

**ISTISAN Congressi 75**  
(ISSN 0393-5620)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

X Seminario nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 14 dicembre 2001

**RIASSUNTI**

A cura di  
Monica Bolli, Paola Ruggeri e Stefania Spila Alegiani

*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica*

Roma  
2001

Istituto Superiore di Sanità

**X Seminario nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14 dicembre 2001. Riassunti.**

A cura di Monica Bolli, Paola Ruggeri e Stefania Spila Alegiani

2001, viii, 65 p. ISTISAN Congressi 75

L'obiettivo del Seminario è di approfondire i principali aspetti dell'uso e della sicurezza dei farmaci, presentando alcune esperienze condotte in Italia. Il Seminario è articolato in tre sessioni: la prima riguarda gli studi sull'uso e sull'appropriatezza dell'uso dei farmaci (in questa sessione viene presentato il Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci). La seconda riguarda la sorveglianza post-marketing con la presentazione di esperienze territoriali di studi sulle reazioni avverse. Nella terza sessione uno specifico approfondimento è riservato al profilo di rischio/beneficio delle statine ed ai problemi relativi alla comunicazione del rischio.

*Parole chiave:* Farmacoepidemiologia, Reazioni avverse da farmaci, Uso dei farmaci

Istituto Superiore di Sanità

**X National workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 14, 2001. Abstract book.**

Edited by Monica Bolli, Paola Ruggeri and Stefania Spila Alegiani

2001, viii, 65 p. ISTISAN Congressi 75 (in Italian)

The aim of the Workshop is to present and discuss some of the main issues relevant to drug use and adverse drug reactions in Italy. The Workshop focuses on the following areas. The first session is about the evaluation and promotion of appropriateness of drug use (in this area experiences from different Italian regions are presented together with the National report on drug use in Italy). The second session deals with the post-marketing surveillance and adverse drug reaction studies. The third session is about the risk/benefit of statins and risk communication.

*Key words:* Pharmacoepidemiology, Adverse drug reactions, Drug utilization

Il rapporto è disponibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it/pubblicazioni](http://www.iss.it/pubblicazioni).

## INDICE

<b>Programma</b> .....	vii
<b>Analisi delle caratteristiche relative all'induzione della prescrizione farmaceutica in medicina generale</b> <i>P. Andrazi, P. Barani, C. Bortolini, G. Bianconi, R. Cirrone, A. Corneti, C. Covili, M. Di Bello, L. Facchini, G. Garagnani, A. Ghini, D. Ghelfi, et al.</i> .....	1
<b>Il rapporto costo-efficacia tra ACE-inibitori e sartani</b> <i>A. Annetta, S. Galeassi</i> .....	2
<b>Applicazione dei percorsi diagnostico-terapeutici relativamente all'uso di antibiotici e antipertensivi nella ASL Viterbo</b> <i>S. Aquilani, M. Conti, C. Petti, M.T. Vittori, S. Paggi, L. Grassi, G. Marziantonio</i> .....	3
<b>Il sovradosaggio da farmaci tra norma e pratica: proposta di un <i>flow-chart</i></b> <i>S. Astolfi, M. Marozza, M. Pizzoli, L. Strano Rossi</i> .....	4
<b>Un intervento di informazione scientifica da parte dei farmacisti ospedalieri: uso appropriato del gabesato mesilato</b> <i>R. Banfi, G. Borselli, S. Cappelletti, L. Mari, M. Aiazzi</i> .....	5
<b>Qualificazione della prescrizione farmaceutica: un progetto del Servizio Farmaceutico Territoriale condiviso con la medicina generale</b> <i>O. Basadonna, M. Osti, A. Pedrini, A. Dalla Via, G. Galeota, G. Lobascio, E. Massa, G. Ometto, A. Picci, M. Scalabrin, G. Simioni</i> .....	6
<b>Assunzione di FANS in gravidanza: 5 anni di osservazione presso il consultorio genetico di Trento (1996-2000)</b> <i>S. Belli, E. Fonzi, M. Brugnara, G. Dusi, F. Soli, B. Rambaldi</i> .....	7
<b>Clozapina e benzodiazepine: un'interazione trascurata</b> <i>R. Bertini Malgarini, G. Pimpinella</i> .....	8
<b>Appropriatezza d'uso dei COXIB in Italia</b> <i>C. Bianchi, G. Traversa, F. Pisetzky, M.A. Rossi</i> .....	9

<b>Emorragia gastro-intestinale da FANS, antiaggreganti piastrinici e calcio-antagonisti: studio caso-controllo multicentrico</b> <i>S. Bisi, A. Conforti, U. Moretti, B. Rapanà, G.P. Velo, R. Leone</i> .....	10
<b>Il riconoscimento delle reazioni avverse mediante sistemi automatici: l'esperienza del sistema ARCO</b> <i>B. Caffari</i> .....	11
<b>Reazioni avverse a farmaci. Esperienza dermatologica</b> <i>G. Calabrò, F. Bartiromo, N. Balato, G. Lembo, M. Naviglia, F. Ayala</i> .....	12
<b>Valutazione delle reazioni avverse da farmaci: esperienze nella regione Sardegna – anni 1998–1999-2000</b> <i>A. Cannas, A.L. Loriga</i> .....	13
<b>Educazione ai farmaci nelle scuole elementari e medie inferiori. Intervento utile o scontato?</b> <i>A. Carpeggiani</i> .....	14
<b>Note CUF e registri ASL: strumenti di razionalizzazione e monitoraggio della prescrizione dei farmaci a carico del SSN</b> <i>A.M. Chetry, M.L. Conti, L. Di Lullo</i> .....	15
<b>Ospedale e territorio a confronto: prescrizione e spesa dell'epoetina nella Azienda Sanitaria RM/F</b> <i>M. Conti, A. De Dominicis, M.C. De Matthaeis, R.M. Lobello</i> .....	16
<b>La prescrizione di FANS COX-2 selettivi nella ASL 11 di Vercelli</b> <i>R. Corgnati, L. Clemente, E. Broglio</i> .....	17
<b>Informazione sul farmaco e modifica di stampati: il caso cisapride che cosa è successo a Vercelli</b> <i>R. Corgnati, L. Clemente, E. Broglio</i> .....	18
<b>Proposta per l'istituzione di una rete funzionale e culturale ASL – regione Campania– Ministero della Salute per l'ottimizzazione del flusso di segnalazioni avverse da farmaci</b> <i>S. Creazzola, C. De Marino, V. Petrellese, L. Zeuli, S. Cozzolino, G. La Bella</i> .....	19
<b>Valutazione delle schede di sospetta reazione avversa riferite a farmaci del sistema cardiovascolare nel Policlinico di Bari</b> <i>M.E. Faggiano, M.R. Dibartolomeo, V. Vulpis, M. Lattarulo</i> .....	20
<b>Importanza delle segnalazioni delle reazioni avverse per promuovere un uso appropriato del farmaco</b> <i>M. Fagotti, A.M. Maremmani, C. Cristofori, R. Barbaro</i> .....	21

