile operante nell'ASL, il quale, se concorda con la prescrizione originale, redige un piano terapeutico con validità massima di 6 mesi, che viene autorizzato dalla CFI nella prima seduta utile. Il farmaco viene erogato tramite la Farmacia Ospedaliera. Da novembre 2008 sono stati seguiti in totale 18 pazienti, 12 maschi e 6 femmine, età media al momento della presa in carico 15 anni (*range* 9-17), mediana 17 anni; 9 pazienti sono stati trattati con risperidone, 8 con olanzapina ed un solo paziente ha ricevuto la prescrizione di aripiprazolo; 8 pazienti sono stati trattati per psicosi, 3 per disturbo della personalità, 3 per disturbo della condotta, 2 per disturbo pervasivo dello sviluppo, 1 paziente per sindrome bipolare e uno per disturbo schizoaffettivo.

Conclusioni. Dall'analisi della letteratura è emerso che il limite principale di queste terapie è costituito dalla mancanza di dati sulla sicurezza, soprattutto per gli effetti a lungo termine. Tuttavia, il ricorso a tali farmaci, sebbene *off-label* nella maggior parte dei casi, si è dimostrato una valida strategia per il controllo dei disturbi psichiatrici. Il lavoro svolto dalla CFI sulle prescrizioni di antipsicotici a pazienti minori ha portato alla definizione di una procedura condivisa, utile per garantire la qualità delle prestazioni ed un attento monitoraggio degli eventuali eventi avversi.

PRESCRIZIONE OFF-LABEL DI FLUDARABINA, ARA-C E DAUNORUBICINA LIPOSOMIALE NEL TRATTAMENTO DELLE LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE

Mingolla Grazia, Convertino Irma, Rebesco Barbara
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Introduzione. Le Leucemie Mieloidi Acute (LAM) sono un gruppo eterogeneo di malattie neoplastiche del sistema emopoietico trattate con regimi di polichemioterapia di induzione/consolidamento basati sulla combinazione di un'antraciclina con la citosina arabinoside. Nei pazienti con età superiore ai sessanta anni i risultati terapeutici ottenuti con i comuni schemi d'induzione sono piuttosto deludenti soprattutto perché comorbidità, come la cardiopatia, limitano la possibilità di utilizzo delle antracicline riducendo la possibilità di raggiungere una remissione completa.

Metodi. Studi scientifici mostrano che l'utilizzo della combinazione fludarabina, Ara-C e daunorubicina liposomiale è una buona alternativa per il trattamento dei pazienti cardiopatici. La daunorubicina liposomiale non è attualmente registrata in Italia per la cura delle leucemie mieloidi acute quindi l'utilizzo di questo schema terapeutico è *off-label*. Nella Regione Liguria tale utilizzo è disciplinato dalla DGR271 del 21/03/2008 che prevede un preciso percorso autorizzativo e la realizzazione di un database per il monitoraggio d'uso dei farmaci fuori indicazione. L'autorizzazione all'utilizzo del protocollo Flad per il trattamento delle LAM segue quindi questo percorso autorizzativo e l'utilizzo *off-label* è valutato caso per caso da un *team* di farmacisti ed autorizzato dalla direzione sanitaria.

Risultati. Presso la nostra struttura il protocollo FLAD è stato utilizzato in 66 pazienti: 34 pazienti con LLA, 3 pazienti con LMC e 29 pazienti con LAM. Dall'analisi dei dati risulta che il 62% dei pazienti del gruppo LAL/LMC-CBL e il 48% di quelli del gruppo LAM hanno ottenuto una remissione completa. Quattordici pazienti del gruppo LAL/LMC-CBL (38%) e otto pazienti del gruppo LAM (27%) hanno potuto eseguire trapianto allogenico di midollo.

Conclusioni. La gestione centralizzata tramite Ufa delle terapie oncologiche permette di avere un osservatorio che ottimizza la gestione dei farmaci *off-label* e il monitoraggio dei trattamenti. Grazie all'interazione con i clinici è stato possibile effettuare una valutazione dell'appropriatezza clinica dello schema FLAD, valutandone efficacia e tollerabilità. L'analisi dei dati in nostro possesso sembra confermare l'ottima tollerabilità dello schema FLAD nel trattamento di pazienti con LAL ricaduta e refrattaria e per pazienti con LAM ricaduta grazie alla ridotta tossicità, l'assenza di complicazioni cardiache, e il rapido recupero ematologico. Tali caratteristiche permettono ad una significativa proporzione di pazienti (33%) di beneficiare di un trapianto allogenico di midollo. Si è quindi pensato di proporre l'apertura di uno studio *no profit* al fine di meglio valutare la fattibilità e la tollerabilità del trattamento, e l'efficacia antileucemica in termini di RC; DFS; *Survival*.

PROFILO PRESCRITTIVO E RISULTATI TERAPEUTICI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEL PAZIENTE HIV PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI FERRARA

Missere Maria Lucia (a), Segala Daniela (b), Bianchi Stefano (a), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a), Sighinolfi Laura (b)

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

(b) *Unità Operativa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara*

Introduzione. I progressi della terapia antiretrovirale di combinazione, consentono attualmente di disporre di farmaci che hanno diversi *target* enzimatici e diversi profili di tossicità per poter impostare regimi terapeutici in funzione della situazione clinica e delle caratteristiche del paziente. Scopo di questo studio è descriverne l'impiego e la risposta terapeutica presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara confrontandosi con le attuali linee guida nazionali.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni effettuate dalla sezione ambulatoriale per pazienti HIV dell'UO Malattie Infettive da febbraio a agosto 2012. Per ogni paziente è stato valutato il regime terapeutico e il più recente valore di HIV-RNA (carica virale) disponibile.

Risultati. In 6 mesi 459 assistiti hanno ricevuto erogazioni di antiretrovirali, dei quali il 66% maschi. L'età media è di 48 anni (min 22-max 84). Gli schemi prescrittivi maggiormente rappresentati sono un'associazione di farmaci composta da 2 analoghi nucleosidici della transcriptasi inversa associato ad 1 analogo non nucleosidico della transcriptasi inversa (47,3%) e un'associazione composta da 2 analoghi nucleosidici della transcriptasi inversa più 1 inibitore delle proteasi insieme a ritonavir (IP/r) a basse dosi (35,7%). Il 5,5% dei pazienti invece riceve 2 analoghi nucleosidici della transcriptasi insieme ad inibitore delle proteasi senza ritonavir. Il 2,6% assume un regime terapeutico composto da IP/r insieme all'inibitore dell'integrasi (raltegravir). Il 2,4% dei pazienti è in monoterapia con IP/r (lopinavir o darunavir). Tale *switch* a monoterapia è un uso non riportato nella scheda tecnica dei medicinali ma è supportato da studi clinici. Altre associazioni di farmaci prescritti sono state: IP/r insieme a raltegravir e all'antagonista del co-recettore CCR5 (maraviroc) (1%); 3 analoghi nucleosidici della transcriptasi inversa (1%); IP/r più raltegravir e 1 analogo non nucleosidico della transcriptasi inversa (0,6%); IP/r e 1 analogo nucleosidico della transcriptasi inversa (0,6%). Per il rimanente 3,3% sono state prescritte altre associazioni di antiretrovirali individualizzate per singolo paziente. Nel periodo esaminato al 5,2% dei pazienti la terapia è stata modificata 1 volta, all'1% invece è stata modificata 2 volte. Queste modifiche nei trattamenti si rendono necessari a causa di effetti collaterali, fallimenti terapeutici o per ottenere una semplificazione nello schema terapeutico.

Conclusioni. Nell'81% dei pazienti si raggiunge la soppressione virologica (HIV-RNA<50 copie/ml). Questo risultato conferma la validità della scelta terapeutica effettuata in accordo con le indicazioni delle linee guida nazionali nelle varie casistiche di pazienti. Sono stati instaurati regimi terapeutici innovativi (IP/r in monoterapia) ottenendo risultati terapeutici positivi. La causa più frequente di mancato raggiungimento della soppressione virologica è un'aderenza non ottimale alla terapia.

SOMMINISTRAZIONE CONCOMITANTE DEL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO ED ESAVALENTE AUMENTA LE REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE? ANALISI SULL'ANAGRAFE VACCINALE DELLA LOMBARDIA

Monaco Giuseppe (a), Conti Valentino (a), Venegoni Mauro (a), Coppola Liliana (b), Gramegna Maria (b), Santuccio Carmela (c), Rivolta Alma Lisa (a)

(a) Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

(b) UO Governo della Prevenzione e Tutela Sanitaria, Regione Lombardia, Milano

(c) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. L'attività nazionale di monitoraggio *post-marketing* ha messo in luce nel 2011 un possibile segnale di aumento delle reazioni neurologiche nei casi di co-somministrazione dei vaccini antipneumococcico ed esavalente. L'obiettivo è verificare questo segnale di allarme con i dati dell'anagrafe vaccinale e le reazioni avverse della Regione Lombardia negli anni 2009-2011.

Metodi. Attraverso l'anagrafe vaccinale della Regione Lombardia sono state esaminate le somministrazioni isolate e concomitanti di prevenar 7, prevenar 13 ed esavalente. Sulla base delle segnalazioni di reazioni neurologiche presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza è stato calcolato il tasso di segnalazione (n. di segnalazioni per 100.000 dosi somministrate) per i singoli vaccini (prevenar 7 e 13, esavalente) e per la somministrazione concomitante. Popolazione: bambini di età inferiore ai 2 anni vaccinati con prevenar 7 (2009-2010) e nei primi 2 anni successivi all'introduzione del prevenar 13 (2010-2011), oltre che quelli vaccinati con vaccino esavalente.

Risultati. Nel biennio 2009-2010 sono state somministrate 260.862 dosi di prevenar 7, di cui 128.835 (49%) con esavalente. Tra luglio 2010 e dicembre 2011 sono state somministrate 271.690 dosi di prevenar 13, di cui 145.247 (53%) con esavalente. Tra il 2009 ed il 2011 sono state somministrate 211.790 dosi di vaccino esavalente da solo. Sono state raccolte in totale 13 reazioni neurologiche in seguito a prevenar 7 di cui 2 isolatamente, 3 con MPR e 9 con esavalente e un totale di 24 reazioni neurologiche in seguito a prevenar 13 di cui 3 isolatamente e 18 con esavalente. Le reazioni da esavalente somministrato singolarmente sono state 18. Il tasso di segnalazione di prevenar 7+ esavalente è pari a 7×100.000 dosi (IC 95% 2,4-11,5). Il tasso di segnalazione di prevenar 13+ esavalente è pari a $12,4 \times 100.000$ dosi (IC 95% 6,7-18,1). Il tasso di segnalazione per le reazioni neurologiche per 100.000 dosi negli esposti ai seguenti vaccini somministrati singolarmente è: 1,7 (0-4,1) per prevenar 7, 3 (0-6,4) per prevenar 13 e 8,5 (4,6-12,4) per esavalente. L'andamento complessivo delle segnalazioni di reazioni neurologiche nei bambini inferiori a 2 anni è stato stabile nel periodo 2009-2012.

Conclusioni. L'analisi ha confermato le difficoltà di condurre studi con le segnalazioni spontanee e i database amministrativi. Sulla base dei risultati, la valutazione dei tassi di segnalazione ascrivibili ai vaccini somministrati isolatamente indica un incremento del tasso di reazioni neurologiche attribuibile al prevenar 13 rispetto al prevenar 7, anche se non significativo. I dati di confronto tra la cosomministrazione e la somministrazione isolata mostrano un lieve incremento del tasso di segnalazione per la cosomministrazione, non significativo, sulla cui interpretazione sono necessari ulteriori approfondimenti per poter trarre delle conclusioni definitive.

SORVEGLIANZA SULLA SICUREZZA D'USO DI PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE ED INTEGRATORI ALIMENTARI IN ITALIA: CONTRIBUTO DEL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

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

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

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

(c) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. I prodotti a base di sostanze naturali sono largamente impiegati dalla popolazione a scopo terapeutico o salutistico; talvolta, però, il loro utilizzo può dar luogo ad effetti indesiderati imprevisti. Allo stato attuale, il monitoraggio *post-marketing* appare il miglior sistema per poterne valutare la sicurezza d'uso. Per questo motivo l'Istituto Superiore di Sanità, con il Ministero della Salute e l'Agenzia Italiana del Farmaco, coordinano un progetto di sorveglianza al quale partecipa anche il Centro Antiveleeni (CAV) di Milano, svolgendo un ruolo sia osservazionale sia di valutazione tossicologica degli eventi rilevati.

Metodi. Tra le richieste di consulenza giunte al CAV tra il 1/1/2001 ed il 31/12/2010 sono state identificate e analizzate quelle relative ad esposizioni a preparati di origine naturale.

Risultati. Nel periodo considerato sono state identificate 4.163 richieste di consulenza per esposizione ad oli essenziali (n=1.541, 37%), preparati a base vegetale (n=1.418, 34%) e medicinali omeopatici (n=1.191, 29%). La distribuzione per anno evidenzia un incremento del 30% (sia complessivo sia proporzionale rispetto al numero delle chiamate annuali) negli ultimi tre anni rispetto ai precedenti. La chiamata proveniva in pari proporzioni da medici (48%) e da privati (48%). L'età dei soggetti coinvolti è risultata compresa tra 5 giorni e 95 anni, con una moda di 2. La circostanza di esposizione è stata principalmente accidentale pediatrica (52%), seguita dagli errori terapeutici (15%), dalle reazioni in corso d'uso congruo o incongruo, dai tentativi anticonservativi e dal'uso voluttuario. La maggior parte dei pazienti risultava asintomatica (71%) mentre il 28% manifestava sintomi di gravità variabile. La prevalenza dei soggetti sintomatici è risultata più marcata per esposizione a preparati a base vegetale (40%) ed oli essenziali (26%) rispetto ai medicinali omeopatici (15%). I disturbi più gravi si sono verificati nel corso del normale impiego dei prodotti.

Conclusioni. Lo studio ha evidenziato un progressivo aumento delle richieste di consulenza per esposizione a preparati naturali che potrebbe essere correlabile sia ad una maggior diffusione di questi prodotti sia ad una maggior sensibilità dei sanitari e degli utenti verso la possibile insorgenza di effetti indesiderati. Il verificarsi degli eventi clinicamente più gravi in un contesto di assunzione corretta per modalità e dose conferma la necessità di una attenta sorveglianza da parte delle Autorità Sanitarie. La rilevazione e valutazione tossicologica svolta in tempo reale da parte dei Centri Antiveleeni consente di effettuare un costante monitoraggio sulla sicurezza d'uso di questi prodotti.

SICUREZZA D'USO DEI PRODOTTI DIMAGRANTI DI ORIGINE NATURALE: VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA, CASISTICA ED EPIDEMIOLOGIA DEL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

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

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

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

(c) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. Negli ultimi anni sono stati segnalati in letteratura diversi casi di eventi avversi gravi in corso d'uso di preparati naturali formulati per la riduzione del peso. Questi prodotti sono fortemente reclamizzati e venduti attraverso molteplici canali, dal supermercato, alla farmacia, ai siti web. Si è voluto indagare sulle problematiche tossicologiche emergenti per l'uso di questi preparati in Italia attraverso l'analisi della casistica elaborata dal Centro Antiveleeni (CAV) di Milano in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Metodi. Tra le 4.163 richieste di consulenza giunte al CAV di Milano tra l'1/1/2001 ed il 31/12/2010 per esposizione a preparati naturali, 138 riguardavano l'esposizione a formulati per la riduzione del peso. Sono stati inclusi nello studio solo gli 80 casi (60%) che coinvolgevano i soggetti adulti (età >14 anni) ed escluse le assunzioni accidentali dei bambini.

Risultati. La maggior parte delle richieste proveniva da un medico ospedaliero (n=51; 71%) e solo il 14% (n=11) da un privato. È stata consigliata una valutazione o ricovero ospedaliero nell'80% dei casi. La distribuzione per fascia d'età mostra un incremento dei casi tra i 30 ed i 49 anni ed una flessione al di sopra dei 50 anni. Si evidenzia una prevalenza del sesso femminile (n=59, 74%) rispetto ai maschi (n=19, 24%) per tutte le fasce di età. Tra le circostanze prevalgono le reazioni in corso di normale utilizzo (n=40, 75%); seguono le assunzioni a scopo autolesivo (n=21, 26%), gli impieghi non congrui (n=9, 12%) e gli errori terapeutici (n=3, 4%). Si sono osservati sintomi neurologici (n=19), cardiaci (n=15), gastrointestinali (n=11), neuromuscolari (n=10), epatici (n=8) e renali (n=4). Si segnalano cinque casi nei quali la sintomatologia era causata dalla contaminazione con alcaloidi tropanici di una partita di *Coleus Forskohlii*, prontamente identificata e sequestrata dalle Autorità competenti.