<b>AQPF: sistema di gestione informatizzato per il controllo e il monitoraggio della spesa farmaceutica</b> <i>M. Fagotti, A.M. Maremmani, R. Barbaro, C. Cristofori</i> .....	22
<b>Valutazione dell'impatto di un corso di formazione per la prescrizione appropriata di antimicrobici</b> <i>P. Falasca, F. Gianelli, M.V. Novi, D. Resi</i> .....	23
<b>Reazioni avverse da farmaci in pazienti pediatrici e geriatrici come causa di accesso al pronto soccorso dell'ospedale Bianchi Malacrino Morelli di Reggio Calabria (nell'ambito del progetto PSADE)</b> <i>G. Fava, M.M. Servello, G.F. Calogero, A. Bova, L. Minutoli, A. De Caridi, C. Fragomeno, A.P. Caputi</i> .....	24
<b>Indagine di valutazione dell'uso dei farmaci in ambito reumatologico mediante l'impiego di Internet</b> <i>A. Fossati, P. Trezzi, U. Moretti, M.A. Cimmino, L. Coppotelli, F. Trotta, W. Troise Rioda</i> .....	25
<b>Registro USL come strumento di analisi farmacoepidemiologica nell'ASL 4 di Cosenza: l'albumina</b> <i>P. Franco De Gregorio, B. Piro, V. Biagiarelli, A. Barbieri, C. Altomare, C. Bianchi, R. Ferraiolo</i> .....	26
<b>Valutazione dell'uso di IL-2 nel tumore del rene, esperienza presso l'Azienda Ospedaliera di Treviglio</b> <i>M. Gambera, L. Gilberti, M. Cazzaniga, M. Mandalà, M. Cremonesi, S. Barni</i> .....	27
<b>Farmacovigilanza in età pediatrica</b> <i>P. Gomma</i> .....	28
<b>Farmaci e anziani: quali rischi per il futuro?</b> <i>R. Grinta</i> .....	29
<b>Il prolungamento a domicilio della profilassi antitrombotica riduce la mortalità nei pazienti operati per frattura di femore</b> <i>A.M. Grion, U. Gallo, F. Bano, M. Salamoni, M. Ragazzi, R.M. Gaion, V. Pengo</i> .....	30
<b>I COXIB: impatto sulle prescrizioni</b> <i>A. Leggieri, B. Laner</i> .....	31

<b>Sorveglianza delle reazioni avverse a farmaco: la scheda di dimissione ospedaliera come fonte informativa</b> <i>F. Locati, M. Lorini, C. Sileo, L. Casagrande, M. Migliori, M. Maiandi, I. Ferraresi, F. Pezzoli, G.C. Taddei</i> .....	32
<b>Piani terapeutici e prescrizioni farmaceutiche: cosa non va</b> <i>M. Magnani, C. Malvi, S. Maltoni</i> .....	33
<b>Valutazione dell'uso appropriato dei farmaci nella terapia antiretrovirale</b> <i>B. Marconi, E. Barchi, L. Bonazzi, L. Toni</i> .....	34
<b>L'uso delle terapie non convenzionali nei bambini in Italia</b> <i>F. Menniti Ippolito, E. Forcella, E. Bologna, L. Gargiulo, R. Raschetti, V. Tipo, F. Vetrano, F. Menna, L. Saggiocca</i> .....	35
<b>Trattamento con ormone della crescita: presentazione di un sistema di monitoraggio della terapia in Piemonte</b> <i>G. Migliaretti, A. Borraccino, G. Aimaretti, J. Bellone, A. Ravaglia, F. Camanni, F. Cavallo</i> .....	36
<b>La rivoluzione farmaceutica 2001. Conseguenze sulla prescrizione farmaceutica convenzionata: la situazione della ASL 5 La Spezia - Regione Liguria</b> <i>G.P. Montanari, A. Iaquina</i> .....	37
<b>Valutazione dell'uso dei farmaci innovativi nella ASL RM/A</b> <i>G. Morelli, M.R. Straccamore, G. Riccioni, L. Lombardozi</i> .....	38
<b>La segnalazione spontanea in Italia: l'esperienza di tre regioni</b> <i>U. Moretti, R. Leone, A. Cocci, F. Mozzo, N. Montanaro, D. Motola, A. Pastormerlo, G. Pilastro, D. Resi, M. Venegoni, G.P. Velo, A. Conforti</i> .....	39
<b>Valutazione farmacoeconomica delle reazioni avverse in ambiente ospedaliero: uno studio pilota</b> <i>M. Morgutti, A. Belisari, L.G. Mantovani</i> .....	40
<b>La spesa per farmaci in Italia nel 1° semestre 2001</b> <i>P. Panei, B. Caffari, R. Da Cas, G. Traversa, A. Addis, M. Brunetti, N. Magrini, A. Menna, F. Ravaioli, F. Tosolini, R. Raschetti</i> .....	41
<b>Reazioni extrapiramidali correlate a farmaci in pazienti pediatrici</b> <i>P. Panei, F. Menniti Ippolito, R. Da Cas, G. Traversa, L. Saggiocca, F. Menna</i> .....	42

<b>Le metanalisi e la pratica clinica</b> <i>F. Pellegrino, R. Mennella, G. Donnarumma, C. Malangone, L. Amato, L. Cuomo, C. Galani, S. Giannullo, A. Graziani, A. Riva, G. Troiano, T. Vitale, M. Forte</i> .....	43
<b>Attività clinica e monitoraggio della terapia in un centro di salute mentale</b> <i>F. Pellegrino, R. Mennella, G. Donnarumma, C. Malangone, L. Amato, L. Cuomo, C. Galani, S. Giannullo, A. Graziani, A. Riva, G. Troiano, T. Vitale, M. Forte</i> .....	44
<b>L'utilizzazione dell'interferone <math>\alpha</math>-2 a e dell'interferone <math>\alpha</math>-2 b nell'ASL 4 di Cosenza: valutazione delle schede di segnalazione Registro USL degli anni 1999-2000</b> <i>B. Piro, A. Barbieri, P. Franco De Gregorio, V. Biagiarelli</i> .....	45
<b>Internet come strumento di informazione sul farmaco: l'esperienza di <a href="http://www.farmacovigilanza.org">www.farmacovigilanza.org</a></b> <i>G. Polimeni, S. Roncoroni, A. Russo, C. Cupani, M. Iacobelli, A.P. Caputi</i> .....	46
<b>Incidenza di reazioni avverse e fattori predittivi di rischio in pazienti HIV positivi in trattamento con HAART</b> <i>T. Quirino, P. Bonfanti, I. Faggion, E. Ricci, L. Valsecchi, S. Carradori, L. Pusterla, P. Fortuna, L. Timillero, S. Miccolis, C. Magnani, et al.</i> .....	47
<b>Fotografia delle reazioni avverse da farmaci e dispositivi medici in un ospedale pediatrico</b> <i>R. Rossi, A. Mastrangioli, A. Coppini</i> .....	48
<b>Inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 e altri FANS: progetto di farmacovigilanza SIFO-FEDERFARMA Lazio con la rilevazione dei dati attraverso le farmacie aperte al pubblico</b> <i>R. Salotti, G. Palaggi, Gruppo di lavoro: SIFO Lazio "Area di Farmacovigilanza" e Federfarma Lazio "Farmacia oggi"</i> .....	49
<b>Reazioni avverse da farmaci in pazienti anziani: indagine presso le Residenze Sanitarie Assistite di Roma</b> <i>R. Salotti, D. Botta, L. Bindi, G. Guaglianone, M. Nicotra, L. Ragni</i> .....	50
<b>Studio di un sistema di monitoraggio a livello di un distretto dei servizi sanitari dei flussi di prescrizione dei farmaci "generici" e del "doppio canale" nei primi 6 mesi del 2001</b> <i>P. Salvadori</i> .....	51
<b>Segnalazione degli effetti indesiderati da farmaci in età pediatrica</b> <i>R. Sancier, M.P. Fola, F. Spano, P.L. Solinas, G. Loru</i> .....	52

<b>Prescrivibilità e costi dei farmaci gastrintestinali nel 1999 e 2000: le scelte gestionali del medico di medicina generale</b>	
<i>D. Serraglia, C. Salvato, G. Terrazzani, A. Chinellato</i> .....	53
<b>Uso delle statine in Italia</b>	
<i>G. Traversa, C. Bianchi, B. Caffari, R. Da Cas, M. Maggini, P. Pani, R. Raschetti</i> .....	54
<b>Valutazione della funzionalità cardiovascolare in un gruppo di pazienti parkinsoniani trattati con selegilina</b>	
<i>N. Vanacore, E. Massimi, A. Barbaresi, A. Giovani, F. Ozdemir, L. Tubani, S. Di Rezze, V. Bonifati, G. Fabbrini, C. Mastrocola, G. Meco</i> .....	55
<b>Il peso dell'errore e degli eventi avversi da farmaci in pronto soccorso: uno studio retrospettivo</b>	
<i>A. Villa, S. Scotto, M. Venegoni</i> .....	56
<b>Patologie acido-correlate: valutazione dell'uso appropriato dei farmaci studio di collaborazione con i medici di medicina generale</b>	
<i>M.G. Zogno, E. Draghi</i> .....	57