Conclusioni. L'eterogeneità delle formulazioni e dei meccanismi con i quali dovrebbero contribuire alla riduzione del peso, l'uso senza controllo medico e l'associazione con diete poco equilibrate, costituiscono il presupposto per la possibile insorgenza di disturbi anche gravi. Risultano, quindi, fondamentali una maggior informazione e sensibilizzazione dei consumatori riguardo all'azione delle piante officinali e dei loro estratti ed il tempestivo riconoscimento di eventuali effetti avversi o tossici attraverso un efficiente sistema di sorveglianza e monitoraggio.

MANAGEMENT DELLE PATOLOGIE CRONICHE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: QUALE USO DEI GENERICI?

Muscianisi Marco (a), Giorgianni Francesco (a), Ingrasciotta Ylenia (a), Caputi Achille Patrizio (a), Arcoraci Vincenzo (a), Tari Michele (b), Trifirò Gianluca (a)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina

(b) Azienda Sanitaria Locale, Caserta

Introduzione. L'Insufficienza Renale Cronica (IRC) è una patologia caratterizzata dalla riduzione graduale ed irreversibile della funzione renale. Alla luce delle recenti normative, è necessario valutare quale sia l'uso di farmaci generici per il trattamento di patologie croniche in pazienti critici quali quelli affetti da IRC. Obiettivo di tale studio è stato quello di analizzare il *pattern* prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche comunemente associate ad IRC (ipertensione, dislipidemia e diabete), con particolare *focus* sull'uso di farmaci generici, in una popolazione generale del Sud Italia.

Metodi. I dati sono stati estratti dalle banche dati amministrative/medicina generale dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Caserta che contengono informazioni su circa 300.000 soggetti registrati nelle liste di 225 medici di medicina generale. Le informazioni raccolte includono dati demografici, prescrizioni di farmaci rimborsati dal SSN, e diagnosi cliniche. I pazienti con IRC sono stati identificati cercando specifici codici diagnostici presenti tra cause di ospedalizzazione primaria/secondaria o procedure (es. dialisi), oppure tra indicazioni d'uso associate alla prescrizione di farmaci. La data di prima registrazione di IRC veniva considerata come data di insorgenza di IRC clinicamente manifesto. Nella coorte di pazienti con IRC abbiamo valutato la prevalenza di ipertensione, diabete mellito, e dislipidemia e l'utilizzo delle rispettive terapie farmacologiche, distinguendo farmaci originati da generici, sulla base delle liste di trasparenza dell'AIFA.

Risultati. Abbiamo identificato una coorte di 2.964 pazienti con nuova diagnosi di IRC negli anni 2004-2010. Nell'anno precedente alla data di diagnosi di IRC veniva documentata la presenza di ipertensione in 1.597 (53,9%) pazienti, di cui 82 (5,1%) non trattati farmacologicamente. I pazienti con IRC che presentavano diabete sono risultati 531 (17,9%), di cui 66 (12,4%) non trattati, mentre 665 (22,4%) erano affetti da dislipidemia, di cui 196 (29,5%) non trattati. Tra i pazienti con IRC, hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci generici/genericabili il 26,5% di quelli trattati con anti-ipertensivi (n=424), il 10,5% (n=70) di quelli trattati con ipolipemizzanti e l'11,5% (n=96) di quelli trattati con antidiabetici. Nell'anno successivo alla data di prima registrazione di IRC, si osservava una tendenza ad un minor utilizzo di farmaci generici/genericabili per il trattamento delle suddette comorbidità.

Conclusioni. Sebbene patologie croniche come ipertensione, diabete mellito e dislipidemia siano molto frequenti in pazienti con IRC, talvolta il loro trattamento è sub-ottimale. L'uso dei farmaci generici/genericabili per il trattamento di tali comorbidità in pazienti nefropatici appare globalmente basso e tende a diminuire ulteriormente nelle fasi più avanzate di patologia.

PARERE TECNICO DEL FARMACISTA ALL'INTERNO DELLA COMMISSIONE. TERAPEUTICA AZIENDALE PER L'IMPIEGO DI FARMACI OFF-LABEL

Naddeo Chiara, Azzarà Vincenza Giuseppina, Arduini Enrica
Farmacia Interna, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione. L'uso *off-label* di un farmaco (normato dalla Legge Finanziaria n. 244 del 24/12/2007) è quello praticato al di fuori delle condizioni previste dalla scheda tecnica così come da AIC e può riguardare le indicazioni, la dose, la frequenza e via di somministrazione o le controindicazioni compreso l'uso in specifiche fasce di età della popolazione. La presenza di nuove evidenze scientifiche suggerisce un uso razionale di molecole ampiamente conosciute anche in situazioni cliniche diverse da quelle contemplate al momento dell'AIC. Nonostante la preoccupazione per la sicurezza dei pazienti e per i costi, in casi specifici le prescrizioni *off-label* si sono rivelate una valida alternativa terapeutica per patologie che non rispondono alle terapie correnti. Questa vuole essere una disamina delle richieste pervenute alla CTA dell'Azienda Policlinico Umberto I e sottoposte all'analisi del farmacista per l'espressione dello specifico parere tecnico.

Metodi. Sono state analizzate le richieste pervenute dal 2006 al 2011. Il farmacista esprime il parere tecnico dopo aver controllato che il paziente sia trattato in regime di ricovero/*day hospital*, la singolarità del caso, l'assenza di valida alternativa terapeutica, la presenza di dati favorevoli provenienti da sperimentazione clinica almeno di fase II, assunzione di responsabilità del medico, dichiarazione di acquisizione del consenso informato (post parere favorevole) e dopo aver calcolato il costo totale della terapia. Il parere espresso viene poi discusso insieme ai membri della CTA per la valutazione finale.

Risultati. Nell'arco di 6 anni sono pervenute 1.203 richieste. Di queste 274 hanno ricevuto un parere negativo e 920 positivo. Tra i pareri negativi 52 sono dovuti alla mancanza di studi di fase II. Ci sono 346 richieste per l'area terapeutica oncologica e oncoematologica, 246 sono per le malattie rare, 345 per le patologie immunologiche, 104 per malattie infettive e 76 per patologie neurologiche.

Conclusioni. Al fine di non far venir meno a pochi, particolari e ben specificati pazienti quei farmaci che, per particolari situazioni, potrebbero costituire un'evidente e documentabile risorsa a favore della risoluzione della patologia di cui essi sono portatori, ovvero di un significativo allungamento della durata di vita attesa o ancora di un percepibile e concreto miglioramento di qualità della vita stessa è possibile fare ricorso alla prescrizione *off-label*. Il parere tecnico del farmacista risulta fondamentale nella valutazione finale del rapporto rischio/beneficio.

INFEZIONI DA ENTEROBATTERI MULTIRESISTENTI IN MEDICINA INTERNA: ASPETTI CLINICI E MECCANISMI DI ANTIBIOTICORESISTENZA

Nenna Saverio (a), Del Gaudio Tito (b), Carbone Lara (a), Lotti Anita (a)

(a) *Unità Operativa Complessa Medicina Interna, Ospedale L. Bonomo, ASL BT, Andria, Barletta-Andria-Trani*

(b) *Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi, Sezione Microbiologia, Ospedale L. Bonomo, ASL BT, Andria, Barletta-Andria-Trani*

Introduzione. Negli ultimi anni l'uso improprio degli antibiotici ha contribuito a determinare aumento del tasso di infezioni da Enterobatteri Multiresistenti (EM) ed il conseguente incremento dei costi di ospedalizzazione e della mortalità per sepsi. Diverse segnalazioni riportano aumento della resistenza degli enterobatteri ad antibiotici beta-lattamidici e carbapenemi, costituendo un rilevante problema assistenziale, poiché spesso questi ultimi rappresentano l'unica scelta terapeutica efficace.

Scopo. Verificare prevalenza e rilevanza clinica della ridotta sensibilità agli antibiotici in pazienti ricoverati per infezioni da enterobatteri complicate da sepsi severa. Fu determinato, altresì, il meccanismo di resistenza analizzando la produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), beta-lattamasi AmpC (AmpC) e carbapenemasi, enzimi in grado di neutralizzare penicilline, cefalosporine e carbapenemi.

Metodi. Furono analizzate 1.370 cartelle cliniche relative a pazienti ricoverati in Medicina Interna dall'aprile 2011 al marzo 2012. La Proteina C Reattiva (PCR) ed il numero dei Globuli Bianchi (GB) furono valutati quali indici di flogosi sistemica (SIRS) e la Procalcitonina (PCT) quale indice di sepsi batterica. Furono analizzati campioni di sangue intero, di urina e di broncoaspirato. Fu eseguito l'antibiogramma. Fu determinato il meccanismo di resistenza batterica.

Risultati. Furono valutati 1.370 pazienti (683 M/687 F; età media 73 anni). 164 pz (81 M/83 F; età media: 76 anni) presentarono SIRS con rialzo di PCR (media: 73 mg/l, max: 320 mg/l) e sepsi batterica (12%). Nel 44% dei casi di SIRS i pazienti presentarono anche sepsi severa con rialzo di PCT (media: 12 mcg/ml; max: 41 mcg/ml; *cut-off* <0,05 mcg/ml). I GB risultarono aumentati nel 44% (media: 16.000 cell/mmc; max: 21.100 cell/mmc). L'11% dei pazienti con SIRS (8 M e 10 F (56%), età media 82 anni), presentò sepsi da enterobatteri multiresistenti: 10 da *E. coli* (56%) dei quali 5 ceppi EBSL+, 3 ceppi selvaggi, 2 penicillinasi+; 4 da *Klebsiella pneumoniae* (22%) 2 ceppi AMPc+, 1 EBSL+, 1 AMPc+EBSL+; 4 da *Proteus mirabilis* (22%) tutti carbapenemasi+. La durata media del ricovero fu 12 giorni: 10 giorni per *E. coli*, 12 giorni per *Proteus*, 18 giorni per *Klebsiella*.

Conclusioni. IL 12% dei pazienti ricoverati in Medicina Interna presentò sepsi da enterobatteri con elevato profilo di antibiotico-resistenza. L'infezione da *Klebsiella carbapenemasi+* determinò un aumento significativo della degenza media e si rivelò la principale causa di morte (50%) nei pazienti ospedalizzati affetti da sepsi. Il dosaggio della PCT permise la diagnosi differenziale precoce, il monitoraggio e l'adeguamento del trattamento antibiotico.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE ANTIBIOTICA PER INFEZIONI DELLE ALTE E BASSE VIE RESPIRATORIE NELL'ASL DI CASERTA

Pagliaro Claudia, Linguiti Claudio, Lombardi Innocenzo, Pacifico Angelo, Marcello Giuseppe, Ignozzi Mario, Tari Daniele, Tari Michele
Servizio Controllo di Gestione, ASL, Caserta

Introduzione. L'uso inappropriato di antibiotici, frequentemente riscontrabile in pratica clinica, è associato ad aumentato rischio di ADR, all'instaurarsi di resistenze batteriche nonché ad incremento dei costi a carico del SSN.

Obiettivo. Valutare l'uso di antibiotici in medicina generale e definire un percorso diagnostico-terapeutico condiviso basandosi su indicatori di appropriatezza-prescrittiva.

Metodi. Dal *database* di medicina generale dell'ASL Caserta, su un totale di 178.019 assistiti sono stati selezionati 58.768 pazienti ≥ 15 anni con almeno una prescrizione di antibiotici negli anni 2009-1 semestre 2011. Sono state valutate le caratteristiche della popolazione, prevalenza e frequenza d'uso per molecola, indicazioni d'uso. Sono stati inoltre valutati gli scostamenti rispetto ad indicatori di appropriatezza il cui valore dovrebbe tendere a zero.

Risultati. Circa il 50% dei pazienti utilizza antibiotici con una maggiore prevalenza tra le femmine. Tra questi il 26,6% risulta con età superiore a 65 anni. Nel 2011 il 55,2% delle prescrizioni di antibiotici sono state effettuate per infezioni respiratorie, il 14,8% per l'apparato genito-urinario, 14,4% per l'apparato digerente. Nel 2011 il 35% della spesa per antibiotici è riconducibile a patologie respiratorie ad eziologia prevalentemente virale con il 13,7% delle prescrizioni per faringotonsillite (11% della spesa) e 19% dei pazienti trattati (in discesa rispetto al 2009); 6,7% per laringotracheite (6%-spesa) e il 9-10% dei pazienti trattati; 15,5% per la bronchite acuta definita in assenza di diagnosi di BPCO/bronchite-cronica/asma negli anni precedenti (18% della spesa) in incremento rispetto al 2009 con il 16-17% dei pazienti. La BPCO/riacutizzazioni (11% della spesa) passa dal 4,5% (2009) al 5,4% (2011) delle prescrizioni, dal 4,6% al 5,1% dei pazienti. I primi 10 antibiotici più prescritti (>80% del totale) sono l'amoxicillina-protetta (>20% sul totale) con *trend* in crescita; amoxicillina (10%); levofloxacin (9-10%); ciprofloxacina (9-10%); claritromicina (7-8%); fosfomicina (5%); cefixima (5%); azitromicina (4%); 4-5% ceftriaxone; lincomicina (3%). Il *trend* di utilizzo di fluorochinoloni/azitromicina/ceftriaxone subisce un incremento, mentre rimane costante l'uso di claritromicina e fosfomicina. Indicatori di appropriatezza: la frequenza d'uso (%) di antibiotici nei casi di influenza (ICD9 465;496)/raffreddore-comune (ICD9 460)/laringotracheite-acuta (ICD9 464) sul totale pazienti trattati con antibiotici è 9,7%. La prevalenza d'uso (%) di macrolidi/fluorochinoloni/cefalosporine sul totale dei casi di faringite/tonsillite acuta è 44,2%. La prevalenza d'uso (%) di cefalosporine-iniettable/fluorochinoloni nei casi di bronchite acuta in assenza di pregressa diagnosi di BPCO/asma è 50,6%.

Conclusioni. Dall'analisi dei risultati emerge una rilevante inappropriata prescrizione dovuta sia all'eccessivo trattamento di patologie prevalentemente virali, sia all'eccessivo uso di principi attivi non di prima scelta e/o iniettabili. La definizione del PDTA (Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali) è improntata alla corretta selezione dei pazienti da trattare alla luce delle linee-guida-internazionali e sull'uso degli indicatori di appropriatezza identificati nel rapporto Osmed.

STRESS LAVORATIVO, COMORBIDITÀ ORGANICA, POLITERAPIE E COMPROMISSIONE DELLA PERFORMANCE LAVORATIVA

Pellegrino Ferdinando, Forte Angela, Mannara Anna, Di Munzio Walter
Dipartimento Salute Mentale, ASL Salerno Area Nord, Salerno

Introduzione. Lo stress è ubiquitario ed ogni situazione lavorativa - per quanto ideale - può essere fonte di tensione con ripercussioni negative sul benessere individuale. Lo stress lavorativo funge infatti da cofattore di patologie organiche, come l'infarto cardiaco o il diabete; ne compromette inoltre la prognosi. Con la nuova legge 81/2008 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro lo stress lavoro-correlato assume una particolare rilevanza ed è per questo che l'ASL Salerno ha inteso istituire, nell'ambito del Dipartimento di Salute Mentale, un Ambulatorio, afferente al "Centro per lo studio, la prevenzione e la clinica del disadattamento lavorativo", per la valutazione diagnostica e terapeutica delle problematiche e delle patologie psichiche correlate al mondo del lavoro. In tale contesto è stata posta l'attenzione sull'impatto delle terapie mediche sulla *performance* lavorativa.

Metodi. Sono state analizzate 100 cartelle cliniche sul totale di 450 utenti per valutare la co-morbilità dei disturbi psichici e fisici ed il potenziale impatto sulla *performance* lavorativa, in rapporto alle politerapie.

Risultati. Dal punto di vista clinico gli utenti analizzati - 35 femmine e 65 maschi - presentano nel 35% dei casi patologie organiche in comorbilità con disturbi psichici. Tra le patologie più frequenti vi sono il diabete, l'ipertensione, l'infarto cardiaco e l'ipercolesterolemia; l'ansia e la depressione, nella molteplicità delle manifestazioni cliniche, risultano invece i disturbi psichici più rappresentati. Dai dati raccolti si evidenzia il problema della politerapia, sia in pazienti con patologie psichiche ed organiche in comorbilità, sia in soggetti con sola patologia psichiatrica; ciò comporta una maggiore incidenza di effetti collaterali, alcuni dei quali, come la sedazione e l'affaticabilità, incidono sulla *performance* lavorativa.

Conclusioni. La comorbilità di patologie psichiche ed organiche è di frequente riscontro in ambito lavorativo; la presenza di più patologie e l'assunzione di politerapie incide in modo negativo sulla *performance* lavorativa, e sul benessere del paziente. Ciò che è apparso evidente è la mancanza di una coordinazione del trattamento, spesso affidato ai singoli specialisti senza che vi sia un confronto/valutazione interdisciplinare. Si è pertanto favorita tale interdisciplinarietà, valutando sia le politerapie nello specifico ambito specialistico sia le potenziali interazioni tra i farmaci. A ciascun paziente sono state date precise indicazioni in merito al monitoraggio sia clinico che terapeutico da osservare, prevedendo un'interfaccia multidisciplinare, al fine di contenere il numero dei farmaci prescritti e valutare ogni possibile interazione tra farmaci. Nel lavoro vengono presentati i risultati conseguiti.

PROFILI DI UTILIZZO DEI FARMACI ANTIPSIKOTICI NEI CENTRI SALUTE MENTALE DELLA AUSL DI BOLOGNA: DETERMINANTI CLINICI E SOCIALI

Piccinni Carlo (a), Piazza Antonella (b), Poluzzi Elisabetta (a), Tarricone Ilaria (a), Koci Ariola (a), Berardi Domenico (a), Fioritti Angelo (b), De Ponti Fabrizio (a)

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

(b) Dipartimento di Salute Mentale, AUSL, Bologna

Introduzione. L'utilizzo degli Antipsicotici (AP) è fortemente aumentato dopo l'entrata in commercio degli AP di seconda generazione, fino a poco tempo fa raccomandati come prima linea nel trattamento dell'esordio psicotico. Studi recenti hanno messo in dubbio la netta distinzione tra prima e seconda generazione (CATIE e CUTLASS) e le linee guida attuali sono state modificate in tal senso. L'impiego di politerapia AP e formulazioni *depot*, inoltre, è raccomandato solo dopo l'applicazione di precisi criteri clinici. Lo scopo di questo studio è indagare le modalità con cui vengono scelti i farmaci AP da parte del prescrittore ed eventuali specificità nell'uso di AP di seconda generazione, di politerapie AP e di formulazioni *depot*, in relazione alle condizioni cliniche e alle caratteristiche socio-demografiche dei pazienti.

Metodi. Mediante *record-linkage* delle banche dati cliniche (SIT - Sistema Informativo Territoriale) e di prescrizione (AFT - Assistenza Farmaceutica Territoriale), sono stati selezionati 6.074 soggetti in cura presso i Centri Salute Mentale (CSM) dell'AUSL di Bologna, con prescrizioni di AP (ATC: N05A, escluso N05AN01-Litio) nel primo semestre 2010. Le prescrizioni (41.121) sono state classificate in base al tipo di farmaco (seconda vs prima generazione), al numero di AP (politerapia vs monoterapia) e alla formulazione (*depot* vs regolare). Per identificare possibili determinanti della prescrizione, è stata condotta un'analisi multivariata utilizzando variabili cliniche e sociali ($p < 0,05$).

Risultati. Gli AP di seconda generazione sono stati prescritti nel 70,7% dei soggetti, la politerapia AP nel 25,3% e le formulazioni *depot* nel 17,5%. Gli AP di seconda generazione sono stati prescritti in soggetti con le seguenti caratteristiche: soggetti <34 anni ($OR_{agg}=1,71$; $p < 0,05$), nazionalità Italiana ($OR_{agg}=1,54$; $p < 0,05$), alto grado d'istruzione ($OR_{agg}=1,61$; $p < 0,05$), frequenti contatti al CSM ($OR_{agg}=1,34$; $p < 0,05$) e ospedalizzazioni volontarie ($OR_{agg}=1,57$; $p < 0,05$). Determinanti alla base della politerapia AP sono risultati: diagnosi di schizofrenia ($OR_{agg}=1,99$; $p < 0,05$), alto numero di visite ($OR_{agg}=3,99$; $p < 0,05$), lunga durata del trattamento ($OR_{agg}=1,37$; $p < 0,05$), residenza in zone rurali ($OR_{agg}=1,43$; $p < 0,05$), sesso maschile ($OR_{agg}=1,24$; $p < 0,05$) e assenza di occupazione ($OR_{agg}=1,22$; $p < 0,05$). Le caratteristiche associate all'impiego di *depot* sono state: lunga durata del trattamento ($OR_{agg}=2,35$; $p < 0,05$), alto numero di visite ($OR_{agg}=2,57$; $p < 0,05$), necessità di trattamenti sanitari obbligatori ($OR_{agg}=2,31$; $p < 0,05$), nazionalità straniera ($OR_{agg}=2,00$; $p < 0,05$), sesso maschile ($OR_{agg}=1,37$; $p < 0,05$), età >34 ($OR_{agg}=1,49$; $p < 0,05$), basso livello di istruzione ($OR_{agg}=1,44$; $p < 0,05$) e condizione di non-sposato ($OR_{agg}=1,22$; $p < 0,05$).

Conclusione. I risultati di questo studio individuano diversi fattori clinici e sociali che svolgono un ruolo importante nella prescrizione di AP e costituiscono la base per processi di *audit* presso i CSM. Risultano necessari studi longitudinali che approfondiscano equità, appropriatezza ed *effectiveness* dell'impiego di AP per pianificare azioni che riducano il peso delle variabili sociali nella scelta operata dal prescrittore.

CONTINUITÀ TERAPEUTICA ED APPROPRIATEZZA DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE PER I PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ANGIOPLASTICA CORONARICA PERCUTANEA NELLA REGIONE LAZIO

Pinnarelli Luigi, Mayer Flavia, Belleudi Valeria, Bauleo Lisa, Cascini Silvia, Di Martino Mirko, Kirchmayer Ursula, Agabiti Nera, Fusco Danilo, Davoli Marina
Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Introduzione. La terapia dopo la dimissione prevista per i pazienti sottoposti ad intervento di Angioplastica Coronarica Percutanea (PTCA) prevede, secondo le linee guida dell' *American College of Cardiology* (ACC) e dell' *American Heart Association* (AHA), un trattamento con clopidogrel per minimo 1 mese e fino a 12 mesi dopo la dimissione e con acido acetilsalicilico indefinitamente (doppia antiaggregazione). Nel corso di un progetto finanziato dall' Agenzia Italiana del Farmaco mirato alla valutazione dell' appropriatezza della terapia dopo PTCA nella Regione Lazio, è stata confrontata la terapia antiaggregante nei sei mesi successivi alla dimissione con la terapia prescritta nel periodo da 7 a 12 mesi dalla dimissione.

Metodi. I pazienti sottoposti a PTCA nel 2006-2007 sono stati selezionati dal Sistema Informativo Ospedaliero. Il registro delle prescrizioni farmaceutiche erogate (FARM) è stato utilizzato per valutare la terapia alla dimissione attraverso una procedura di *record-linkage* deterministico. La terapia appropriata è stata definita come una doppia antiaggregazione (clopidogrel o ticlopidina + acido acetilsalicilico) con una dose giornaliera prescritta sufficiente a coprire il 75% del periodo di *follow-up* per ogni singolo paziente.

Risultati. Sono stati selezionati 11.716 pazienti sottoposti a PTCA nel periodo 2006-2007. Una terapia appropriata con antiaggreganti è stata prescritta a 5.748 (49,1%) pazienti nel periodo da 0 a 12 mesi. La proporzione di terapia appropriata era maggiore nel periodo da 0 a 6 mesi (50,1%) rispetto al periodo da 7 a 12 mesi (39,2%). Tra i 4.946 pazienti con terapia appropriata nel periodo 0-6 mesi ed ancora vivi nel periodo da 7 a 12 mesi, 2.761 pazienti (55,8%) hanno continuato con la doppia antiaggregazione, 1.591 (32,1%) sono passati alla singola antiaggregazione e 594 (12,1%) sono passati ad una terapia non appropriata. Tra i 354 pazienti con terapia con singola antiaggregazione nel periodo 0-6 mesi, 1.015 (28,6%) sono passati ad una copertura non sufficiente. Tra i 904 pazienti con terapia non appropriata nel primo periodo, 275 (14,4%) sono passati ad un regime appropriato nel secondo periodo.

Conclusioni. Nella Regione Lazio risulta una proporzione non ottimale di pazienti sottoposti a PTCA che riceve una terapia appropriata nel periodo successivo alla dimissione. Inoltre, gran parte dei pazienti passa a regimi di terapia non appropriata nel lungo periodo. I nostri risultati suggeriscono la necessità di rivedere i programmi regionali che hanno come obiettivo il raggiungimento ed il mantenimento della continuità terapeutica.

UNA LISTA ESSENZIALE DEI FARMACI PER I BAMBINI. UNO STRUMENTO PRODOTTO DA/PER I PEDIATRI DI LIBERA SCELTA

Piovani Daniele*, Clavenna Antonio*, Fortinguerra Filomena*, Bonati Maurizio*
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Introduzione. I bambini sono tra le popolazioni maggiormente esposte ai farmaci. In letteratura sono state documentate importanti differenze prescrittive sia qualitative che quantitative anche all'interno delle stesse regioni, difficilmente giustificabili da differenze di epidemiologia delle patologie. Precedenti studi, basati su database amministrativi e riguardanti le prescrizioni rimborsate dal sistema sanitario nazionale, mostrano che nella popolazione pediatrica sono prescritti una pletera di farmaci, e soltanto un numero ristretto di principi attivi è condiviso da tutti i pediatri.

Metodi. L'obiettivo dello studio è identificare una lista di farmaci essenziali sulla base di quelli prescritti nella pratica quotidiana da un gruppo di Pediatri di Libera Scelta (PLS) operanti nell'area di Monza e Brianza, coinvolti da anni in iniziative culturali e formative riguardanti l'appropriatezza delle cure. Sono state registrate sistematicamente le prescrizioni ambulatoriali consecutive (fascia A e C) effettuate tra il 2 aprile al 1 giugno 2012 da 65 pediatri aventi in carico 60.380 assistibili. Sono state raccolte anche le prescrizioni suggerite dallo specialista. I farmaci sono stati classificati secondo il sistema ATC (classificazione Anatomico-Terapeutica e Chimica).

Risultati. Durante i due mesi osservazione sono stati prescritti 371 differenti principi attivi corrispondenti a 35.921 confezioni. Il farmaco più prescritto è stato amoxicillina (25% delle prescrizioni), seguito da amoxicilina più acido clavulanico (9,1%) e cetirizina (8,9%). Amoxicillina e salbutamolo sono stati gli unici farmaci prescritti da tutti i pediatri, inoltre 33 farmaci (9% del totale) sono stati prescritti da oltre il 50% dei pediatri. 115 farmaci sono stati prescritti da un solo pediatra.

Conclusioni. Da una prima analisi emerge che, nonostante il fatto che il gruppo di pediatri sia abbastanza omogeneo per contesto e formazione, è stata prescritta una elevata quantità di farmaci. Meno del 10% dei principi attivi è condiviso nella prescrizione da almeno la metà dei pediatri. Le ulteriori analisi e la condivisione dei risultati con i pediatri saranno utili strumenti per individuare una lista di farmaci pediatrici essenziali.

* appartenenti al PeFAB (Pediatri di Famiglia dell'Area Briantea).

PRESCRIZIONI ANTIBIOTICHE NEI BAMBINI: COMPARAZIONE MULTIREGIONALE A LIVELLO DI DISTRETTO

Piovani Daniele (a), Bortolotti Angela (b), Fortino Ida (b), Merlino Luca (b), Davoli Marina (c), Kirchmayer Ursula (c), Aquilino Ambrogio (d), Bux Francesco (d), D'Ettorre Antonio (e), Lepore Vito (e), Clavenna Antonio (a), Bonati Maurizio (a)

(a) *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

(b) *Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano*

(c) *Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario, Regione Lazio, Roma*

(d) *Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Puglia, Bari*

(e) *Dipartimento di Epidemiologia e Farmacologia Clinica, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti*

Introduzione. Oltre la metà dei bambini italiani è esposta ad antibiotici, con una prevalenza maggiore nel Sud del Paese. Sono state descritte differenze qualitative e quantitative in Italia a un livello di regioni e ASL. Questo studio vuole valutare l'influenza del contesto territoriale sulle prescrizioni antibiotiche nei bambini in tre grandi regioni italiane anche a livello di distretto.

Metodi. La fonte dei dati è il database amministrativo delle prescrizioni rimborsate delle Regioni Lombardia, Lazio e Puglia. La popolazione in studio è rappresentata da tutti i bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni nelle tre regioni nell'anno 2008. I dati di prevalenza sono stati raccolti a livello di distretto e standardizzati per età. Il test ANOVA è stato eseguito per confrontare la prevalenza dei distretti delle tre regioni. Il test dei ranghi di Spearman è stato utilizzato per correlare i tassi di prevalenza con il reddito medio per residente, la latitudine e il tasso di ospedalizzazione per ciascun distretto. Una mappa coropletica è stata successivamente elaborata per mostrare i risultati.

Risultati. Il 47,9% dei bambini (43,1% in Lombardia al 57,5% in Puglia) hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico nel corso dell'anno, con un intervallo dei tassi di prevalenza a livello di distretto da 34,0% a 67,9% e ampie differenze ($F=92,1$ $p<0,001$) tra le regioni: Lombardia (34,0-55,1%), Lazio (36,0-66,7%) e Puglia (48,0-67,9%). La correlazione tra il tasso di prevalenza e quello di ospedalizzazione è risultata debole ($r_s=0,33$ $p<0,001$) diversamente dalla correlazione (inversa) tra il tasso di prevalenza e la latitudine ($r_s=-0,71$ $p<0,0001$) e il reddito medio per residente ($r_s=-0,77$ $p<0,0001$). I bambini/adolescenti residenti nei distretti che avevano un basso reddito medio per residente avevano una più alta probabilità (quintile più alto vs più basso) di ricevere un antibiotico (OR 1,75, 95% IC 1,74-1,77).

Conclusioni. Le differenze nella prescrizione antibiotica evidenziate in precedenti studi a livello di regione permangono a livello di distretto. La prevalenza è più elevata nei distretti del Sud del Paese e in quelli a minore reddito medio per residente.

MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI NEL DIABETE DI TIPO II: UN PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE SICILIA

Pizzimenti Valeria (a), Ientile Valentina (a), Fava Giuseppina (a), Russo Alessandra (a), Bonfiglio Concetta (a), Alecci Umberto (b), Cutroneo Paola (a), Caputi Achille Patrizio (a), Trifirò Gianluca (a)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina

(b) Società Italiana di Medicina Generale, SIMG, Messina

Introduzione. Nel 2011 il diabete mellito aveva una prevalenza del 5% nella popolazione generale Italiana, e del 6% nel Sud ed Isole. Un adeguato trattamento farmacologico con antidiabetici è fondamentale per prevenire le complicanze del diabete. Negli ultimi anni nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti sono state immesse in commercio. Obiettivo di questo studio di farmacovigilanza attiva è quello di valutare *pattern* prescrittivo e tasso di segnalazioni di reazioni avverse da antidiabetici in pazienti che iniziano o cambiano terapia nell'ambito della medicina generale.

Metodi. È in corso uno studio di coorte prospettico, della durata prevista di tre anni, che coinvolge una rete integrata siciliana, formata da 8 centri specialistici diabetologici e 45 Medici di Medicina Generale (MMG). Sono stati arruolati dai MMG i primi 15 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ai quali veniva iniziata o cambiata una terapia con antidiabetici. Per ogni paziente, tramite questionari strutturati, sono state raccolte dal MMG, al *baseline* e durante otto successive visite di *follow-up*, informazioni demografiche e cliniche dei pazienti, incluse modifiche di terapia e/o comparsa di ADR (*Adverse Drug Reaction*). Tutte le schede di monitoraggio, dopo un controllo di qualità, sono state inserite dal centro coordinatore in un database centralizzato. Inoltre, è stata consultata la banca dati di segnalazione spontanea della Regione Sicilia per identificare le ADR riportate dai MMG partecipanti allo studio.

Risultati. In totale, ad oggi, sono stati reclutati 700 pazienti (età media \pm DS: 66,0 \pm 11,7, sesso maschile: 51,6%), classificati in nuovi utilizzatori (41,7%), *switcher* (23,6%) e con terapia aggiuntiva (34,7%). Tra i nuovi utilizzatori la metformina era il farmaco più utilizzato (73,3%). In generale, tiazolidinedioni (5,2%) ed incretine (4,7%) erano poco utilizzate. I pazienti avevano una durata media di malattia di 6,8 (DS: 7,7) anni ed il 38,4% presentava almeno una complicanza, soprattutto eventi cardiovascolari maggiori (61,5%). Nel corso del primo anno di monitoraggio è stato osservato un significativo miglioramento dei valori medi di Hb1Ac, soprattutto in pazienti trattati con insulina (da 9,0% \pm 2,0% a 6,0% \pm 2,5%). Nel 2011 sono state inviate 693 segnalazioni di sospette ADR al centro di farmacovigilanza regionale siciliano. Di queste, 137 (19,8%) sono pervenute da MMG e quasi un terzo (29,6%; n=40) riguardavano i pazienti trattati con antidiabetici.