## PROGRAMMA

### 14 dicembre 2001

- 9.00 Registrazione dei partecipanti
- 9.30 Saluto di benvenuto
- 9.45 Presentazione del Seminario  
**G. Traversa**
- 10.00 *Variabilità e appropriatezza negli interventi sanitari*  
**G. Domenighetti**
- 10.30 Intervallo
- 11.00 **Prima Sessione**  
**USO DEI FARMACI IN ITALIA**  
*Moderatore: N. Martini*
- 11.15 *Il rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia: il primo semestre 2001*  
**R. Raschetti**
- 11.35 *La qualità della prescrizione farmaceutica*  
**A. Addis**
- 11.55 *L'appropriatezza nella prescrizione degli antibiotici*  
**A. Vaccheri**
- 12.10 *Attività formativa e qualità nell'uso di antimicrobici*  
**P. Falasca**
- 12.25 *Profilassi antitrombotica alla dimissione nei pazienti con frattura del femore*  
**A.M. Grion**
- 12.40 *La prescrizione di COXIB a livello di ASL*  
**R. Corgnati**
- 12.55 *L'uso delle terapie non convenzionali in età pediatrica*  
**E. Forcella**
- 13.10 *Discussione*
- 13.30 *Intervallo*

- 15.00 **Seconda Sessione**  
**REAZIONI AVVERSE AI FARMACI**  
*Moderatore: C. Tomino*
- 15.15 *Reazioni avverse nei bambini: un progetto multicentrico italiano*  
**L. Da Dalt**
- 15.30 *ADR nei bambini e negli anziani come causa di accesso al pronto soccorso*  
**G. Fava**
- 15.45 *Eventi avversi ai farmaci e patologia iatrogena osservati in pronto soccorso*  
**A. Villa**
- 16.00 **Terza Sessione**  
**IL CASO STATINE**  
*Moderatore: R. Raschetti*
- 16.15 *I benefici attesi*  
**R. Panico**
- 16.30 *L'uso delle statine in Italia*  
**G. Traversa**
- 16.45 *Il profilo di rischio delle statine*  
**R. Leone**
- 17.00 *Il ruolo della comunicazione nel creare il caso italiano*  
**E. Benelli**
- 17.15 *Discussione*
- 17.45 *Chiusura dei lavori*

## **ANALISI DELLE CARATTERISTICHE RELATIVE ALL'INDUZIONE DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA IN MEDICINA GENERALE**

P. Andrazi (a), P. Barani (a), C. Bortolini (a), G. Bianconi (a), R. Cirrone (a), A. Corneti (a), C. Covili (a), M. Di Bello (a), L. Facchini (a), G. Garagnani (a), D. Ghelfi (a), A. Ghini (a), G. Giovanardi (a), F. Grandi (a), L. Gualandi (a), D. Montecchi (a), G. Nardini (a), G. Schillaci (a), S. Sola (a), N. Tanzella (a), M. Vicini (a), L. Casolari (b), A. Guerzoni (b), C. Maccaferri (b), G. Marino (b), G. Olivari (b), M. De Rosa (c), L. Gamberini (c), M. Pagani (c), A. Addis (d), M. Brunetti (d), A. Campomori (d), A. Carobbi (d), G. Formoso (d), N. Magrini (d), A.M. Marata (d), A. Menna (d)

(a) *Medici di Medicina Generale del Distretto di Vignola*

(b) *Distretto di Vignola - AUSL Modena*

(c) *Dipartimento Farmaceutico AUSL Modena*

(d) *Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena*

La necessità di governare una spesa farmaceutica sempre più crescente impone a livello nazionale e locale la ricerca di strumenti utili a monitorare, valutare ed eventualmente migliorare l'attività prescrittiva dei farmaci. Alla base di questa strategia si pone l'assunzione che una migliore allocazione delle risorse possa fornire il proprio contributo al miglioramento dello stato di salute nella popolazione generale.

In Italia circa il 90% della spesa totale dei farmaci viene erogata a livello territoriale. Tuttavia, questa prescrizione non sembra interamente riconducibile alla medicina generale in quanto i medici ospedalieri e gli specialisti ambulatoriali sembrano avere un ruolo importante nella impostazione delle terapie farmacologiche. Al fine di indagare le caratteristiche e il peso dell'induzione di questi ultimi sulla prescrizione della medicina generale sono state raccolte le prescrizioni in un campione di Medici di Medicina Generale (MMG) del distretto di Vignola della Azienda USL di Modena, partecipanti volontariamente al progetto. La raccolta dati è stata effettuata in un giorno indice su tutti i pazienti visitati durante l'attività ambulatoriale di ogni singolo MMG, incluse le visite a domicilio. Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati relativi a tutti i farmaci prescritti, inclusi quelli non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Per ogni farmaco, indicato con il nome commerciale, sono stati raccolti:

1. il tipo di somministrazione (orale, fiale, supposte, topico);
2. il tipo di prescrizione (nuova prescrizione, trascrizione o cambio terapia);
3. il tipo di terapia (acuta o cronica);
4. il medico che ha prescritto la prima volta il farmaco (MMG, specialista ambulatoriale pubblico, specialista ambulatoriale privato, dimissione ospedaliera, pronto soccorso, dato non ricordabile).

Alla raccolta dati hanno partecipato 20 MMG (con una popolazione assistita pari a 25.828 pazienti), che hanno visitato in totale 729 pazienti, con una media di 36 pazienti per medico (min-max:17-56), di cui 179 (24,6%) non hanno ricevuto alcuna prescrizione (9 pazienti per medico; min-max: 1-19).

## **IL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA TRA ACE-INIBITORI E SARTANI**

A. Annetta (a), S. Galeassi (b)

(a) *Ordine dei farmacisti di Roma*

(b) *Farmacia Interna, Ospedale S. Pertini, Roma*

Com'è noto nel 1999 la Commissione Unica del Farmaco (CUF) ha eliminato la nota 73 che limitava la prescrizione degli antagonisti dei recettori AT1 i cosiddetti "sartani". Questi ultimi rappresentano, tuttora, una componente importante della spesa farmaceutica relativa ai farmaci cardiovascolari. Le seguenti considerazioni cercano di evidenziare una problematica rimasta, a nostro avviso, ancora insoluta. Circa 3 anni fa fu introdotto in terapia il losartan, capostipite dei sartani. Queste molecole, sembravano promettere molto bene: azione antiipertensiva paragonabile a quella indotta dagli ACE-inibitori senza la comparsa della tosse, uno tra i più comuni eventi indesiderati riscontrabili nei pazienti in terapia con captopril e similari. Sulla base di queste considerazioni la CUF introdusse i sartani in classe A limitandone l'uso, con la nota 73, a quei pazienti che avessero sviluppato la tosse nel corso di un trattamento con un Ace-inibitore. Questa decisione ha avuto, ovviamente, anche dei risvolti economici, in quanto i sartani costano mediamente di più rispetto agli ACE-inibitori. Gli studi eseguiti nei mesi successivi, in realtà, dimostrarono com'è noto, che gli effetti indesiderati dei sartani erano molto simili a quelli indotti dagli ACE-inibitori inducendo, quindi, la CUF ad eliminare la nota 73, promuovendo, di conseguenza, gli antagonisti dei recettori AT1 in classe A senza alcuna restrizione.

Gli studi più importanti finora pubblicati (es. Elite II che ha confrontato il captopril con il losartan) non dimostrano una netta superiorità dei sartani nei confronti dei più vetusti ACE-inibitori né per quanto riguarda l'efficacia terapeutica nella ipertensione e nello scompenso (lo studio Val-Heft evidenzia buoni risultati del valsartan in aggiunta ai diuretici, agli ACE-inibitori e ai betabloccanti, ma non in alternativa a tali farmaci) né per quanto riguarda gli eventi avversi.

Ci chiediamo, quindi, se non sia ipotizzabile una misura che limiti la prescrizione di questi farmaci, almeno fino a quando non saranno pubblicati studi che dimostrino la maggiore efficacia e sicurezza dei sartani rispetto a molecole più economiche.