Conclusioni. Questo studio di farmacovigilanza attiva ha mostrato un miglioramento del *management* farmacologico del diabete, testimoniato dalla riduzione dei valori medi di emoglobina glicata durante il primo anno di *follow-up*, e dall'altro lato ha stimolato la segnalazione spontanea di ADR.

ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA IN EMILIA-ROMAGNA

Poluzzi Elisabetta (a), Sangiorgi Elisa (b), Piccini Carlo (a), Clo Massimo (c)

(a) Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

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

(c) Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. L'Emilia-Romagna è tra le regioni a maggior consumo di Antidepressivi (AD) in Italia con un *trend* di crescita da 27,1 DDD/1.000 abitanti/*die* nel 2003 a 42,2 nel 2011. Questo può dipendere dall'allargamento delle indicazioni registrate degli AD, dall'aumentata prevalenza di depressione, ansia e attacchi di panico nella popolazione, nonché dalla maggiore attenzione della medicina generale questi disturbi. Le principali linee guida concordano sul fatto che la somministrazione di AD dovrebbe essere continuativa e che per ottenere una risposta adeguata occorre un trattamento di 4-9 mesi. Scopo di questa analisi è la valutazione dell'aderenza alla terapia nella Regione Emilia-Romagna nel periodo 2006-2011.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni di AD a carico SSN dal 2006 al 2011 del flusso AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale) dell'Emilia-Romagna, per i pazienti maggiorenni. Sono stati selezionati i soggetti incidenti nel I semestre di ogni anno, in monoterapia, che non avessero ricevuto alcuna erogazione di antidepressivi nei tre mesi precedenti. Per ciascun paziente sono state raccolte le prescrizioni relative ai sei mesi successivi la prima prescrizione ed è stata valutata l'aderenza alla terapia. Un soggetto è stato definito aderente in presenza delle seguenti 3 condizioni: a) durata della terapia ≥ 120 giorni; b) MPR (*Medication Possession Ratio*) $\geq 80\%$ e c) assenza di *gap* > 3 mesi tra 2 prescrizioni successive. Tramite regressione logistica multivariata sono stati identificati i predittori della non aderenza alla terapia ($p < 0,05$).

Risultati. La coorte selezionata è formata da 781.030 pazienti incidenti in monoterapia (89% sul totale dei casi incidenti) negli anni di studio, con un rapporto F:M di 7:3. Gli SSRI sono stati prescritti al 76% dei pazienti, i triciclici all'8% e i restanti al 18%. Solo il 24% della coorte è risultata aderente alla terapia in accordo ai criteri individuati. L'analisi multivariata ha mostrato i seguenti predittori della non aderenza al trattamento antidepressivo: il genere maschile ($OR_{agg}=1,043$; $p < 0,05$), l'età avanzata ($OR_{agg}=1,290$; $p < 0,05$), il minor numero di farmaci concomitanti ($OR_{agg}=1,068$; $p < 0,05$). L'analisi per principio attivo, usando come riferimento paroxetina, mostra un maggiore rischio di perdere l'aderenza quando si intraprende una terapia con triciclici ($OR_{agg}=26,296$; $p < 0,05$) o SNRI ($OR_{agg}=2,260$; $p < 0,05$), al contrario terapie che coinvolgono altri SSRI, in particolare la sertalina ($OR_{agg}=0,651$; $p < 0,05$), presentano una maggior probabilità di un'assunzione aderente delle stesse.

Conclusioni. Solo un quarto dei pazienti che inizia un ciclo di trattamento con farmaci antidepressivi, lo assume in maniera continuativa e coerente con le raccomandazioni. Tale dato dimostra la necessità di aumentare la quota di aderenza e appropriatezza prescrittiva, limitando la prescrizione ai casi che hanno maggiore probabilità di essere aderenti alla terapia e che hanno disturbi che non rispondono a trattamenti psicoterapeutici non farmacologici.

REAZIONI AVVERSE “NON GRAVI” AI FARMACI IN PSICHIATRIA PEDIATRICA: CONSEGUENZE GRAVI SU TERAPIA E QUALITÀ DI VITA

Pozzi Marco (a), Bertella Silvana (a), Molteni Massimo (a), Radice Sonia (b), Clementi Emilio (a,b)

(a) *Istituto Scientifico IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

(b) *Unità Operativa Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Polo Universitario, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. Il Registro Nazionale di Farmacovigilanza italiano classifica le reazioni avverse ai farmaci (ADR) come “gravi” oppure “non gravi”. I criteri alla base di questa attribuzione si fondano sull’impatto clinico delle ADR, con la conseguenza che reazioni gravi devono avere causato decesso, pericolo di vita, ospedalizzazione, disabilità permanente o anomalie genetiche ereditabili. Un ulteriore criterio per definire grave una ADR comprende “condizioni clinicamente rilevanti” che sono spesso utilizzate erroneamente. Tale definizione di gravità può portare ad una sottostima dell’impatto che le ADR hanno sulla prosecuzione del trattamento farmacologico di ciascun paziente e, quindi, sulla sua qualità di vita.

Metodi. È stata analizzata la banca dati delle ADR locali, riguardo l’effetto che ADR non gravi, causate da farmaci d’uso psichiatrico, hanno avuto sulla prosecuzione di terapie farmacologiche necessarie.

Risultati. Nel biennio marzo 2010 - marzo 2012 sono state raccolte 64 segnalazioni di ADR non gravi, relative a prescrizioni di uso psichiatrico. Le due categorie principali sono risultate farmaci antipsicotici e farmaci per la terapia della ADHD. Solo il 25% di queste ADR non hanno alterato la terapia in corso, mentre il 42% ha portato alla sospensione del farmaco sospetto, il 16% alla riduzione della posologia e l’11% alla sostituzione del farmaco. Nel 6% dei casi sono stati impiegati farmaci aggiuntivi per controllare gli effetti avversi indotti dal farmaco sospetto, che non è stato sospeso. Queste numerose alterazioni della terapia sono conseguenti ad ADR che non hanno un impatto immediato sul sistema sanitario, ma colpiscono la vita quotidiana dei pazienti in modo drastico: principalmente alterazioni dell’umore e del comportamento, o importanti variazioni delle abitudini alimentari e del peso.

Conclusioni. Reazioni avverse di questo tipo rappresentano un problema importante soprattutto nel contesto psichiatrico, anche alla luce del fatto che la terapia farmacologica viene spesso impiegata per migliorare sintomi comportamentali, ma può al contrario portare ad un peggioramento o causare lo sviluppo di nuovi problemi psichiatrici o neurologici (e metabolici). A loro volta, questi possono ridurre l’efficacia di eventuali terapie sostitutive. Altri aspetti che meritano attenzione sono la disponibilità di alternative terapeutiche (specialmente nel campo della ADHD) ed il rischio correlato alla somministrazione di farmaci aggiuntivi in seguito ad ADR, che potrebbe causare cascate prescrittive. Un continuo confronto tra clinica e farmacologia è necessario, per aumentare la possibilità di condurre terapie più sicure e conservative, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

REAZIONI AVVERSE DA ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO SEGNALATE NELL'ASL 4 PRATO GENNAIO 2010 - APRILE 2012

Rimoli Francesco Antonio (a), Anichini Alberto (a), Arzilli Paola (a), Bernardini Francesco Enrico (b), Bonuccelli Marina (a), Cappellini Valentina (a), Ceccarelli Cristina (a), Faggi David (c), Galloni Cristina (c), Marigliano Anna Lucia (a), Peruzzi Ginetta Rita (d), Perruccio Pier Luigi (a), Pittorru Mario (a), Puliti Maristella (a), Renzi Silvia (a), Rossi Cristian (a), Toccafondi Silvia (a), Viligiardi Lia (d), Zingarini Isabella (d)

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

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

(c) *Università degli Studi, Firenze*

(d) *Unità Operativa Farmaceutica, Regione Toscana, Firenze*

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

Metodi. L'analisi dei dati è stata eseguita in base alle schede ADRs pervenute all'unità di Farmacovigilanza della ASL 4. Dopo avere controllato la congruità dei dati, le schede sono state registrate nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Particolare attenzione è stata dedicata alle ADRs da antimicrobici per uso sistemico: il consumo di tali farmaci a livello nazionale è di 23.3 DDD/1.000 ab/die, ossia il 2,7% sul consumo totale di medicinali, mentre la spesa *pro-capite* risulta l'8% sul totale erogato per i farmaci di classe A-SSN, dati riferiti all'anno 2011. Utilizzando le *query* presenti nel database è stato possibile estrapolare i risultati.

Risultati. Nell'analisi per tipologia di farmaci, le ADRs riguardanti antimicrobici nel periodo considerato sono state 168, di cui il 25% considerate gravi, poiché hanno richiesto e/o prolungato l'ospedalizzazione. Di queste, nel 33% dei casi si è avuto un miglioramento, nel 26% si è riscontrata una risoluzione completa ma, nel 50% dei casi, il dato non è disponibile. Se utilizziamo la classificazione *Adverse Reaction Terminology* (ART) il 52% delle ADRs riguardano patologie dermatologiche, dato riscontrabile sia a livello regionale che nazionale. Il 39% delle sospette ADRs sono causate da antibatterici betalattamici - penicilline (ATC: J01C) seguiti dalle cefalosporine e chinolonici. Questa la fonte della segnalazioni: per il 73% dai Medici Ospedalieri, per il 13% dai Farmacisti, per il 5% dai Pediatri di libera scelta e per il 4% sia gli Infermieri che i MMG.

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

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PROVINCIA DI PRATO NELL'ANNO 2011

Rimoli Francesco Antonio (a), Arzilli Paola (a), Bernardini Francesco Enrico (b), Bonuccelli Marina (a), Ceccarelli Cristina (a), Cecchi Enrica (c), Faggi David (d), Galloni Cristina (d), Marigliano Anna Lucia (a), Perruccio Pier Luigi (a), Peruzzi Ginetta Rita (a), Pittorru Mario (a), Puliti Maristella (a), Toccafondi Silvia (a), Viligiardi Lia (a), Zingarini Isabella (a), Anichini Alberto (a)

(a) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

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

(c) *Unità Operativa Pronto Soccorso, Azienda USL 4, Prato*

(d) *Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. La Farmacovigilanza (FV) consiste nella valutazione del rischio e nel monitoraggio della incidenza di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico. I quattro obiettivi principali della FV consistono nell'individuare il più celermente possibile nuove *Adverse Drug Reactions* (ADR), nel migliorare e rendere più adeguate le informazioni su ADR sospette o già note, nell'analizzare i benefici di un farmaco rispetto ad altre tipologie di terapia, nel trasmettere diffusamente tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica. Il sistema di segnalazione spontaneo delle reazioni avverse da farmaci così come strutturato, prevede l'inserimento delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa all'interno della Banca Dati Ministeriale. L'inserimento della scheda di ADR è subordinato al controllo della congruità dei dati.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di ADR della provincia di Prato nell'anno 2011. Dalle schede di segnalazione spontanea sono stati raccolti i dati seguenti: codice segnalazione, data della sospetta ADR, età, sesso, gravità, esito, specialità medicinale, segnalatore ed eventuale *follow-up*. A partire da gennaio 2006, per ogni singola segnalazione è stato elaborato un *feedback* per il segnalatore.

Risultati. Nella provincia di Prato è presente soltanto l'ASL 4 con un unico presidio ospedaliero. Il personale medico del presidio ospedaliero è di circa 500 unità mentre i Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di Libera Scelta sono costituiti da 243 unità. Le segnalazioni spontanee di sospette ADR pervenute e inserite nel database ministeriale sono state 344. Il tasso di segnalazione risulta di circa 138,6 segnalazioni ogni 100 mila abitanti (42% maschi), il *Gold Standard* dell'OMS (30/100.000) è stato ampiamente superato, ricordando che la media nazionale è stata di 35,6 segnalazioni ogni 100.000 abitanti e quella regionale (Toscana) di circa 83,6. La percentuale delle segnalazioni gravi è del 24% (Toscana 20%), dato vicino a quello stabilito dall'OMS (30%). Le segnalazioni sono pervenute per il 76% dai Medici Ospedalieri, il 6% dagli infermieri, il 2% dai MMG e, per il restante 16% di farmacisti sensibili al problema della farmacovigilanza. Sono pervenute segnalazioni anche riguardanti prodotti fitoterapici ed erboristici debitamente inviate all'Istituto Superiore di Sanità.

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

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PROVINCIA DI PRATO PRIMI QUATTRO MESI ANNO 2012

Rimoli Francesco Antonio (a), Arzilli Paola (a), Bernardini Francesco Enrico (b), Bonuccelli Marina (a), Cappellini Valentina (a), Ceccarelli Cristina (a), Faggi David (c), Galloni Cristina (c), Marigliano Anna Lucia (a), Perruccio Pier Luigi (a), Peruzzi Ginetta Rita (a), Pittorru Mario (a), Puliti Maristella (a), Toccafondi Silvia (a), Viligiardi Lia (a), Zingarini Isabella (a), Anichini Alberto (a)

(a) *Unità Operativa Farmaceutica, Azienda USL 4, Prato*

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

(c) *Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. La Farmacovigilanza (FV) consiste nella valutazione del rischio e nel monitoraggio dell'incidenza di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico. I quattro obiettivi principali della FV consistono nell'individuare il più celermente possibile nuove *Adverse Drug Reactions* (ADR), nel migliorare e rendere più adeguate le informazioni su ADR sospette o già note, nell'analizzare i benefici di un farmaco rispetto ad altre tipologie di terapia, nel trasmettere diffusamente tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica. Il sistema di segnalazione spontaneo delle reazioni avverse da farmaci così come strutturato, prevede l'inserimento delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa all'interno della Banca Dati Ministeriale. L'inserimento della scheda di ADR è subordinato al controllo della congruità dei dati.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di ADR della provincia di Prato dal primo gennaio al 30 aprile 2012. Da ogni scheda di segnalazione spontanea sono stati raccolti i dati seguenti: codice segnalazione, data della sospetta ADR, età, sesso, gravità, esito, specialità medicinale, segnalatore ed eventuale *follow-up*. A partire da gennaio 2006, per ogni singola segnalazione è stato elaborato un *feedback* per il segnalatore.

Risultati. Nella Provincia di Prato è presente soltanto l'ASL 4 con un unico presidio ospedaliero. Il personale medico del presidio ospedaliero è di circa 500 unità mentre i MMG e i PLS sono costituiti da 243 unità. Le segnalazioni spontanee di sospette ADR pervenute e inserite nel database ministeriale sono state 237. Il tasso di segnalazione risulta di 95,5 segnalazioni ogni 100 mila abitanti (44% maschi), il *Gold Standard* dell'OMS (30/100.000) è stato ampiamente superato, ricordando che la media nazionale è stata di 12,5 segnalazioni ogni 100.000 abitanti e quella regionale (Toscana) di 35,8 segnalazioni ogni 100.000 abitanti sempre riferiti ai primi 4 mesi 2012. La percentuale delle segnalazioni gravi è del 26% (Toscana 20%), dato assai vicino a quello stabilito dall'OMS (30%). Le segnalazioni sono pervenute per il 4% dai MMG, l'80% dai medici ospedalieri, per il 4% dagli infermieri e, per il restante 11%, dai farmacisti sensibili al problema della farmacovigilanza. Ricordiamo che sono pervenute segnalazioni anche riguardanti prodotti fitoterapici ed erboristici debitamente inviate all'Istituto Superiore di Sanità.

Conclusioni. La collaborazione attiva e costante tra segnalatori e farmacisti responsabili della FV permette di sensibilizzare gli operatori sanitari verso una reale cultura della farmacovigilanza.

PREVALENZA DELLA DEPRESSIONE NEGLI ANZIANI: STUDIO OSSERVAZIONALE IN MEDICINA GENERALE

Rossi Franco (a), Raffaelli Noemi (a), Barchetti Vincenzo (a), Siliquini Lando (a), Damiani Tiberio (b), Passamonti Mauro (b)

(a) *Asur Marche, Area Vasta 4, Fermo*

(b) *Asur Marche, Area Vasta 5, Ascoli Piceno*

Introduzione. Gli studi epidemiologici condotti nella popolazione anziana (poco numerosi) evidenziano dati di prevalenza della depressione diversi a seconda del contesto considerato. Il *setting* da noi esaminato è quello ambulatoriale-domiciliare della medicina generale, tenendo conto che spesso la depressione nell'anziano viene sotto diagnosticata e sotto trattata (pregiudizi di ordine culturale e clinico? coesistenza di malattie somatiche e/o di deterioramento cognitivo di vario grado?).

Metodi. La diagnosi di depressione è stata posta sulla presenza di sintomi suggestivi e con significato clinico, escludendo comunque i pazienti con demenza. I dati clinici sono desunti dai data base dei MMG, riferiti agli ultimi due anni. L'extrapolazione è stata condotta per individuare la prevalenza della patologia depressiva negli anziani, individuazione dei pazienti non trattati e quelli in trattamento farmacologico, analisi dei farmaci utilizzati. In una popolazione totale di 5.576 assistiti, i soggetti con età superiore a 65 anni sono 1.791 (32%) e di questi 767 sono maschi (43%) e 1.024 femmine (57%).

Risultati. La diagnosi di depressione è stata posta in 394 anziani, 292 femmine (74%) e 102 maschi (26%), indicando una prevalenza del 22% nella popolazione anziana generale e del 28% nelle donne anziane, rispetto al 13% negli uomini ultra-65enni (rapporto F:M di 2:1). I pazienti anziani con diagnosi di depressione trattati farmacologicamente, a dosi congrue per un periodo di almeno due anni continuativi, sono 165 (42%), 120 femmine e 45 maschi (rispettivamente il 41 e il 44% dei casi diagnosticati per i due sessi); i non trattati sono 229 (58%), 172 donne e 57 uomini (il 59 e il 56% dei casi diagnosticati per i due sessi). I farmaci utilizzati per il trattamento sono:

- SSRI: 107 pazienti (37 escitalopram, 25 citalopram, 21 sertralina, 20 paroxetina, 4 fluoxetina): 65%;
- SNRI: 8 pazienti (8 venlafaxina): 5%;
- NaSSAI: 4 pazienti (4 mirtazapina): 2,5%;
- ADNAergici: 5 pazienti (5 reboxetina): 2,5%;
- ATC diversi: 29 pazienti (21 amitriptilina, 8 clomipramina): 17,5%;
- Altri: 12 pazienti (5 ademetionina, 4 duloxetina, 3 amisulpride): 7,5%.

Conclusioni. Il tasso di prevalenza della depressione nella popolazione anziana del nostro studio (22%), intesa come presenza di depressione maggiore o di sintomi depressivi clinicamente rilevanti, è in linea con quanto riportato nei pochi studi condotti per questa fascia di età nell'ambito della medicina generale ambulatoriale. Nella pratica clinica il trattamento risulta influenzato dalle modificazioni fisiologiche associate all'età e dalla comorbilità somatica che espone al rischio di interazioni farmacocinetiche in caso di politerapia. Per tali motivi è importante tener conto, nella scelta del farmaco antidepressivo, sia dell'efficacia che del profilo di sicurezza e tollerabilità. Tale considerazione porta a privilegiare, nella gestione farmacologica della depressione nell'anziano, i farmaci SSRI e a limitare invece l'uso degli ATC.

RISCHIO DELL'USO DI PSICOFARMACI NEI MARITTIMI DI NAVI MERCANTILI

Salesi Marialucia, Simeone Claudio, Massoni Francesco, Onofri Emanuela, Petrone Loredana, Ricci Serafino

Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Università di Roma Sapienza, Roma

Introduzione. Gli psicofarmaci sono una specifica classe di farmaci che agiscono, attraverso molecole chimiche con diverse modalità, sui meccanismi e sulle strutture del Sistema Nervoso Centrale. La prescrizione di psicofarmaci è in aumento tra i lavoratori, in quanto farmaci che possono modificare in senso positivo l'intensità e la frequenza dell'ansia, dei disturbi dell'umore, dell'agitazione, della paura, del nervosismo, ecc. Questo studio ha esaminato l'utilizzo di psicofarmaci in una particolare categoria di lavoratori, i marittimi di navi mercantili, che effettuano un lavoro rischioso a causa delle modalità, del luogo e delle condizioni cenestetiche in cui si svolge la loro attività, la nave.

Metodi. Abbiamo somministrato un questionario a 60 marittimi maschi italiani tra i 23-79 anni, 53,3% della sezione di coperta e 46,7% della sezione macchinisti, occupati su navi mercantili da carico di lungo corso. Del campione l'8,3% lavora da 5-15 anni, il 23,3% da 16-25 anni, il 38,3% da 26-35 anni ed il 30% oltre i 35 fino al pensionamento. Attraverso il questionario, diviso in 11 sezioni da 70 *items*, sono stati raccolti dati: anamnestici, voluttuari, lavorativi, patologici remoti e prossimi e quali e quanti farmaci assunti. Infine abbiamo calcolato la prevalenza nell'uso degli psicofarmaci e delle diverse tipologie di questi farmaci.

Risultati. Dall'analisi dei dati è emerso che il 78,3% dei marittimi assumono psicofarmaci di cui il 49,9% fa parte della sezione di coperta e il 28,3% della sezione macchinisti. Si è riscontrato che le tipologie di psicofarmaci più assunte sono: 78,5% ansiolitici e 21,5% antidepressivi. L'uso di tali farmaci è maggiore nei soggetti che occupano i gradi più alti nella scala gerarchica lavorativa (soggetti che lavorano in mare da oltre 15 anni) e nei lavoratori che hanno subito traumi psicologici nello svolgimento dell'attività lavorativa.

Conclusione. A differenza della popolazione maschile appartenente alle stesse fasce d'età (AIFA), i marittimi utilizzano in larga misura psicofarmaci in quanto sono particolarmente affetti da insonnia, ansia, depressione e disturbo post traumatico da stress. Nonostante gli psicofarmaci siano efficaci nel contrastare vari sintomi di disturbi psicologici, il loro utilizzo comporta effetti collaterali, e soprattutto un loro piccolo aumento nel dosaggio porta ad un rallentamento dell'attività mentale causando difficoltà di concentrazione e sonnolenza. Chiaramente ciò avviene senza controllo medico, nonostante il DPR 566/88 abbia stabilito che al comando di una nave debbano esserci persone con assoluta stabilità psicofisica, al fine di garantire la sicurezza della navigazione, dell'equipaggio e qualora vi fossero anche dei passeggeri.

VALUTAZIONI FARMACOECONOMICHE, FARMACOEPIDEMIOLOGICHE E DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA CATEGORIA ATC R03 PER IL TRATTAMENTO DELLA BPCO NELLA ASL RMC: ANALISI DELLA PRESCRIZIONE DEL SECONDO SEMESTRE 2010

Salotti Rita (a), Gallucci Giovanna (b), Santagati Marco (c)

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

(b) *Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

(c) *Azienda Farmasociosanitaria Capitolina, Farmacap, Roma*

Introduzione. La Bronco Pneumopatia-Cronica-Ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica e progressiva, che si manifesta con ostruzione delle vie aeree e difficoltà respiratoria, spesso non diagnosticata e non trattata, con gravi rischi per il paziente. L'analisi delle prescrizioni di farmaci per la BPCO consente un inquadramento farmaco-economico/farmaco-epidemiologico, nonché valutazioni sull'appropriatezza prescrittiva e dell'impatto sui costi sanitari di tale patologia.

Metodi. Estrazione/analisi dei dati di spesa/consumo delle prescrizioni della ASL-RMC di farmaci per la BPCO (ATC:R03) dalla banca-dati (Cosisan) relative al secondo semestre 2010.

Risultati. Il numero di confezioni erogate è 140.662 unità; la relativa spesa prodotta è di € 4.011.685,91. Il principio attivo più prescritto per ciascuna formulazione è: erogatore (salmeterolo+fluticasone); compressa (montelukast); soluzione orale (teofillina); aerosol (salbutamolo). Non risultano prescrizione recanti l'esenzione per BPCO (057); risultano, invece, prescrizioni recanti l'esenzione 024 (insufficienza respiratoria), 007 (asma). Relativamente all'esenzione 024: confezioni erogate: 1.194 (0,85%); spesa prodotta: € 40.599,05 (1,01%). Relativamente all'esenzione 007: confezioni erogate: 5.879 (4,18%); spesa prodotta: € 232.875,88 (5,80%). La distribuzione delle prescrizioni con esenzioni 007/024 rispecchia l'andamento delle prescrizioni dell'ATC R03, con le seguenti eccezioni: le prescrizioni recanti l'esenzione 024 si differenziano per la presenza del tiotropio come principio a maggior spesa e consumo; le prescrizioni recanti l'esenzione 007 contengono più antileucotrieni (zafirlukast/montelukast: 19,87% delle prescrizioni con esenzione 007; 6,89% delle prescrizioni totali). Sono stati rintracciati 159 pazienti con esenzione 024 (età: ≥ 41 , ≤ 112 anni; oltre l'80% con età > 60) a cui nel semestre luglio-dicembre 2010 sono state prescritte 1.191 confezioni (7,49/paziente), così raggruppabili: beta-agonisti-a-lunga-durata-d'azione (LABA) + cortisonici (ICS) (25,66%), anticolinergici-a-lunga-durata-d'azione (LAAC) (23,03%), anticolinergici-a-breve-d'azione (SAAC) (7,89%), beta-agonisti-a-lunga-durata-d'azione (LABA) (6,25%), teofillinici (5,59%), beta-agonisti-a-breve-durata-d'azione (SABA) (10,85%). Sono presenti prescrizioni recanti l'esenzione 024 di principi attivi indicati non per la BPCO, bensì per l'asma: cortisonici diversi da fluticasone (9,21%), antileucotrieni (4,93%), cromoni (0,99%). Sono presenti 362

confezioni (6 recanti esenzione 007; 2 recanti l'esenzione 024) del nuovo principio attivo indacaterolo (ULTRA-LABA), indicato unicamente per il trattamento della BPCO e quindi utilizzabile come *marker* per tale patologia.

Conclusioni. Dal confronto tra dati di spesa/consumo si evince una maggiore prescrizione di molecole nuove a costo elevato (es. salmeterolo+fluticasone; tiotropio). Le formulazioni in erogatore sono le più prescritte. L'assenza dell'esenzione 057 (specialmente nelle prescrizioni di indacaterolo) e la minore rappresentatività delle prescrizioni recanti l'esenzione 024 rispetto a quelle recanti l'esenzione 007 (rapporto 1:4) confermano che la frequenza della BPCO è sottostimata. Le prescrizioni recanti l'esenzione 024 di principi attivi autorizzati non per la BPCO bensì per l'asma sono indicative di pazienti affetti anche da asma e di un possibile nesso causale tra le due patologie.

PROCEDURE DI RIMBORSO DI FARMACI INNOVATIVI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO: TRA ANOMALIE ED OSTACOLI

Satalino Rosa (a), Capogrosso Antonia (a), Laddomada Danilo (a), Ferri Emanuele (b), Cannarile Grazia (a)

(a) *Progetto Farmacovigilanza, Regione Puglia, ASL TA, Taranto*

(b) *Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL TA, Taranto*

Introduzione. La rapida concessione di AIC a farmaci innovativi ha reso necessaria la definizione di accordi negoziali tra Aziende Farmaceutiche e AIFA, basati su *Cost Sharing* e *Payment by Results*. Obiettivo del presente lavoro è descrivere i rimborsi ricevuti, le anomalie non prevedibili riscontrate ed il tentativo di ottimizzare le procedure.

Metodi. Sono state valutate le schede cartacee di richiesta/dispensazione di erlotinib, sorafenib, everolimus, gefitinib, del periodo gennaio 2011 - aprile 2012, relative a pazienti dei Distretti 3/4 della Asl TA. Le stesse sono state confrontate con i dati inseriti nei Registri AIFA e analizzati gli accordi negoziali delle 4 molecole. Sono stati contattati i prescrittori richiedendo la compilazione delle schede rivalutazione/fine trattamento, ai fini di inoltrare le richieste di rimborso.

Risultati. Nel periodo di riferimento sono risultati 78 pazienti in trattamento, 55 con erlotinib, 17 con sorafenib, 3 con everolimus, 3 con gefitinib. I rimborsi potenzialmente richiedibili erano rispettivamente 31, 5, 1 e nessuno per gefitinib. Quelli ottenuti sono stati 26 per erlotinib (€ 35.648) e 2 per sorafenib (€ 7.072). Si resta a tutt'oggi in attesa di ricevere i restanti rimborsi per il sorafenib (€ 10.608). Il controllo delle schede informatizzate ha rivelato la mancata compilazione della rivalutazione e/o fine trattamento. La consultazione dei Registri AIFA ha evidenziato alcune criticità: effettuando una ricerca per paziente/farmaco, non si ottengono risultati; il sistema permette di richiedere rimborsi non più ottenibili perché superati i tempi massimi previsti dagli accordi; per everolimus gli accordi non sono dettagliati sulle informazioni di dosaggio: l'RCP prevede come dose start 10 mg invece il sistema rende possibile anche prescrivere 5 mg ad inizio terapia e richiedere un rimborso non ottenibile; non è standardizzata la tempistica aziendale di presa in carico delle richieste di rimborso: per sorafenib l'attesa è mediamente 7 mesi, con superamento del tempo assicurato nella negoziazione.

Conclusioni. L'analisi ha dimostrato che il sistema informatizzato dell'AIFA è strutturato più semplicemente degli accordi negoziali e per correggere le criticità rilevate è stata posta specifica *e-query* al Cineca. I medici percepiscono i registri come appesantimento burocratico, ignorando gli accordi negoziali e l'importanza della collaborazione con i Servizi di Farmacia, non solo per un recupero di spesa quanto per la migliore definizione del profilo rischio/beneficio dei farmaci nella pratica clinica. È intendimento di questo SFT continuare ad offrire collaborazione alla classe medica, sensibilizzandola maggiormente sulle procedure di rimborso per svincolare risorse da destinare alla cura dei pazienti.

FARMACOUTILIZZAZIONE E APROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: EBPM E FPX

Scillia Corrada Valeria Maria, Greco Alexia, Pugliese Roberta
Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale di Lamezia Terme, Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro

Introduzione. Tra i farmaci che incidono maggiormente sulla spesa nazionale vi sono le Eparine a BassoPesoMolecolare (EBPM) e gli antiaggreganti piastrinici, entrambi in aumento sia come spesa sia come quantità prescritte. L'obiettivo dello studio è: valutare l'andamento prescrittivo e dei consumi dell'EBPM e del Fondaparinux (FPX) nell'ambito territoriale di Lamezia Terme - Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro per l'anno 2011 vs 2010 ai fini delle attività di farmacoutilizzazione e di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva svolte presso l'Unità Operativa Farmaceutica Territoriale; redigere un *report* costo-terapia ed efficacia, rivolto ai Medici di Medicina Generale ed agli specialisti, riportando i risultati ottenuti e i criteri di appropriatezza basati sulle Linee-Guida della Regione Calabria (DPGR n. 30-2012 - Obiettivo - G05-S14-07 - Piano di Rientro).

Metodi. Sono stati elaborati i dati delle prescrizioni farmaceutiche dell'anno 2011 vs 2010, riportando su foglio Excel dati relativi all'anagrafica dei pazienti residenti, medico prescrittore, specialità prescritta, numero confezioni dispensate, unità posologiche, DDD 1.000 abitanti/*die* e prezzo. La seconda fase dello studio ha incluso l'analisi delle schede-tecniche delle EBPM e del FPX, nonché dei costi per trenta giorni di terapia evidenziando per il 2011 i casi di iper-prescrizione rispetto ad un consumo annuo superiore ai valori indicati in scheda-tecnica.

Risultati. La popolazione trattata è di 5.013 pazienti nel 2011 corrispondente al 4,22% dell'intera popolazione a fronte di 5.402 pazienti nel 2010 (3,92%) con un'esposizione maggiore nella fascia d'età superiore ai 75 anni (36,04%) e una prevalenza, in entrambi gli anni, del sesso femminile (60,83%). Dall'analisi dei dati di prescrizione dell'anno 2011 si nota che 39 pazienti hanno ricevuto più di 300 unità posologiche/anno (1 paziente 642 flaconi di enoxaparina-sodica). Dettagliando il consumo in termini di DDD 1.000 abitanti/*die* per singola molecola si nota un incremento nell'uso di enoxaparina +8,18% pari a €+37.249,23 e di parnaparina +21,32% pari a € 7.866,10, di contro la prescrizione di FPX ha registrato una netta diminuzione (-23,85%) rispetto al 2010. La spesa lorda complessiva 2011 delle EBPM e del FPX è pari a € 801.646,40 con un lieve aumento rispetto all'anno precedente dello 0,28%. Da un confronto con i dati nazionali del 2011 è emerso un uso sensibilmente maggiore sia in termini di spesa lorda *pro-capite* (+45,92%) che di DDD 1.000 abitanti/*die* (44,11%). L'analisi economica di confronto fra principi attivi diversi ma registrati per medesime indicazioni terapeutiche evidenzia che è possibile effettuare scelte terapeutiche che garantiscono il miglior rapporto costo-beneficio.