## APPLICAZIONE DEI PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI RELATIVAMENTE ALL'USO DI ANTIBIOTICI E ANTIPERTENSIVI NELLA ASL VITERBO

S. Aquilani (a), M. Conti (b), C. Petti (b), M.T. Vittori (b), S. Paggi (b), L. Grassi (c), G. Marziantonio (d)

(a) *Dipartimento di Prevenzione, Servizio igiene Pubblica, ASL VT*

(b) *Dipartimento Farmaceutico, Area Territoriale, ASL VT*

(c) *Area Territoriale, ASL VT*

(d) *SIO (Sistema Informativo Ospedaliero), ASL VT*

Presso la ASL di Viterbo sono state introdotte delle modalità sperimentali di gestione delle attività relative alla Medicina Generale, che agiscono contestualmente su due livelli: il livello qualitativo, mediante la definizione di percorsi diagnostici di trattamento del paziente, supportati dall'evidenza scientifica, ed il livello quantitativo, attraverso la programmazione ed il governo della spesa. Infatti è noto il ruolo fondamentale rivestito dal Medico di Medicina Generale (MMG) nella situazione sanitaria attuale, in cui ancora non esiste una corretta e chiara individuazione dei bisogni di salute effettivi, mentre purtroppo si hanno numerose evidenze di domande improprie. I Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDT) rappresentano la migliore sequenza temporale e spaziale possibile, sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle risorse professionali e tecnologiche a disposizione su un dato territorio, delle attività da svolgere per gestire la patologia di un paziente o di un gruppo di pazienti. Detti percorsi devono comunque essere definiti con il consenso di tutti gli attori coinvolti nel trattamento della patologia (MMG, medici ASL, specialisti ospedalieri, associazioni di pazienti, ecc.). Il progetto della ASL di Viterbo, che vede infatti coinvolti MMG, Strutture Territoriali ASL Dipartimento Farmaceutico e un Tavolo Garante (Costituito da dirigenti ASL e rappresentanti di Società Scientifiche con il compito di valutazione finale), ha individuato sei protocolli di applicazione dei PDT, nel periodo luglio-agosto 2000. I PDT di interesse della presente trattazione sono relativi a due protocolli: uso degli antibiotici nelle più frequenti infezioni comunitarie del tratto respiratorio; ipertensione arteriosa. Nel protocollo sono stati previsti degli opportuni indicatori che misurano il livello di applicazione dello stesso, permettendo di valutare in modo sintetico le eventuali variazioni prescrittive dei MMG e il consumo di altre risorse (es. ricoveri). Si riportano di seguito gli indicatori dei PDT citati, tenendo presente che il periodo di riferimento, per la valutazione del raggiungimento del risultato, è il secondo semestre 1999.

**Antibiotici:** 1) Ricoveri con Diagnosis Related Group (DRG) 89, 90, 91 (obiettivo: -5%); 2) Rapporto "Cefalosporina III generazione/Cefalosporina II generazione (obiettivo: -30%).

**Ipertensione:** 1) Ricoveri con DRG 134 (obiettivo: -5%); Spesa Farmaceutica per antipertensivi (-10%); Aumento consumo diuretici e betabloccanti (15%).

I risultati sono tuttora in elaborazione tramite la COSISAN.

*Si ringraziano per la collaborazione F. Battistuz, L. Moncesi e U. Catinozzi, specializzandi in Farmacia Ospedaliera.*

## IL SOVRADOSAGGIO DA FARMACI TRA NORMA E PRATICA: PROPOSTA DI UN *FLOW-CHART*

S. Astolfi (a), M. Marozza (b), M. Pizzoli (c), L. Strano Rossi (d)

(a) *Serono Pharma SpA, Roma*

(b) *Organon Italia SpA, Roma*

(c) *Bristol Myers Squibb SpA, Roma*

(d) *Pfizer Italiana SpA, Roma*

**Introduzione.** Il sovradosaggio, vale a dire l'assunzione di un farmaco o di una sostanza chimica in dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate, può essere accidentale o intenzionale; gli eventuali effetti da sovradosaggio possono manifestarsi o meno, in maniera e con intensità diverse anche a seconda della sensibilità di ciascun individuo al prodotto.

Il sovradosaggio, che deve sempre essere considerato individualmente, può riguardare soggetti di ogni età, anche se è più comune tra i bambini e gli adolescenti fino a circa 30 anni: i primi sono più esposti al sovradosaggio accidentale, mentre adolescenti e adulti sono, per ragioni diverse, più esposti al sovradosaggio intenzionale.

Gli eventuali effetti da sovradosaggio, qualora di tipo morboso, possono essere rappresentati da manifestazioni abnormi degli effetti terapeutici noti della sostanza, oppure di quelli indesiderati attesi o, ancora, dalla comparsa di nuovi effetti indesiderati.

Dal punto di vista della farmacovigilanza, il sovradosaggio deve essere tenuto in debita considerazione tutte le volte che, a seguito di assunzione di dosi di sostanza più elevate di quelle raccomandate, il paziente manifesti segni e sintomi legati al sovradosaggio stesso, con una correlazione tra sostanza ed effetto almeno possibile.

**Metodi.** Sono state reperite le normative e le linee guida nazionali ed internazionali e sono state analizzate per valutare quanto previsto per la gestione di casi di sovradosaggio. Sono state inoltre discusse le procedure standard e le policy aziendali per la gestione dei casi di sovradosaggio al fine di definire un processo ottimale dei casi.

**Risultati.** Il Notice to Marketing Authorisation Holder – Pharmacovigilance Guidelines (CPMP/PhvWP/108/99 – punto 3.6 Reporting of overdoses) riporta che i casi di sovradosaggio (accidentale o intenzionale) con conseguente sospetta reazione avversa seria (EU) o seria e inattesa (extra EU) devono essere segnalati alle autorità sanitarie, compresi i casi di sovradosaggio intenzionale finalizzato al suicidio; di contro, i casi di sovradosaggio a seguito dei quali non vengono rilevate reazioni avverse non devono essere riportati alle autorità ma monitorati in maniera continua. Nelle Lineaguida International Conference of Harmonisation ICHE2C Clinical Safety data management – Periodic Safety updates for marketed drugs (CPMP/ICH/288/05 – punto 2.9 Overall safety evaluation) viene indicato che, nella valutazione globale della sicurezza di un prodotto deve essere fatto riferimento anche ad eventuali casi di sovradosaggio accidentale o intenzionale ed al relativo trattamento.

## **UN INTERVENTO DI INFORMAZIONE SCIENTIFICA DA PARTE DEI FARMACISTI OSPEDALIERI: USO APPROPRIATO DEL GABESATO MESILATO**

R. Banfi, G. Borselli, S. Cappelletti, L. Mari, M. Aiazzi  
*Farmacia - Nuovo Ospedale del Mugello- ASL 10, Firenze*

L'analisi di consumo del farmaco gabesato mesilato (Foy®) nell'ASL 10 di Firenze ha evidenziato che i dosaggi e le indicazioni utilizzate generalmente non sono conformi a quelle registrate dal Ministero della Salute e raccomandate dalla Commissione Terapeutica Aziendale. Si deduce quindi che l'utilizzo di questo farmaco non sia basato sull'evidenza clinica derivante da studi clinici randomizzati e controllati.

È stata quindi preparata dalla farmacia interna dell'Ospedale del Mugello una scheda di valutazione dell'efficacia del gabesato mesilato in base ai dati della letteratura internazionale e nel rispetto della Evidence Based Medicine (EBM). A questo scopo abbiamo consultato diverse banche dati (Medline, Iowa, Embase, Cochrane Library) al fine di cercare studi clinici randomizzati controllati che potessero evidenziare l'efficacia clinica ed i dosaggi del gabesato mesilato. Gli studi trovati non sono numerosi e risalgono agli anni '90. Nessuno di questi studi riesce a dimostrare l'efficacia del farmaco e quindi l'utilizzo improprio può essere visto come un indicatore di medicina basata sulla pratica e sulla informazione di parte piuttosto che sull'evidenza.