Conclusioni. Studi di farmacoutilizzazione volti alla divulgazione di dati di prescrizione-costo-terapia consentono di focalizzare l'attenzione dei prescrittori verso un percorso terapeutico adeguato in termini di durata della terapia e di scelta di trattamenti con il miglior rapporto costo-beneficio nell'ottica della appropriatezza prescrittiva e della giusta allocazione delle risorse economiche.

OTTIMIZZAZIONE DELL'UTILIZZO DI EMODERIVATI NELLE UNITÀ OPERATIVE DI DEGENZA DEI PRESIDII OSPEDALIERI DI URBINO, CAGLI E SASSOCORVARO

Sergi Roberta, Serafini Mirti, Flenghi Giuseppe
Servizio di Farmacia Ospedaliera, , Area Vasta I, ASUR Marche, Presidi di Urbino, Cagli e Sassocorvaro

Introduzione. I plasma derivati costituiscono una risorsa terapeutica limitata e deperibile: la gestione è di notevole impatto tenuto conto sia di costi notevoli, sia dell'efficacia terapeutica quando utilizzati appropriatamente. Nella Regione Marche alcuni plasma-derivati come l'albumina e le IG vena sono destinati ai Servizi di Farmacia delle Aree Territoriali dall'industria come ritorno del plasma messo a disposizione dalle Unità Operative di Medicina Trasfusionale delle Marche; i costi gravano su un sistema regionale: i singoli presidi ricevono un fabbisogno standard in base ai consumi. L'obiettivo è stato quello di intensificare il controllo sull'utilizzo, esplicitando ai clinici le indicazioni autorizzate e le linee guida regionali d'uso anche alla luce delle nuove indicazioni e delle frequenti richieste di utilizzo *off-label*.

Metodi. È stato creato un approccio multidisciplinare, è stata revisionata la documentazione scientifica disponibile per meglio definire i *target* dell'uso di albumina IV 50 ml 20% e IG vena 5g/100 ml. Il Servizio di Farmacia ha formulato una richiesta personalizzata che garantisce l'aggiornamento del protocollo terapeutico secondo le nuove evidenze scientifiche; sono accettate solo richieste giornaliere, singolarmente vagliate e monitorate. Le proposte di utilizzo *off-label* sono indirizzate a procedura distinta previo parere del direttore medico di Presidio.

Risultati. Sono state prese in analisi le dispensazioni di albumina a 12 Reparti di degenza (UUOO Medicina e Lungodegenza dei Presidi di Urbino, Cagli e Sassocorvaro, Dialisi di Urbino e di Cagli, Oncologia, Ortopedia, Ostetricia, Rianimazione, Cardiologia, Servizio Trasfusionale); è stato comparato il consumo del 2011 in confronto al 2010: si è registrato una diminuzione dei consumi del 32% (da 1.688 a 1.151 flaconi dispensati). I posti letto totali sono circa 200. Analogamente sono state prese in considerazione le dispensazioni di immunoglobulina umana effettuate dalla Farmacia Ospedaliera a 11 Reparti; è stato confrontato il consumo del 2011 rispetto al 2010: è emersa una diminuzione dei consumi del 26% (da 1.092 a 810 flaconi).

Conclusioni. Il Comitato Ospedaliero per il buon uso del sangue, riunitosi semestralmente, ha preso atto del perfezionamento ottenuto nel sistema di valutazione, verifica e miglioramento nell'ottica di appropriatezza degli interventi terapeutici ottenuto grazie al coordinamento tra farmacisti e clinici. Quest'ultima strategia è stata riferita come indice di misurazione dell'efficienza delle prestazioni nei livelli di assistenza.

MONITORAGGIO DELL'USO DEI FARMACI ANTIBATTERICI PRESSO L'OSPEDALE DI IMOLA: NUOVE STRATEGIE

Silvani Maria Chiara, Martens Irene, Paternoster Laura, Calabria Silvia, Gambetti Silvia
Assistenza Farmaceutica, AUSL Imola, Bologna

Introduzione. La spesa farmaceutica ospedaliera dei farmaci antibatterici rappresenta una quota rilevante dell'AUSL di Imola. In seguito alla crescente diffusione delle resistenze e alla scelta spesso inadeguata di nuove molecole e ad ampio spettro, si è sentita l'esigenza di sviluppare un metodo per monitorare l'uso degli antibiotici. Il monitoraggio prevede l'analisi dei dati derivanti dall'introduzione di una nuova Richiesta Motivata Personalizzata (RMP), che tiene conto di linee guida/documenti regionali, al fine di fornire un ritorno informativo ai clinici e alle direzioni sanitarie. Lo studio è finanziato tra i progetti AIFA di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna e prevede la collaborazione del CIO aziendale.

Metodi. L'analisi è stata condotta sul consumo di farmaci antibatterici sistemici ATC J01 avvenuti in regime di ricovero nella struttura ospedaliera dell'AUSL Imola. I dati di consumo e le giornate di degenza per dipartimenti e reparti sono stati forniti dalla farmacia interna. I consumi sono espressi in DDD/100 giornate di degenza. Per i farmaci che richiedono la RMP (levofloxacina, teicoplanina, meropenem, linezolid, tigeciclina, daptomicina), l'analisi è stata condotta anche sulla base dei documenti adottati e dei dati riportati in cartella clinica.

Risultati. Nel 2011 si osserva un consumo totale di antibiotici di 78 DDD (+4% vs 2010). L'analisi per singolo dipartimento mostra un incremento dei consumi nei dipartimenti medico (MED: +9%) e materno-infantile (+6%) ed una diminuzione in quello chirurgico (CHIR: -7%) e nell'area critica (DEA: -3%). Dopo interventi di appropriatezza prescrittiva, quali l'introduzione della RMP (maggio 2011) e diversi incontri con i clinici, l'andamento dei consumi mostra una diminuzione delle prescrizioni, ad es. nel dipartimento medico si osserva +16% nel consumo del I semestre, +9% nel consumo annuo 2011 vs 2010. Dall'analisi di un campione di RMP (II semestre 2011) nel dipartimento medico emerge una prevalenza di prescrizione su base empirica (55%) rispetto ad una terapia mirata (17%). Gli antibiotici maggiormente prescritti sono stati levofloxacina (55%), meropenem (28%) e teicoplanina (15%), mentre <2% linezolid, tigeciclina e daptomicina che richiedono obbligatoriamente documentazione microbiologica/consulenza infettivologica allegata. Le infezioni più frequentemente riportate sono quelle delle vie respiratorie (62%), tra cui le polmoniti, delle vie urinarie (19%) e quelle a carico della cute e dei tessuti molli (10%).

Conclusioni. Il monitoraggio della variabilità prescrittiva si è rivelato un utile strumento per la valutazione dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici. L'utilizzo della RMP e la sensibilizzazione dei prescrittori possono contribuire a promuovere un uso appropriato e razionale delle risorse disponibili.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA

Simeone Claudio, Salesi Marialucia, Massoni Francesco, Pelosi Marcello, Ricci Serafino
Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Università di Roma Sapienza, Roma

Introduzione. Crisi delle politiche sociali ed incremento della spesa sanitaria impongono strategie che consentano l'allocazione razionale delle risorse economiche disponibili. L'appropriatezza prescrittiva è un concetto amministrativo rappresentante la coincidenza tra le conclusioni diagnostiche terapeutiche del medico ed il criterio di economicità del Sistema Sanitario Nazionale. È utilizzata per conciliare due interessi protetti: "tutela della salute" e "contenimento della spesa farmaceutica". Il Dlgs 229/99 propone l'adozione di linee guida per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse. Le linee guida, indicando le migliori strategie assistenziali, contribuiscono alla gestione della sanità pubblica. Obiettivo di questo contributo è valutare la conoscenza delle finalità delle linee guida e delle problematiche medico legali loro connesse.

Metodi. Tramite la somministrazione *random* di un questionario si è proceduto ad investigare su un campione di 81 medici ospedalieri appartenenti a diverse specialità. Il questionario, composto di 16 domande, valuta l'opinione sugli effetti delle linee guida sulla qualità delle cure, sull'eventuale utilizzo come strumento di controllo economico amministrativo, sulle conseguenze per l'autonomia professionale e sulle possibili implicazioni medico legali.

Risultati. Il 92,60% dei medici ritiene che le linee guida migliorino la qualità dell'assistenza sanitaria ed il 90,13% che uniformino le prestazioni offerte. Pertanto l'86,43% si attiene alle linee guida. Il 65,43% vede nelle linee guida un mezzo per un migliore utilizzo delle risorse economiche. Il 76,55% non ne ritiene possibile l'uso come strumento di controllo amministrativo per verificare l'utilizzo delle risorse. La maggioranza (90,13%) non ravvisa nelle linee guida un pericolo per l'autonomia professionale, solo il 6,17% si sente limitato nelle scelte. Il 60,50%, in contrasto con la recente giurisprudenza, ritiene che applicare linee guida possa avere valenza deresponsabilizzante. Il 33,33% degli intervistati sostiene erroneamente che le raccomandazioni delle linee guida non possano essere disattese nella realtà clinica del singolo paziente e il 6,17% si mostra incerto al riguardo.

Conclusioni. La maggioranza dei medici è convinta che l'utilizzo delle linee guida rappresenti un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria sia sotto il profilo dell'efficacia che dell'efficienza. Esistono incertezze sulle implicazioni medico legali delle linee guida e questo può comportare conseguenze sul piano assistenziale, inducendo il sanitario a non attuare la migliore strategia terapeutica. Fine della medicina è la salute del paziente, bene primario senza il quale gli altri diritti non potrebbero realizzarsi. Non è condivisibile l'orientamento che considera la salute un "diritto finanziariamente condizionato", che impone di effettuare scelte assistenziali contemperandole con esigenze di carattere economico.

COMPARAZIONE DELL'ATTIVITÀ PRESCRITTIVA DI DUE CENTRI DI DIALISI PROVVISORIAMENTE ACCREDITATI

Sorrentino Raffaele

Unità Operativa Complessa Farmaceutica 8, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. Il Decreto 15/09 del Commissario *ad acta* per il piano di rientro della Regione Campania impone ai centri prescrittori di eritropoietine un obiettivo di risparmio sul costo terapia di almeno il 40% confrontando 2011/2010 e chiede ai prescrittori di motivare eventuali *switch* di terapia dalle epoetine di classe ATC B03XA01 a quelle B03XA02 e B03XA03.

Metodi. Sul territorio del DS 33 dell'ASL Napoli1 Centro insistono due centri di dialisi provvisoriamente accreditati ai quali è stata rivolta l'attività di verifica. Di tali due centri, uno appartiene ad una organizzazione in diffusa a livello mondiale, l'altro nasce dall'iniziativa di professionalità locali. Il centro "di iniziativa locale" dal gennaio 2012 è rientra nella medesima organizzazione internazionale. Sono stati acquisiti dati di prescrizione e di erogazione di entrambi i centri nel periodo 1 gennaio 2010 - 30 aprile 2012 e sono stati valutati: appropriatezza prescrittiva secondo scheda tecnica e nota AIFA; *switch* di terapia; utilizzo del biosimilare nel paziente *naive*; risparmio conseguito. Il comportamento prescrittivo è stato esaminato valutando: numero pazienti trattati; mesi di trattamento e costo medio mensile della terapia/paziente.

Risultati. I controlli hanno evidenziato sostanziale aderenza alle linee guida regionali relativamente all'incentivazione dell'uso di prodotti biosimilari ed hanno evidenziato *switch* di terapia sia verso i biosimilari che, dalla classe ATC B03XA01 verso B03XA02 e B03XA03 per i quali è stata richiesta motivazione. Il dato interessante che emerge dall'attività di monitoraggio di queste prescrizioni è il seguente:

- il centro "di iniziativa privata" ha ridotto del 2% il costo medio mensile della terapia/paziente nel confronto 2011 vs 2010 e del 32% confrontando il dato dei primi quattro mesi del 2012 contro la media mensile del 2011;
- il centro "internazionale" ha ridotto la spesa media mensile/terapia del 28% valutando 2011 vs 2010, senza variazioni nel 2012.

La verifica a campione delle cartelle cliniche e delle schede di dialisi, complete delle fustelle dei farmaci somministrati e controfirmate dai pazienti, non ha evidenziato anomalie.

Conclusioni. Nel corso di confronti professionali, è emersa quale spiegazione, da verificare, di questo singolare andamento del costo medio mensile/paziente l'adozione di peculiari apparecchiature e tecniche di dialisi proprie dell'organizzazione "internazionale" nonché di metodiche organizzative/gestionali particolari ed altamente standardizzate. Qualora un'analisi più approfondita evidenziasse effettiva superiorità delle tecnologie adottate dai centri "internazionali" queste potrebbero diventare il nuovo standard di riferimento nella valutazione dei requisiti di accreditamento e nella negoziazione delle tariffe di rimborso.

FARMACOVIGILANZA IN AMBITO OSTETRICO

Tammelleo Elena (a), Giusti Angela (b), Caffari Bruno (b), Cimino Lucia (c), Mores Nadia (c), Pellegrini Maria Grazia (d), Bertelli Emanuela (e), De Luca Giuliana (f)

(a) *Laureata Magistrale in Scienze Infermieristiche e Ostetriche, Roma*

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

(c) *Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma*

(d) *Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma*

(e) *Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*

(f) *Ospedale S. Spirito, ASL RM/E, Roma*

Introduzione. In Italia il contributo delle ostetriche alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADR), è ancora molto marginale. Anche nella letteratura internazionale l'apporto delle ostetriche alla farmacovigilanza è poco presente, nonostante il suo potenziale soprattutto in alcune fasi della vita della donna come la gravidanza, l'allattamento e il momento della menopausa. Obiettivo di questo studio è stato descrivere le conoscenze, gli atteggiamenti e le pratiche delle ostetriche di 4 strutture ospedaliere della Regione Lazio rispetto alla segnalazione delle ADR.

Metodi. Lo studio è di tipo descrittivo-correlazionale e si è svolto nel Dipartimento Materno-Infantile di 4 Aziende Ospedaliere della Regione Lazio. Il campionamento è stato di convenienza, includendo tutte le ostetriche e coordinatrici ostetriche delle strutture selezionate. L'indagine è stata condotta somministrando un questionario strutturato e auto compilato, precedentemente utilizzato nelle attività della Commissione Regionale di Farmacovigilanza destinata ad altri professionisti sanitari (Medici di Medicina Generale, specialisti ospedalieri, infermieri). L'analisi statistica è stata effettuata con il Software Epi-Info versione 3.5.3 (atteggiamenti e pratiche) e con il Software SITA (conoscenze).

Risultati. Nel periodo compreso tra marzo e novembre 2011, sono stati somministrati 188 questionari nelle Aziende Ospedaliere S. Camillo Forlanini (53), S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli (60), Policlinico Gemelli (59) e S. Spirito in Sassia (16) di Roma. Il tasso di rispondenza complessivo è stato dell'84,6%. Il 23% delle rispondenti dichiara di conoscere il sistema di Farmacovigilanza e solo il 6% ha fatto segnalazioni di ADR durante tutta la propria carriera. Il punteggio medio di conoscenza sui temi della Farmacovigilanza è stato del 60,9%. Per quanto riguarda gli atteggiamenti, il 58% sostiene di aver tempo di segnalare, il 43,8% ritiene che il processo di segnalazione non sia eccessivamente burocratico, e il 74% considera utili al sistema di Farmacovigilanza i dati derivanti dalle segnalazioni. Le ostetriche che hanno già fatto segnalazioni sanno che queste rientrano tra le responsabilità dei vari professionisti sanitari, e non risultano essere competenza esclusiva del medico. Nonostante ciò, le loro segnalazioni risultano essere in realtà delle comunicazioni al medico, che provvede in prima persona alla segnalazione attraverso il sistema di Farmacovigilanza.

Conclusioni. Dall'indagine è emerso un elevato interesse per i temi della farmacovigilanza e alla formazione, ancora poco accessibile alle professioni sanitarie non mediche. La segnalazione delle ADR è uno strumento essenziale di sorveglianza *post-marketing* e dovrebbe essere promossa attivamente, a cominciare dai percorsi formativi universitari delle professioni sanitarie, mediche e non mediche.