L'Ospedale del Mugello ha 120 posti letto e serve un'area di 60.000 abitanti. Nel 1999 sono state consumate 1.019 fl di Foy® per un valore di Lit 22.282.600. Nell'ottica di fornire un'informazione pubblica indipendente, cioè del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), i farmacisti hanno fissato dei colloqui con i medici di reparto durante i quali hanno presentato la scheda di valutazione del gabesato mesilato. Nel I trimestre del 2001 è stata contattata la Direzione Sanitaria e circa 20 medici appartenenti ai reparti di chirurgia, rianimazione e medicina.

A seguito di questa iniziativa abbiamo notato che nel II trimestre dell'anno non è pervenuta in farmacia alcuna richiesta di Foy®. Resta da valutare se il mancato utilizzo del farmaco sia effettivamente il risultato del lavoro svolto dalla farmacia o se in concomitanza vi sia stata anche una riduzione dei casi di pancreatite acuta in ospedale. Il progetto futuro prevede infatti di effettuare un controllo delle schede di dimissione del periodo considerato per poter così confermare la nostra ipotesi.

## QUALIFICAZIONE DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA: UN PROGETTO DEL SERVIZIO FARMACEUTICO TERRITORIALE (SFT) CONDIVISO CON LA MEDICINA GENERALE

O. Basadonna (a), M. Osti (a), A. Pedrini (a), A. Dalla Via (b), G. Galeota (b), G. Lobascio (b), E. Massa (b), G. Ometto (b), A. Picci (b), M. Scalabrin (b), G. Simioni (b)  
(a) *Farmacista, Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda ULSS 15 del Veneto*  
(b) *Medico di Medicina Generale*

**Introduzione.** In un contesto aziendale in cui la spesa farmaceutica territoriale risulta contenuta rispetto al dato nazionale e regionale, sono stati considerati interventi atti a produrre miglioramenti di tipo qualitativo.

Qualificare la prescrizione farmaceutica secondo i principi di efficacia e appropriatezza. Sviluppare una cultura dell'uso del farmaco come strumento di salute. Verificare se il processo di analisi dei dati e la formazione producono anche una riduzione della spesa farmaceutica globale.

**Metodi.** Un Comitato Tecnico Ristretto (CTR) composto da due MMG per distretto, due MMG coordinatori e i farmacisti del Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) ha individuato le tematiche oggetto del successivo approfondimento.

I criteri di scelta dei problemi sono stati: sintomi/problemi di elevata frequenza e rilevanza clinica, con notevole impegno di risorse economiche (farmaceutiche, diagnostiche, specialistiche); disponibilità di dati epidemiologici e reperibilità di indicatori aziendali di processo e di esito; modificabilità dei percorsi di soluzione del problema; interfaccia con la medicina di 2° livello; ricadute sanitarie positive sulla popolazione.

Decise le patologie-trigger i MMG aderenti al progetto, riuniti in Gruppi Territoriali Omogenei coordinati da un MMG animatore di formazione e da un farmacista del SFT, hanno analizzato e condiviso percorsi diagnostico-terapeutici appropriati dopo un confronto tra comportamenti professionali locali e quanto riportato in letteratura.

**Risultati.** I problemi selezionati dal CTR sono stati: ipertensione, malattia bronco-ostruttiva, infezioni delle vie respiratorie, patologie del tratto gastroenterico superiore.

Il 46% dei MMG dell'Azienda ULSS ha aderito a tale progetto rendendosi disponibile a partecipare ad uno o più in Gruppi Territoriali Omogenei. I lavori, completati in 3 mesi, hanno portato alla stesura di raccomandazioni condivise orientate anche a migliorare il rapporto medico-paziente e MMG-specialista, individuando anche messaggi di educazione alla salute da trasmettere agli assistiti. Tali percorsi sono stati pubblicizzati, valutati e condivisi in un primo momento con tutti i MMG aderenti al progetto. Le "linee guida locali", elaborate definitivamente dopo alcuni incontri con i medici dei presidi ospedalieri dell'Azienda ULSS, saranno adottate dai MMG e dagli specialisti anche per la gestione dei pazienti ambulatoriali e per le indicazioni di dimissione dopo ricovero ospedaliero.

**Conclusioni.** Tale progetto ha permesso di avviare un confronto positivo tra medicina di primo e di secondo livello sia rispetto ai percorsi assistenziali che alle fonti documentative da consultare.

## **ASSUNZIONE DI FANS IN GRAVIDANZA: 5 ANNI DI OSSERVAZIONE PRESSO IL CONSULTORIO GENETICO DI TRENTO (1996-2000)**

S. Belli (a), E. Fonzi (b), M. Brugnara (a), G. Dusi (b), F. Soli (a), B. Rambaldi (b)

(a) *Consultorio Genetico, Trento*

(b) *Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale S. Chiara, Trento*

I Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono tra quelli che vengono prescritti più frequentemente dal medico (Bonati M, *Eur J Clin Pharmacol*, 1990). Non è inoltre da sottovalutare l'entità della autoprescrizione, spesso per sintomi banali, ma molto diffusi. Spesso tali farmaci vengono assunti anche da donne nel primo trimestre di gravidanza.

Da un grosso lavoro, pubblicato all'inizio del 2001 (Nielsen GL, *BMJ*, 2001) emerge che l'assunzione di FANS in gravidanza non causa un aumentato rischio di malformazione congenita, rispetto all'atteso, ma piuttosto un aumentato rischio di aborto spontaneo.

Alla luce di tale informazione ci è sembrato interessante valutare l'esito delle gravidanze sottoposte a Consulenza Genetica Teratologica per assunzione di FANS, presso il nostro Servizio.

Negli anni 1996-2000 sono state eseguite 756 consulenze teratologiche, 99 (13%) erano quelle per assunzione acuta (93) o cronica (6) di FANS. La quasi totalità delle richieste (91) è pervenuta a gravidanza in corso, tra queste sono comprese anche le 6 donne che assumevano il FANS per una sintomatologia cronica. Solo 8 pazienti non erano in gravidanza al momento della richiesta.

Le pazienti sono state inviate a consulenza dal ginecologo in 69 casi, dal medico di base in 18 casi, 12 pazienti si sono presentate di propria iniziativa.

In 82 casi su 91, siamo riusciti ad ottenere il follow-up delle gravidanze in corso al momento della richiesta di consulenza.

In 8 casi (8,7%) la donna si è sottoposta ad Interruzione Volontaria di Gravidanza, delle restanti 74 gravidanze 7 (9,4%) sono esitate in aborto spontaneo, 6 (8%) in parto prematuro, due bambini presentavano piccole anomalie: in un caso si trattava di una displasia della clavicola, mentre un altro bambino aveva un criptorchidismo. Nei restanti 59 casi (80%) la gravidanza è esitata in un neonato sano, senza malformazioni.

Data l'esiguità della casistica ci permettiamo unicamente alcune considerazioni molto generali.

La assunzione di FANS rappresenta il 13% di tutte le nostre consulenze teratologiche. Ciò conferma il dato che si tratta di farmaci di largo consumo.

Nei casi in cui una paziente deve assumere un farmaco in maniera cronica, sarebbe opportuno che si rivolgesse ai Servizi di Teratologia prima del concepimento.

Anche i nostri dati sembrano confermare la assenza di teratogenicità dei FANS.

Al contrario, non sembrano evidenziare la attività abortigena di questa categoria di farmaci.

## **CLOZAPINA E BENZODIAZEPINE: UN'INTERAZIONE TRASCURATA**

R. Bertini Malgarini, G. Pimpinella

*Ufficio di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia – Ministero della Salute, Roma*

L'Ufficio di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia del Ministero della Salute ha condotto una revisione del profilo di sicurezza dell'antipsicotico atipico clozapina. Sono state considerate le reazioni avverse gravi (Adverse Drug Reaction, ADR) segnalate spontaneamente al Ministero, a partire dall'inizio della commercializzazione del farmaco in Italia nel 1995, fino al giugno 2000. Sono pervenute cinquantasette ADR gravi in cui la clozapina era il farmaco ritenuto sospetto. Ventinove di queste ADR si sono verificate in pazienti che assumevano insieme alla clozapina farmaci per cui è documentata la possibilità di interazione con essa. Sette ADR gravi coinvolgevano l'apparato cardiovascolare. In sei di tali ADR cardiovascolari vi era la contemporanea somministrazione di una o più benzodiazepine. Va sottolineato che nessun evento cardiovascolare grave è stato segnalato per la clozapina da sola o somministrata con farmaci per i quali non è documentata la possibilità di interazione.

I sei casi di ADR cardiovascolari comprendevano un infarto del miocardio, due casi di morte improvvisa, due di scompenso cardiaco e uno di ipotensione.

In queste segnalazioni, le benzodiazepine sono state considerate dai segnalatori come farmaci concomitanti in cinque casi su sei e, quindi, non riconosciute come possibile concausa delle ADR. In nessuno di tutti e sei i casi sono stati indicati fattori predisponenti.

In letteratura è riportato che le benzodiazepine possono indurre ipotensione, principalmente inibendo il rilascio della noradrenalina e quest'effetto può essere additivo alle proprietà alfa-1 adrenergiche della clozapina, con conseguente sommatoria degli effetti ipotensivi. Ciò può peggiorare la cardiotoxicità della clozapina o precipitare patologie cardiovascolari sottostanti.

Queste osservazioni confermano che l'associazione di clozapina e benzodiazepine dovrebbe essere effettuata con estrema cautela. Inoltre, il fatto che soltanto uno dei segnalatori abbia indicato le benzodiazepine come farmaci ritenuti sospetti suggerisce che, nel trattamento dei pazienti psicotici, dovrebbe essere prestata maggiore attenzione ad interazioni potenzialmente pericolose.

## APPROPRIATEZZA D'USO DEI COXIB IN ITALIA

C. Bianchi (a), G. Traversa (a), F. Pisetzky (a), M. A. Rossi (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Regione dell'Umbria, Direzione Regionale Sanità e Servizi Sociali*

**Introduzione.** Da poco più di un anno sono in commercio in Italia due nuovi FANS, Celecoxib e Rofecoxib (di seguito, COXIB). Le sperimentazioni, nelle quali queste sostanze sono state confrontate con i FANS tradizionali utilizzati ad alti dosaggi e per periodi prolungati (6 mesi – 1 anno), hanno mostrato una minore gastrolesività dei COXIB.

Descrivere il profilo d'uso dei COXIB nei primi 12 mesi di prescrivibilità in una regione italiana (Umbria); confrontare la prescrizione di COXIB e FANS tradizionali per quanto riguarda l'uso concomitante di gastroprotettivi, la durata d'uso, e la sostituzione fra sostanze.

**Metodi.** Dalle prescrizioni di farmaci SSN dell'Umbria (circa 833.000 abitanti), sono state selezionate quelle di FANS e di gastroprotettivi nel periodo gennaio 2000 – giugno 2001, e sono stati individuati gli utilizzatori “incidenti” (prima prescrizione di FANS nel periodo luglio 2000 giugno 2001). La prescrizione di gastroprotettivi è stata caratterizzata come “concomitante” (stessa giornata della prescrizione di FANS), oppure effettuata durante il periodo corrente (durata della prescrizione di FANS + 14 giorni). Età, sesso e storia prescrittiva precedente di gastroprotettivi sono stati considerati come potenziali confondenti.

**Risultati.** Nel primo semestre del 2001 la spesa per FANS in Italia è stata circa il 5% della spesa farmaceutica totale. I COXIB hanno rappresentato il 39% della spesa per FANS in Italia e il 46% in Umbria. Nel complesso, nei 12 mesi dello studio, in Umbria circa 42.000 persone hanno ricevuto prescrizioni di COXIB e 187.377 di FANS tradizionali (rispettivamente, 50 e 225 per 1000 abitanti). Gli utilizzatori incidenti di COXIB risultano più anziani degli utilizzatori di FANS tradizionali (età mediana: 68 vs 64 anni); il rapporto uomini/donne è di 0,5 (vs 0,7 per i FANS tradizionali). La prescrizione concomitante di gastroprotettivi è simile nei due gruppi (5,8% COXIB vs 5,0% per i FANS tradizionali). Circa il 10% degli utilizzatori riceve una nuova prescrizione di FANS nel periodo corrente: il tipo di FANS prescritto in precedenza viene confermato nel 90% degli utilizzatori di FANS tradizionali contro solo il 50% degli utilizzatori di COXIB.

**Conclusioni.** Il largo uso dei COXIB si sovrappone a quello dei FANS tradizionali: non ha condotto a una riduzione nella prescrizione di gastroprotettivi, ha riguardato preferenzialmente l'uso acuto, e nei casi nei quali c'è una nuova prescrizione vi è spesso un ritorno a un FANS tradizionale.

## **EMORRAGIA GASTRO-INTESTINALE DA FANS, ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI E CALCIO- ANTAGONISTI: STUDIO CASO-CONTROLLO MULTICENTRICO**

S. Bisi, A. Conforti, U. Moretti, B. Rapanà, G.P. Velo, R. Leone  
*Servizio di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona*

L'emorragia gastrointestinale superiore è una delle più gravi reazioni avverse causata da alcune classi di farmaci. L'obiettivo di questo studio caso-controllo prospettico è quello di determinare il rischio di emorragia gastrointestinale superiore associato all'uso di differenti FANS, antiaggreganti piastrinici e bloccanti i canali del calcio. Lo studio, diretto dall'Istituto di Farmacologia dell'Università Autonoma di Barcellona (Spagna), viene condotto contestualmente in Italia e Spagna. I centri italiani che partecipano alla ricerca sono gli ospedali di Verona (Borgo Trento e Borgo Roma), Legnago, Villafranca, Bussolengo, Treviso, Vicenza e Bolzano con il coordinamento del Servizio di Farmacologia Medica dell'Università di Verona. Per stimare un valore di Odds Ratio di 3, per una prevalenza d'uso di un farmaco come minimo dello 0,2% e con tre controlli per caso, è stato calcolato che saranno necessari complessivamente 2.658 casi.

I casi reclutati sono tutti i pazienti, di età >18 anni, ospedalizzati per sintomi di emorragia gastrointestinale superiore (melena, ematemesi, vomito caffeeano, ematochezia) con diagnosi endoscopica o chirurgica (entro le 48 ore dal ricovero) di ulcera gastrica, duodenale, gastrite o duodenite erosiva.

Ad ogni caso vengono associati tre controlli, accoppiati per età ( $\pm 5$  anni), sesso e data del ricovero ( $\pm 2$  mesi), reclutati nel medesimo ospedale, ricoverati per una delle seguenti patologie: pneumotorace, gastroenterite acuta, frattura femore (solo diafisi), traumi o fratture varie, adenomi alla prostata, ernie inguinali o ombelicali, interventi per cataratta, altre chirurgie elettive.

Lo studio è iniziato nel novembre 1999 e ha una durata prevista di tre anni. Dopo un anno l'incidenza dell'emorragia gastrointestinale superiore nella popolazione di riferimento è di 316 casi per milione di abitanti, valore confrontabile con il dato spagnolo (352). Finora sono stati intervistati 472 casi e 972 controlli. I casi esclusi sono stati 1066. I casi incidenti, cioè i casi includibili ma non intervistati, sono stati 210. L'emorragia gastrointestinale superiore è stata più frequente nei maschi (69%) rispetto alle femmine (31%). L'età dei maschi è risultata significativamente inferiore rispetto a quella delle femmine (63,4 vs 73,1).

Da una prima analisi dei dati preliminari emergono differenze nell'uso delle diverse classi di farmaci tra i casi ed i controlli.

## **IL RICONOSCIMENTO DELLE REAZIONI AVVERSE MEDIANTE SISTEMI AUTOMATICI: L'ESPERIENZA DEL SISTEMA ARCO**

B. Caffari

*Laboratorio Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Non esiste farmaco totalmente sicuro, si tratta sempre di valutare il profilo beneficio/rischio di una molecola e prestare quindi attenzione agli effetti indesiderati che può produrre sugli assuntori della stessa. Quella delle reazioni avverse ai farmaci è una conoscenza in costante divenire, strettamente legata alle segnalazioni che arrivano dalla periferia. È quindi fondamentale che queste microinformazioni atomiche si raccolgano in un insieme che diventa così la *conoscenza* sulla sicurezza dei farmaci.