NUOVA NOTA 13: COME È VARIATA LA PRESCRIZIONE DI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI?

Trentin Luca (a), Pilati Paola (a), Torbol Marika (a), Amadei Sara (a), Mezzalira Luigi (b), Andretta Margherita (b)

(a) *Unità di Informazione sul Farmaco, Coordinamento del Farmaco Regione Veneto, Verona*

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

Introduzione. La nuova Nota 13, in vigore dal 16/07/2011, ha modificato i criteri di rimborsabilità delle statine sostituendo le Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità per la prescrivibilità in prevenzione primaria, suddividendo le statine in I e II livello a seconda dell'efficacia nella riduzione delle LDL e definendo dei valori *target* di colesterolemia LDL in funzione dei livelli di rischio. In sostanza la nuova Nota abbraccia i criteri dell'ATPIII, tralasciando linee guida sicuramente più rigorose ed indipendenti, e sposa la filosofia del *lower is better*, anche se non c'è univocità nel ritenere che la riduzione dei livelli di LDL determini una riduzione della morbi-mortalità cardiovascolare. Il presente lavoro si propone di valutare com'è variata la prescrizione di ipolipemizzanti dopo l'entrata in vigore della nuova nota, ipotizzando un incremento dei consumi, soprattutto per le statine di II livello.

Metodi. Assistiti residenti nella Regione Veneto che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ipolipemizzanti (ATC=C10A) nel II semestre 2011 vs II semestre 2010 (Database ARGO-CINECA).

Risultati. Successivamente all'entrata in vigore della nuova Nota 13, la prevalenza d'uso di ipolipemizzanti passa da 7,8% a 8,1%, l'incidenza rimane costante allo 0,75% e la spesa per questi farmaci si conferma al 12% della spesa farmaceutica complessiva. Il 44,4% degli assistiti è in trattamento con statine di II livello, il 38,6% con statine di I livello, l'8,9% con omega-3, il 4,0% con simvastatine/ezetimibe, il 3,8% con fibrati e lo 0,3% con ezetimibe. I dati sono sovrapponibili a quelli osservati per l'analogo periodo del 2010. Tra gli utilizzatori di statine di I livello, l'81,0% riceve una statina a basso dosaggio. Rispetto al 2010, aumentano invece i pazienti che iniziano il trattamento con una statina di I livello (49,5% vs 42,2%), mentre diminuiscono quelli in trattamento con statine di II livello (36,6% vs 43,6%).

Conclusioni. Anche se è presto, la tanto attesa esplosione dei consumi non si è verificata né in termini di prevalenza né di tipologia di farmaco prescritto. In presenza di una nota che contrasta con le evidenze di letteratura e con la politica di valorizzazione dei generici, i MMG sembrano avere continuato ad applicare le vecchie Carte del Rischio del Progetto Cuore su cui tanto investimento è stato fatto. Francamente c'è ampio spazio per un'ulteriore revisione della Nota 13.

PERCORSO DI AGGIORNAMENTO SULLE PATOLOGIE OSTRUTTIVE CRONICHE DELLE VIE RESPIRATORIE PER I MEDICI DI MEDICINA GENERALE

Trentin Luca (a), Torbol Marika (a), Pilati Paola (a), Amadei Sara (a), Mezzalira Luigi (b), Bovo Chiara (b), Trevisan Piergiorgio (b) Rossi Andrea (e), Polese Guido (b), Dal Negro Roberto (g), Micheletto Claudio (h), Del Zotti Francesco (b), Micchi Alessio (j), Marrocchella Raffaella (g), Andretta Margherita (b)

(a) *Unità Informazione sul Farmaco, Coordinamento del Farmaco Regione Veneto, Verona*
(b) *Azienda ULSS 20, Verona*

(c) *Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

(d) *Azienda ULSS 22, Bussolengo, Verona*

(e) *Pneumologia, Azienda ULSS 2, Legnago, Verona*

Introduzione. Le patologie respiratorie croniche coinvolgono circa 8 milioni di pazienti in Italia e rappresentano la terza causa di morte dopo malattie cardiovascolari e neoplastiche. Sebbene le Linee Guida definiscano in modo chiaro le modalità per una corretta diagnosi e trattamento di asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), spesso queste non sono facilmente trasferibili nella pratica clinica dei Medici di Medicina Generale (MMG). Nel 2011 è stato istituito a Verona un gruppo di lavoro interaziendale formato da specialisti, MMG, medici di distretto e farmacisti per definire dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) su asma e BPCO con l'obiettivo di creare un'integrazione ospedale-territorio e di supportare il MMG nella diagnosi precoce del paziente con sospetta patologia respiratoria e nell'impostazione della terapia appropriata, indirizzandolo quando necessario verso lo specialista. L'evento formativo che ne è seguito è stato rivolto ai capiteam della Medicina Generale, che a loro volta hanno formato tutti i 630 MMG di Verona, per un totale di 24 crediti ECM a ciascun partecipante. Obiettivo del presente lavoro è valutare l'impatto dei PDT sulla prevalenza d'uso e sulla tipologia di farmaci prescritti.

Metodi. Assistibili delle 3 Aziende ULSS della Provincia di Verona. Prescrizioni di farmaci con ATC=R03. I bimestre 2011 vs I bimestre 2012.

Risultati. La prevalenza d'uso dei farmaci per i disturbi respiratori aumenta del 4,1%, mentre l'incidenza del 19,0%. Nei pazienti che ricevono almeno una prescrizione di questi farmaci nel I bimestre 2012, il 30,4% è in trattamento con ICS/LABA, il 29,7% con SABA, il 24,1% con ICS. Tra i pazienti *naive* il 33,0% inizia la terapia con SABA, il 27,5% con ICS, il 19,9% con ICS/LABA. Rispetto al I bimestre 2011, il ricorso alle associazioni a dosi fisse ICS/LABA si riduce dell'11,8% nei pazienti già trattati e del 17,8% nei pazienti *naive*.

Conclusioni. Nonostante il breve periodo considerato, la condivisione dei PDT ha comportato sia una maggiore attenzione verso le patologie respiratorie, con un aumento di prevalenza e incidenza, sia un miglioramento del *trend* prescrittivo, con un minor ricorso alle associazioni fisse ICS/LABA che dovrebbero essere riservate solamente agli stadi più gravi di malattia e ai pazienti stabilizzati. Sostenere l'implementazione di PDT con una formazione adeguata può portare a risultati migliori e più duraturi nel tempo.

SUNITINIB NEL CARCINOMA RENALE NELLA PRATICA CLINICA: ANALISI COSTO-EFFICACIA

Trojniak Marta (a), Palozzo Angelo (a), Imbevaro Silvia (b), Rescigno Paola (b), Jirillo Antonio (b)

(a) Servizio Farmaceutico, Istituto Oncologico Veneto, Padova

(b) Centro di Valutazione Farmaci Oncologici, Istituto Oncologico Veneto, Padova

Introduzione. Gli studi registrativi hanno stabilito che sunitinib, *multi-target* TKI, è un trattamento standard nei pazienti con carcinoma renale metastatico. Tuttavia, non sempre i *Randomized Controlled Trial* (RCT) sono in grado di mostrare benefici clinici rilevanti in una popolazione generale e più varia, visto che non ci rientrano alcune tipologie di pazienti, soprattutto quelli più fragili e quelli già trattati in precedenza. Lo scopo dello studio era di valutare il costo-efficacia di sunitinib nella reale pratica clinica italiana in pazienti con carcinoma renale non selezionati.

Metodi. I dati sono stati raccolti attraverso il registro nazionale dei farmaci oncologici AIFA nell'ambito del programma obbligatorio di sorveglianza. Il registro consente studi prospettici ed è una fonte preziosa di dati per la valutazione dell'efficacia. Sono stati inclusi pazienti con carcinoma renale che tra il 2007 e il 2011 hanno ricevuto un trattamento con sunitinib continuativo per 4 settimane con le successive 2 settimane di pausa. Tutti i pazienti sono stati controllati in modo prospettico per la tossicità, i risultati clinici e la durata del trattamento sulla base del registro. Le informazioni riguardanti i trattamenti precedenti e il dato sulla mortalità sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche e anche dati ospedaliere. Dal confronto tra RCT e pratica clinica è emersa una differenza di efficacia espressa in *Progression Free Survival* (PFS) sulla base della quale è stata proposta una nuova metodologia per il calcolo del prezzo del farmaco.

Risultati. Sono stati esaminati complessivamente 106 pazienti (età mediana 64 anni, M 70/F 36) di cui il 77% sottoposto in precedenza a nefrectomia e il 74% *naive* al trattamento. Alla prima valutazione il 28% erano risposte parziali, il 25% malattia stabile, il 45% progressioni e una sospensione a causa di tossicità. La PFS mediana e l'*Overall Survival* sono state 7 e 11,3 mesi, rispettivamente. Tra i 79 pazienti con carcinoma renale con metastasi alla prima diagnosi, il 63% aveva metastasi al polmone, il 21% metastasi al fegato, il 21% metastasi ossee e il 9% metastasi al cervello. Il modello di regressione di Cox nell'analisi dei sottogruppi ha mostrato prognosi di sopravvivenza significativamente peggiore nei maschi, metastasi al cervello e al fegato, ECOG PS>1, istologia a cellule non chiare e pazienti non sottoposti in precedenza alla nefrectomia. Il trattamento con sorafenib dopo progressione con sunitinib (33% dei pazienti) non ha aumentato la sopravvivenza globale. Trombocitopenia di grado 3, neutropenia, mucosite e HFS hanno causato una riduzione del dosaggio. È stata proposta una nuova metodica per il calcolo del prezzo del farmaco basata sulla differenza di efficacia espressa in PFS. Inoltre, sono stati proposti sconti del prezzo *ex-factory*. Il prezzo calcolato basato sull'efficacia, espresso in euro per 1 mg, è stato 2,46 euro/mg, a differenza

del prezzo *ex-factory* di 3,87 euro/mg, proporzionalmente alla differenza tra il PFS risultante dal RCT (11 mesi) e quello risultante dalla pratica clinica oncologica (7 mesi).

Conclusioni. I risultati di questo studio mostrano che sunitinib ha benefici clinici in una popolazione selezionata, ma in generale l'efficacia è quasi metà di quella riportata negli studi registrativi. Valutando il rapporto costo-efficacia, il prezzo dovrebbe essere inferiore almeno del 36% al prezzo *ex-factory* attuale sulla base del beneficio clinico netto risultante dalla pratica clinica. Gli studi *post-marketing* sono necessari per verificare sia l'efficacia che la sicurezza nella popolazione generale, dando in questo senso una validità esterna agli studi randomizzati.

RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA DOPO TERAPIA CON ERLOTINIB NEI PAZIENTI CON NSCLC: ANALISI POST-PROGRESSIONE

Trojniak Marta (a), Palozzo Angelo (a), Mazurek Magdalena (b), Jirillo Antonio (b)
(a) Servizio Farmaceutico, Istituto Oncologico Veneto, Padova
(b) Centro di Valutazione Farmaci Oncologici, Istituto Oncologico Veneto, Padova

Introduzione. Erlotinib è un potente inibitore del recettore EGFR ad attività tirosin-chinasi. La sua efficacia è stata dimostrata per il trattamento del cancro al polmone avanzato non a piccole cellule (NSCLC) in grandi studi randomizzati.

Metodi. Uno studio osservazionale è stato eseguito, utilizzando i dati istituzionali, raccolti attraverso il registro Onco-AIFA, da dicembre 2006 a maggio 2011. I pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, non selezionati per la mutazione EGFR e dopo almeno una linea di chemioterapia, sono stati trattati con erlotinib (150 mg/die per via orale) fino alla progressione della malattia. Ogni paziente è stato controllato per la tossicità, gli *outcomes* clinici, i trattamenti precedenti e successivi a erlotinib e la durata complessiva del trattamento.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 130 pazienti. Il tempo mediano alla progressione (TTP) e alla sopravvivenza globale (*Overall Survival* - OS) erano 2,4 e 4,4 mesi, rispettivamente. Ad un anno il tasso della sopravvivenza era del 25%. 4 pazienti hanno raggiunto una risposta parziale e 23 pazienti hanno raggiunto una stabilizzazione, con tasso di controllo della malattia del 21%. Gli ADR più frequenti sono stati *rash* cutanei di grado 1-2 e diarrea. Con regressione Cox nell'analisi dei sottogruppi si è dimostrato un vantaggio significativo in OS nei pazienti sottoposti a chemioterapia post-erlotinib (pemetrexed, docetaxel) vs senza chemioterapia post-erlotinib (12,7 mesi vs 3,0 mesi; $p < 0,0001$). I valori sono stati aggiustati per età, sesso, istologia, ECOG *performance status*, abitudine al fumo, linea di trattamento e mediana alla recidiva di trattamenti di linee precedenti, con equa distribuzione nei due sottogruppi. I dati di mutazione EGFR erano disponibili per il 21% dei pazienti. Non è stata trovata un'associazione significativa tra la mutazione EGFR e la risposta al trattamento, tale da spiegare la differenza di OS nei due sottogruppi.

Conclusioni. Questo studio ha rivelato nei pazienti con NSCLC, trattati con erlotinib, la sopravvivenza significativamente più lunga a favore del sottogruppo con la chemioterapia post-erlotinib, indipendente dall'espressione di EGFR, ed ha generato l'ipotesi dell'esistenza di altri meccanismi di efficacia di terapia. Nella pratica clinica gli studi *post-marketing* sono importanti per verificare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti in popolazioni non selezionate, con test sulla validità esterna degli studi randomizzati. Inoltre, la valutazione della sopravvivenza post-progressione può essere cruciale nel determinare il reale impatto clinico del farmaco in combinazione con altri trattamenti perché manca solitamente nei RCTs registrativi.

HIV:COSA NON È CAMBIATO

Visaggio Lucia Nicola (a), Rizzi Francesca Vittoria (b), Ancona Domenica (b)

(a) Progetto Regionale di Farmacovigilanza, Servizio Farmaceutico, ASL BT, Barletta Trani

(b) Servizio Farmaceutico, ASL BT, Barletta Trani

Introduzione. L'infezione da HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome*) ha evidenziato particolarmente i legami fra salute, fattori di disuguaglianza, di non equità. Le disuguaglianze socio-economiche aumentano il rischio di infezione da HIV; Il genere, la localizzazione geografica, il reddito e lo stato sociale sono fra i fattori che determinano l'accesso al trattamento e sono tutti mediati dal sistema sanitario.

Metodi. Nel corso dell'anno 2011 sono stati selezionati tutti i pazienti con età variabile, appartenenti all'ASL Bat, afferenti presso l'unico centro di malattie infettive del Presidio Ospedaliero di Bisceglie. Sono stati valutati stato sociale e culturale e aderenza alla terapia. Successivamente, i dati sono stati incrociati con la lista di pazienti affetti da HIV beneficiari della Legge 210/92 per verificare una possibile sovrapposizione degli stessi.

Risultati. I dati estrapolati sono riferiti ai pazienti affetti da HIV o HIV/HCV (*Hepatitis C virus*). In totale, i pazienti appartenenti alla ASL sono risultati 204: 59 femmine e 145 maschi. L'aderenza alla terapia, che per tale patologia è fondamentale per ridurre la progressione della malattia, è stata classificata in tre categorie: scarsa, buona, ottimale; si è registrato rispettivamente per gli uomini 15,2%, 6,9% e 78%; rispettivamente per le donne invece il 17%, 17%, 66%. Analizzando per ogni categoria lo stato sociale e il titolo di studio più elevato, che per i soggetti in esame è rappresentato dal diploma, questo determina una maggiore aderenza alla terapia. La valutazione delle attività lavorative svolte dai suddetti pazienti mette in evidenza che, per le donne il 47,4% è rappresentato dalle casalinghe. Questi dati sono stati incrociati con il database aziendale relativo ai pazienti beneficiari della legge 210/92, legge che permette di ricevere un indennizzo ai soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie e trasfusioni. Il risultato è stato che il 16,2% del totale dei pazienti analizzati, affetti da HIV o HIV/HCV, usufruisce di tale indennizzo a seguito di emotrasfusioni, aggravando notevolmente la spesa economica con un importo annuale di circa 200 mila euro.

Conclusioni. Essere HIV positivi incide su diversi aspetti della vita, che includono la sfera sessuale, la famiglia, i figli e il lavoro. In un contesto in cui si parla di ridurre il rischio clinico e di HTA, si evidenzia che ci sono ancora protocolli da revisionare o modificare. Infatti, risulta importante attuare tutte quelle misure socio-sanitarie adeguate ancor prima che avvenga il contagio proprio per evitare che avvenga.

INTERVENTI VACCINALI: VALUTAZIONI NEL DISTRETTO 5 DELL'ASL BT

Visaggio Lucia Nicola (a), Caiati Giulia (a), Rizzi Francesca Vittoria (b), Ancona Domenica (b)
(a) Progetto Regionale di Farmacovigilanza, Servizio Farmaceutico, ASL BT, Barletta Trani

(b) Servizio Farmaceutico, ASL BT, Barletta Trani

Introduzione. La sorveglianza *post-marketing* degli eventi avversi a vaccini è un'attività continua che si basa sulla valutazione dei dati di sicurezza quali ad esempio segnalazioni spontanee, studi clinici, studi epidemiologici, letteratura. La valutazione degli eventi avversi è molto complessa per il frequente ricorso alla co-somministrazione di diversi vaccini nella stessa seduta vaccinale. Il Servizio Farmaceutico Territoriale della Asl BT ha attivato da febbraio 2012 uno strumento di sorveglianza sui vaccini, monitorando tutti i vaccinati che afferiscono presso l'Ufficio Igiene del Distretto 5, mediante la somministrazione telefonica (previo consenso), di un questionario utile per registrare reazioni avverse, secondo la normativa vigente.

Metodi. Nel periodo che intercorre tra febbraio-giugno 2012 sono stati monitorati tutti i vaccinati afferenti l'Ufficio Igiene del DSS 5. Di tali vaccinati, sono state rilevate eventuali reazioni avverse ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Successivamente, si è analizzato il profilo di rischio per i vaccini effettuati nei bambini con la fascia d'età dai 0 ai 6 anni e valutata l'incidenza delle reazioni avverse a seconda della tipologia del vaccino.

Risultati. Nel periodo in studio sono stati contattati telefonicamente 922 vaccinati e sono state segnalate 67 reazioni avverse. Di tali vaccinati, 711 sono compresi nella fascia d'età tra i 0 e 6 anni. In tale popolazione le reazioni avverse riscontrate sono state 46, con un'incidenza pari al 6,47%. La valutazione sulla tipologia di vaccino evidenzia: un numero superiore di reazioni per le associazioni tra infarix-hexa/prevenar 13, 39,13% e priorix tetra/havrix, 34,78%. Invece, è risultato un numero di reazioni più basso pari al 4,35% per le dosi con priorix tetra/polioboostrix. Per le vaccinazioni monovalenti, la percentuale di reazioni avverse è significativamente più bassa, pari al 2,17%, mentre una maggiore incidenza si evidenzia per la monosomministrazione del prevenar 13, pari al 6,52%.

Conclusioni. L'analisi ha evidenziato che le vaccinazioni effettuate entro il primo anno di vita hanno provocato un maggior numero di reazioni avverse, rispetto alle dosi di richiamo somministrate negli anni successivi. Tutti gli eventi, nonostante siano stati comunicati al medico, non sono stati segnalati al Servizio di Farmacovigilanza, anche nei casi di accesso al Pronto Soccorso. La sorveglianza costante, invece, garantisce la pronta adozione di interventi cautelativi in caso di insorgenza di problemi di sicurezza con uno specifico vaccino. Per aumentare tale consapevolezza e la fiducia che ne consegue da parte dei cittadini è fondamentale una maggiore diffusione della cultura della Farmacovigilanza.

INDICE DEGLI AUTORI

- 't Jong Geert; 34
Agabiti Nera; 6; 31; 44; 70
Alecci Umberto; 73
Amadei Sara; 92; 93
Ancona Domenica; 97; 98
Andretta Margherita; 92; 93
Anichini Alberto; 7; 8; 33; 39; 40; 76;
77; 79
Ansaloni Federico; 53
Aquilino Ambrogio; 72
Arcoraci Vincenzo; 43; 64
Arduini Enrica; 3; 4; 65
Ariano Carmelina; 26
Arzilli Paola; 7; 8; 33; 39; 40; 76; 77; 79
Attolini Mario; 53
Azzarà Lucia Maria; 5
Azzarà Vincenza Giuseppina; 3; 4; 65
Banfi Roberto; 47
Barbato Ilaria; 57
Barchetti Vincenzo; 80
Barchielli Alessandro; 50
Bargagli Anna Maria; 6
Bauleo Lisa; 6; 31; 70
Belladonna Maddalena; 50
Belleudi Valeria; 6; 44; 70
Benemei Silvia; 50
Berardi Domenico; 69
Bernardini Francesco Enrico; 7; 8; 33;
39; 40; 76; 77; 79
Bertella Silvana; 75
Bertelli Emanuela; 90
Berti Alessandra; 11; 12
Bertini Malgarini Renato; 9
Biagi Chiara; 13; 55
Bianchi Angela; 10
Bianchi Carmela; 10
Bianchi Stefano; 59
Blasi Alessandra; 11; 12
Boccanelli Alessandro; 44
Bolettieri Clara; 4
Bona Roberta; 57
Bonaiuti Roberto; 50
Bonati Maurizio; 71; 72
Bonfiglio Concetta; 73
Bonuccelli Marina; 7; 8; 33; 39; 40; 76;
77; 79
Bortolotti Angela; 72
Bovo Chiara; 93
Bruno Marzia; 3; 4
Buccellato Elena; 13; 55
Bucolo Claudio; 14
Busani Corrado; 36; 53
Butera Raffaella; 32
Bux Francesco; 72
Caffari Bruno; 21; 90
Caiati Giulia; 98
Calabria Silvia; 87
Calabrò Gabriella; 49
Camillieri Giovanni; 14
Cannarile Grazia; 15; 16; 45; 46; 84
Cantatrione Salvatore; 26; 27
Capogrosso Antonia; 16; 45; 46; 84
Cappai Giovanna; 31
Cappellini Valentina; 7; 8; 33; 39; 40;
76; 79
Capuano Annalisa; 34
Caputi Achille Patrizio; 43; 64; 73
Carbone Lara; 66
Cargnino Paola; 11; 12
Carletti Rossella; 59
Carnovale Carla; 17
Carriere Maria Angela; 15
Carta Rita Lucia; 18
Cascini Silvia; 31; 44; 70
Cassetti Federica; 62
Cassetti Tiziana; 36
Castellana Maria; 15
Ceccarelli Cristina; 7; 8; 39; 76; 77; 79
Cecchi Enrica; 77
Cesaroni Giulia; 44
Chiarelli Maria Teresa; 37
Cimino Lucia; 90
Cini Elisabetta; 47
Cioppa Carmela; 27

Clavenna Antonio; 41; 71; 72
 Clementi Emilio; 17; 75
 Clo Massimo; 74
 Cocci Alfredo; 48
 Colamesta Vittoria; 31
 Colombardo Valentina; 57
 Conson Maria; 57
 Contessa Maria Gioia; 38
 Conti Valentino; 19; 48; 51; 61
 Convertino Irma; 58
 Coppini Raffaele; 50
 Coppola Liliana; 61
 Costantino Domenica; 5
 Crea Maria; 5
 Cricelli Claudio; 34
 Cristofori Marco; 30
 Cutroneo Paola; 73
 D'Ettorre Antonio; 72
 Dachena Ornella; 18
 Dairaghi Mariangela; 20
 Dal Negro Roberto; 93
 Dallari Walter; 53
 Dalmastrì Federica; 28
 Damiani Tiberio; 80
 Davanzo Franca; 62; 63
 Davoli Marina; 6; 31; 44; 70; 72
 De Angelis Alessia; 21
 De Luca Giuliana; 90
 De Maddi Gian Marco; 23
 De Matthaëis Maria Caterina; 21
 De Ponti Fabrizio; 24; 69
 De Vecchis Renato; 26; 27
 De Vincenti Annie Yasmine; 28
 Del Gaudio Tito; 66
 Del Zotti Francesco; 93
 Della Barba Maria Ida; 28
 Delvecchio Ramona; 37
 Dettori Annalisa; 30
 Di Biase Giuseppina; 26; 27
 Di Martino Mirko; 31; 44; 70
 Di Munzio Walter; 68
 Di Pirro Marina; 50
 Di Turi Roberta; 11; 12
 Doddo Maria Teresa; 18
 Drago Filippo; 14
 Eleftheriou Georgios; 32
 Esposito Claudia; 26; 27
 Faccenda Laura; 30
 Fadda Marisa; 18
 Faggi David; 7; 8; 33; 39; 40; 76; 77; 79
 Farina Maria Luisa; 32; 38; 41
 Fava Giuseppina; 73
 Ferrajolo Carmen; 34
 Ferretti Alessandra; 36; 53
 Ferri Emanuele; 15; 16; 45; 46; 84
 Ferroni Eliana; 6
 Fiammenghi Emanuela; 49
 Filetti Giuseppe; 36
 Fiori Anna Maria; 37
 Fioritti Angelo; 69
 Flenghi Giuseppe; 86
 Fois Maria Paola; 18
 Fontana Arabella; 20
 Foracchia Marco; 36
 Forastiere Francesco; 44
 Fornaciari Giovanni; 36
 Forte Angela; 68
 Fortinguerra Filomena; 71
 Fortino Ida; 72
 Fusco Danilo; 31; 70
 Gallo Mariapina; 32; 38
 Galloni Cristina; 7; 8; 33; 39; 40; 76; 77;
 79
 Gallucci Giovanna; 82
 Gambetti Silvia; 87
 Giaquinto Carlo; 34
 Giasi Anna; 27
 Giorgi Rossi Paolo; 36
 Giorgianni Francesco; 43; 64
 Giusti Angela; 21; 28; 41; 90
 Godman Brian; 24
 Gradellini Federica; 36
 Gramegna Maria; 61
 Greci Marina; 36
 Greco Alexia; 42; 85
 Gruppo di Lavoro FARFALLA; 41
 Gualandi Lucia; 11; 12
 Herman Goossens; 24
 Ientile Valentina; 73
 Ignozzi Mario; 67
 Imbevaro Silvia; 94
 Ingrasciotta Ylenia; 43; 64

Jirillo Antonio; 94; 96
 Kirchmayer Ursula; 6; 31; 44; 70; 72
 Koci Ariola; 69
 La Spada Antonio; 43
 Laddomada Danilo; 16; 45; 46; 84
 Lapi Francesco; 50
 Leo Maria Carmela; 47
 Leoni Olivia; 48; 51
 Lepore Vito; 72
 Liddi Francesco; 15
 Linguiti Claudio; 67
 Lo Conte Viviana; 49
 Lombardi Innocenzo; 67
 Lombardi Niccolò; 50
 Longo Laura; 14
 Lorenzi Federica; 32
 Lotti Anita; 66
 Lucenteforte Ersilia; 50
 Magistro Lucrezia; 48; 51
 Magnani Mirna; 52
 Mannara Anna; 68
 Manzoli Marco; 52
 Marcello Giuseppe; 67
 Marchesi Cristina; 36
 Marconi Bettina; 53
 Marconi Piera; 53
 Maresca Carmen; 30
 Marigliano Anna Lucia; 7; 8; 33; 39; 40;
 76; 77; 79
 Marrocchella Raffaella; 93
 Martens Irene; 87
 Martinetti Silvana; 57
 Massoni Francesco; 54; 81; 88
 Mauro Gaetano; 4
 Mayer Flavia; 70
 Mazurek Magdalena; 96
 Mazzaglia Giampiero; 34
 Melis Mauro; 13; 55
 Menniti Ippolito Francesca; 62; 63
 Merlino Luca; 19; 72
 Mero Paola; 57
 Mezzalira Luigi; 92; 93
 Micchi Alessio; 93
 Micheletto Claudio; 93
 Milia Laura; 18
 Mingolla Giuseppina; 15
 Mingolla Grazia; 58
 Miselli Mauro; 53
 Missere Maria Lucia; 59
 Molteni Massimo; 75
 Monaco Giuseppe; 61
 Montanari Paolo; 36
 Montanaro Nicola; 13; 55
 Mores Nadia; 90
 Moro Paola Angela; 62; 63
 Moschini Martina; 50
 Moscogiuri Rosa; 15
 Motola Domenico; 13; 55
 Mugelli Alessandro; 50
 Mureddu Gian Francesco; 44
 Muscianisi Marco; 43; 64
 Muzzini Maria Luisa; 53
 Naddeo Chiara; 3; 4; 65
 Nenna Saverio; 66
 Nesti Nicola; 50
 Nocera Mario; 57
 Oliva Carla; 28
 Onofri Emanuela; 54; 81
 Osbello Loredana; 52
 Pacifico Angelo; 67
 Pagano Paola; 52
 Pagliaro Claudia; 67
 Pagnozzi Eugenia; 11; 12
 Palazzi Fei Lucilla; 28
 Palmisani Leonardo; 26; 27
 Palozzo Angelo; 94; 96
 Pani Luca; 9
 Passamonti Mauro; 80
 Patalano Angela; 49
 Paternoster Laura; 87
 Patrono Carlo; 19
 Pattacini Fiorenza; 53
 Pellegrini Maria Grazia; 90
 Pellegrino Ferdinando; 68
 Pelosi Marcello; 88
 Perrone Valentina; 17
 Perruccio Pier Luigi; 76; 77; 79
 Peruzzi Ginetta Rita; 39; 76; 77; 79
 Petrone Loredana; 81
 Piacentini Patrizio; 37
 Piazza Antonella; 69
 Piccini Marika; 63

Piccinni Carlo; 69; 74
 Piccioni Daniela; 57
 Picelli Gino; 34
 Pilati Paola; 92; 93
 Pimpinella Giuseppe; 9
 Pinnarelli Luigi; 31; 44; 70
 Piovani Daniele; 71; 72
 Pistelli Riccardo; 31
 Pittorru Mario; 7; 8; 33; 39; 40; 76; 77;
 79
 Pizzimenti Valeria; 73
 Polese Guido; 93
 Poluzzi Elisabetta; 24; 69; 74
 Pozzi Marco; 75
 Pugi Alessandra; 47
 Pugliese Roberta; 42; 85
 Puliti Maristella; 8; 39; 76; 77; 79
 Radice Sonia; 17; 75
 Raffaelli Noemi; 80
 Raschetti Roberto; 62; 63
 Raschi Emanuel; 24
 Rebesco Barbara; 58
 Renzi Silvia; 76
 Rescigno Paola; 94
 Ricci Serafino; 54; 81; 88
 Riccò Daniela; 36; 53
 Rimoli Francesco Antonio; 7; 8; 33; 39;
 40; 76; 77; 79
 Rivolta Alma Lisa; 19; 61
 Rizzi Francesca Vittoria; 97; 98
 Rizzo Luigi; 36
 Rodolfi Rossella; 36
 Rossi Andrea; 93
 Rossi Cristian; 76
 Rossi Francesco; 34
 Rossi Franco; 80
 Russo Alessandra; 73
 Salesi Marialucia; 54; 81; 88
 Salomone Salvatore; 14
 Salotti Rita; 82
 Sangiorgi Elisa; 74
 Sangiovanni Anna; 32
 Santagati Marco; 82
 Santuccio Carmela; 61; 62; 63
 Sassatelli Romano; 36
 Satalino Rosa; 16; 45; 46; 84
 Savica Vincenzo; 43
 Scanavacca Paola; 59
 Scillia Corrada Valeria Maria; 42; 85
 Scoccia Eleonora; 30
 Sconza Franco; 10
 Scotto Stefania; 48; 61
 Segala Daniela; 59
 Serafini Mirti; 86
 Sergi Roberta; 86
 Sighinolfi Laura; 59
 Signoretta Vincenzo; 36
 Siliquini Lando; 80
 Silvani Maria Chiara; 87
 Simeone Claudio; 54; 81; 88
 Sorrentino Raffaele; 89
 Sturkenboom Miriam; 34
 Tammelleo Elena; 90
 Taras Margherita; 50
 Tari Daniele; 67
 Tari Michele; 43; 64; 67
 Tarricone Ilaria; 69
 Toccafondi Sara; 7; 8; 33; 39; 40
 Toccafondi Silvia; 76; 77; 79
 Torbol Marika; 92; 93
 Traversa Giuseppe; 19
 Trentin Luca; 92; 93
 Trevisan Piergiorgio; 93
 Trifirò Gianluca; 34; 43; 64; 73
 Tripodi Loredana; 5
 Trojniak Marta; 94; 96
 Ungar Andrea; 50
 Vaccheri Alberto; 13; 55
 Vannacci Alfredo; 50
 Venegoni Mauro; 19; 51; 55; 61
 Ventura Lucia; 37
 Verhamme Katia; 34
 Vighi Giuseppe; 51
 Viligiardi Lia; 8; 39; 76; 77; 79
 Visaggio Lucia Nicola; 97; 98
 Zingarini Isabella; 39; 76; 77; 79

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

Roma, ottobre-dicembre 2012 (n.4) 14° Suppl.