Perché questo avvenga ci sono numerosi passaggi intermedi che complicano il cammino dell'informazione (specialmente negli studi d'efficacia piuttosto che nella pratica ambulatoriale), e gli errori che questi passaggi generano vanno dalla mancata comprensione della grafia del medico che effettua la segnalazione, agli errori di digitazioni dell'evento, dalla compilazione criptica della scheda (magari mediante il ricorso a sigle ed abbreviazioni), all'errore nella codifica dell'evento. Non riconoscere come uguali delle reazioni comporta una sottostima del rischio legato ad una certa molecola, con conseguente possibilità di sottovalutare dei segnali di pericolo per la comunità.

Utilizzando sistemi automatici, l'attribuzione di un codice riconosciuto a livello internazionale risolve il problema di segnalazioni di uno stesso tipo di evento fatte in termini diversi. Certo rimane sempre la possibilità dell'errore nella codifica, ma i vantaggi sono notevoli, anche perché ci si può confrontare con la realtà del mondo.

Se l'automazione comporta una riduzione dell'attività di codifica da parte dell'uomo (per esempio, il sistema ARCO codifica attualmente il 60% degli eventi avversi dello studio IMPROVE), dal lato opposto può introdurre dei fattori d'errore ulteriori (misclassificazione). L'utilizzo di una estesa descrizione dell'evento migliora la comprensione per l'operatore, ma accresce grandemente le difficoltà per il riconoscimento da parte di sistemi informatici; dall'altro lato l'informazione che può essere frammentaria per l'operatore permette facilmente il riconoscimento delle reazioni avverse, con alta probabilità di collegare segnalazioni diverse e generare allerta.

Il contributo umano, in termini di controllo ed esperienza nella codifica, rimangono fondamentali, in attesa che i sistemi di codifica automatica, come ARCO, migliorino la qualità nel riconoscimento del linguaggio umano e raggiungano percentuali di accuratezza superiori a quelle attuali.

## REAZIONI AVVERSE A FARMACI. ESPERIENZA DERMATOLOGICA

G. Calabrò (a), F. Bartiromo (a), N. Balato (a), G. Lembo (a), M. Naviglia (b), F. Ayala (a)  
(a) *Clinica Dermatologica, Università "Federico II", Napoli*  
(b) *Servizio Informatico Amministrativo, Università "Federico II", Napoli*

La farmacovigilanza, insieme a studi pre e post-marketing ed alla letteratura scientifica, svolge un ruolo di primaria importanza nella segnalazione spontanea delle reazioni avverse a farmaci (ADR).

Il Ministero della Salute, al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari e i farmacisti alla segnalazione di ADR, ha emanato Decreti Legislativi e Circolari Ministeriali.<sup>1,2</sup>

Scopo dello studio è stato effettuare un'indagine statistica e farmaco-epidemiologica, nel periodo compreso tra gennaio 1998 e settembre 2001.

Sono stati analizzati i dati relativi a pazienti degenti presso la Clinica Dermatologica e sottoposti a test di tolleranza per precedenti reazioni avverse.

Attraverso un software applicativo sono stati valutati i farmaci responsabili, la frequenza delle ADR in relazione al sesso ed alle corrispondenti fasce di età colpite, nonché la tipologia delle stesse, con particolare attenzione alle manifestazioni cutanee più frequenti.

Su 504 pazienti osservati è risultato maggiormente colpito il sesso femminile (65%).

La suddivisione in 3 fasce di età ha evidenziato la seguente distribuzione di frequenze: il 30,5% dei pazienti colpiti appartiene alla fascia di età 0-20, il 36,5% a quella tra 21-40 ed il 33% a quella >40.

I farmaci più frequentemente implicati sono risultati: antibatterici beta-lattamici (30%) antinfiammatori ed antireumatici non steroidei (25%), analgesici ed antipiretici (19% circa).

Le reazioni avverse osservate sono state prevalentemente a carico della cute: manifestazioni di orticaria-angioedema (39,6%) e reazioni esantematiche (24%).

Il numero delle reazioni osservate ha subito un incremento significativo nel corso degli anni 1998-2000.

Tali risultati sono confrontati con i dati della letteratura.

---

<sup>1</sup> DL.vo n. 44/1997 concernente l'“Attuazione della direttiva n. 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65 CEE, 75/318 CEE e 75/319 CEE relative ai medicinali”.

<sup>2</sup> Circolare esplicativa n. 12 del 24 settembre 1997 (GU n. 244 del 18.10.1997).

# VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI: ESPERIENZE NELLA REGIONE SARDEGNA (ANNI 1998-1999-2000)

A. Cannas, A. L. Loriga  
*Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari*

**Introduzione.** Il decreto legislativo n. 44 del 18/02/1997 ha ridefinito le regole in materia di farmacovigilanza. Queste prevedono un sistema di invio-raccolta-valutazione delle segnalazioni di ADR che coinvolge Ministero della Salute, medici, farmacisti ed industrie farmaceutiche. È stata fatta un'indagine conoscitiva sullo stato dell'arte della segnalazione di reazioni avverse da farmaci in Sardegna nel triennio 1998-2000.

Con questa indagine si è voluto valutare: incidenza segnalazioni di ADR nelle varie ASL e Aziende Ospedaliere della Regione Sardegna; farmaci o classi che sono stati causa di reazione avversa (tipologia delle manifestazioni: prevista o no); incidenza secondo la classificazione Anatomical Therapeutical Classification (ATC) delle ADR; incidenza segnalazioni serie; completezza nella compilazione della scheda (anni 1999-2000); incidenza segnalazioni fatte da medici di base, medici ospedalieri e farmacisti (anni 1999-2000).

**Metodi.** Sono state esaminate le segnalazioni di ADR pervenute da tutta la Sardegna nel periodo compreso tra 01/01/1998 e 31/12/2000. Sono stati valutati: il numero di segnalazioni pervenute in tutta la Regione nei tre anni in esame; il numero e il tipo di medici segnalatori; la gravità delle ADR e i farmaci oggetto di segnalazione. I farmaci sono stati classificati secondo ATC.

**Risultati.** Nel periodo di tempo considerato sono state raccolte 584 schede di segnalazione su Scheda Ministeriale. La maggior parte delle segnalazioni proviene da medici di base ed ospedalieri. Per le segnalazioni relative agli anni 1999-2000 è stata fatta un'analisi più approfondita, sono state riportate 2 reazioni non gravi, 10 hanno messo in pericolo di vita il paziente, 68 hanno richiesto o prolungato l'ospedalizzazione, 4 hanno provocato invalidità grave o permanente ed 1 invalidità lieve. Si sono avuti anche 2 casi di morte (1 legato a farmaco in sperimentazione ed 1 a Sindrome di Lyell). Oltre agli I-ACE (198 segnalazioni) particolarmente rilevante è stata la segnalazione di ADR da antibiotici (79) e FANS (76)

**Conclusioni.** Dopo aver valutato prevedibilità e gravità delle ADR le segnalazioni realmente utili sono state poche. Tra i farmaci oggetto di più segnalazioni vi sono molecole di non recente introduzione, I-ACE, FANS; per contro le ADR relative a farmaci di recente immissione (meno di 3 anni) sono poco segnalate. Poiché tra il 1998, il 1999 e il 2000 si è avuto un calo nel n° di segnalazioni, sarebbe importante poter programmare iniziative di sensibilizzazione alla segnalazione di ADR in modo da ridurre il fenomeno di "under-reporting" fortemente radicato nella realtà locale.

## EDUCAZIONE AI FARMACI NELLE SCUOLE ELEMENTARI E MEDIE INFERIORI. INTERVENTO UTILE O SCONTATO?

A. Carpeggiani  
*Farmacie Comunali di Verona*

**Introduzione.** Scopo dello studio compiuto è di verificare l'utilità e l'efficacia degli incontri formativi sulla "Educazione al Farmaco", rivolti agli studenti delle scuole medie inferiori e dell'ultimo anno delle elementari, organizzati in forma di visita ad una farmacia comunale ed al suo laboratorio oppure di lezione presso le scuole interessate.

Scopo dell'attività didattica svolta è di insegnare ai ragazzi: chi è il farmacista, cos'è un farmaco, come si può averlo, come conservarlo, quando scade, come eliminare i farmaci scaduti, cos'è il foglietto illustrativo, dove e come trovare le informazioni per utilizzare correttamente il farmaco. Nel corso degli incontri sono inoltre illustrate le principali categorie di disinfettanti ed affrontati argomenti quali i detergenti e loro pH.

**Metodi.** Analisi e confronto dei risultati ottenuti nella compilazione del test denominato "Totofarmacia" distribuito a due gruppi di studenti d'età e classi omogenee nel primo semestre 2000:

- al termine degli incontri, agli studenti coinvolti nell'attività formativa;
- direttamente agli studenti non coinvolti, per il tramite dei loro docenti.

Il numero totale di alunni coinvolti, d'età tra i 10 ed i 13 anni, è stato di 666. Di questi, 338 coinvolti in attività (gruppo 1) e 328 solamente sottoposti al test (gruppo 2).

L'arruolamento del gruppo 1 è avvenuto in conseguenza della richiesta dei rispettivi insegnanti di partecipare agli incontri formativi di "Educazione al Farmaco", condotti da un farmacista delle Farmacie Comunali di Verona. L'arruolamento del gruppo 2 è stato possibile grazie al contributo delle insegnanti delle classi del gruppo 1.

Allo scopo di garantire continuità nell'esposizione degli argomenti e nelle metodologie usate, la farmacista che ha seguito sia le visite alle farmacie sia gli incontri presso le scuole è sempre stata l'autrice della ricerca.

Dall'analisi delle risposte fornite emerge una rilevante differenza tra i due gruppi. Particolarmente interessante e curioso è il confronto dei risultati ottenuti risposta per risposta, poiché, su alcuni argomenti, emergono marcate differenze.

**Risultati.** Complessivamente l'analisi dimostra l'utilità d'interventi di questo tipo, il cui scopo è di far conoscere meglio i farmaci ed il loro uso corretto e responsabile, nell'interesse dei cittadini di domani e della collettività.

## **NOTE CUF E REGISTRI ASL: STRUMENTI DI RAZIONALIZZAZIONE E MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI A CARICO DEL SSN**

A.M. Chetry (a), M. L. Conti (b), L. Di Lullo (c)

(a) *Unità Operativa Farmaceutica Territoriale, ASL 2 "Pentria", Isernia*

(b) *Dipartimento di Prevenzione, ASL 2 "Pentria", Isernia*

(c) *Unità Operativa Oncologia, ASL 2 "Pentria", Isernia*

Il Ministero della Salute, con Provvedimento CUF 30.12.1993 ha riclassificato i medicinali a carico del SSN introducendo le "note", cioè delle linee guida per la prescrizione di alcuni farmaci e l'obbligo per alcuni di loro di attivazione del Registro ASL.

Le schede registro ASL nella ASL 2 "Pentria" sono passate da 154 nel 1994 a 847 nell'anno 2000. Gli assistiti interessati all'utilizzo di farmaci con nota registro ASL sono stati 441 nel 1998, 558 nel 1999, 644 nel 2000 con un aumento registrato prevalentemente per la nota n. 9 relativa alla ticlopidina (n. 16 assistiti trattati nell'anno 94, n. 61 assistiti nel 1998, n. 128 assistiti nel 1999, n. 189 assistiti nell'anno 2000), in gran parte determinato dall'ampliamento delle patologie individuate dalla CUF per la prescrizione di ticlopidina a seguito del Provvedimento 07.08.1998 – GU 239 del 13.10.1998. La patologia più frequentemente riscontrata è stata quella relativa al punto 2 – interferenza da ASA con la ciclo-ossigenasi 41 pazienti (32,1%) nel 1999, 74 pazienti (38,7%) nel 2000. Il farmaco inoltre è stato in prevalenza usato nella fascia di età > 70 anni: 58 pazienti pari al 45,6% nel 1999, 102 pazienti pari al 54% nel 2000.

Abbastanza costante è stato il numero di pazienti che hanno usufruito di prescrizioni di farmaci soggetti alla nota 51: 127 nel 1998, 136 nel 1999, 137 nel 2000, in massima parte rappresentati da pazienti con carcinoma della prostata: 102 pazienti (75,0%) nel 1999, 101 pazienti nel 2000 (73,8%), con una notevole percentuale di soggetti di età > 70 anni (70 pazienti nel 1999 pari al 68,7% e 90 pazienti nel 2000 pari a 89,2%) e di ultraottantenni (28 pazienti nel 1999 pari a 27,5% e 33 pazienti nel 2000 pari a 32,4%).

Per ciò che attiene alla nota 30 sono stati registrati 46 assistiti nel 1999 e 57 nel 2000. Come negli anni precedenti la patologia più frequente è stata rappresentata dal cancro della mammella (rispettivamente 33% nel 1999 e 31% nel 2000).

A partire dal 1999, si è registrata inoltre una contrazione del numero di pazienti con epatite cronica che hanno usufruito delle prescrizioni di interferone alfa 2a-2b ricombinante di cui alla nota 32, con un lieve spostamento verso la prescrizione di interferone alfa-n. 1 (nota 52) e interferone alfa naturale (nota 61).

In conclusione si ritiene che i registri ASL abbiano costituito un mezzo importante, nel periodo dal 1994 al 2000, per monitorare e controllare la prescrizione di farmaci e abbiano fornito l'opportunità e l'occasione alla Commissione di controllo e alla Farmaceutica Territoriale di colloquiare e di indirizzare i medici prescrittori al rispetto delle note CUF: la drastica riduzione del numero delle note con Registro ASL ha, dunque, eliminato tale opportunità ed ha contribuito, a nostro parere, a far lievitare la spesa farmaceutica convenzionata.

## **OSPEDALE E TERRITORIO A CONFRONTO: PRESCRIZIONE E SPESA DELL'EPOETINA NELLA AZIENDA SANITARIA RM/F**

M. Conti (b), A. De Dominicis (a), M.C. De Matthaëis (a), R.M. Lobello (a)

(a) *Dipartimento Farmaceutico, ASL RM/F*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Perugia*

**Introduzione.** Le molteplici indicazioni terapeutiche e l'elevato costo dell'epoetina richiedono un costante monitoraggio delle prescrizioni e dei consumi. L'uso dell'epoetina nell'anemia grave, nel pretrattamento nei programmi di predonazione autologa e il continuo incremento delle prescrizioni per indicazioni diverse da quelle terapeutiche ha infatti un notevole impatto sulle condizioni di vita dell'individuo e sull'economia sociale.

Lo scopo principale della presente indagine è quello di analizzare i differenti consumi dell'eritropoietina alfa e beta in ospedale e sul territorio.

**Metodi.** Lo studio si è svolto nel territorio e negli ospedali della ASL RM/F (popolazione residente 244, 997). Sono stati analizzati:

- i consumi dell'eritropoietina alfa e beta nei reparti di degenza degli ospedali dell'Azienda RM/F;
- i dati relativi alle ricette dell'eritropoietina alfa e beta (nota CUF 12) spedite nell'anno 2000 dalle farmacie aperte al pubblico con analisi dell'incidenza delle varie patologie e della relativa spesa;
- erogazione ai reparti di Nefrologia e Dialisi ed erogazione diretta ai Centri autorizzati di emodialisi;
- i dati relativi alla distribuzione diretta dell'eritropoietina alfa e beta ai sensi della Legge 648/1996 per le sindromi mielodisplastiche e emoglobinuria parossistica notturna.

**Conclusioni.** I consumi dell'epoetina nell'anno 2000 in ambito ospedaliero hanno registrato un aumento. L'analisi evidenzia un maggiore incremento dei consumi in ambito territoriale sia relativi alla nota n. 12 sia alla Legge 648/1996.

## LA PRESCRIZIONE DI FANS COX-2 SELETTIVI NELLA ASL 11 DI VERCELLI

R. Corgnati, L. Clemente, E. Broglio  
*Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL 11 Vercelli*

**Introduzione.** Nuove evidenze hanno illustrato ed ipotizzato un diverso ruolo per due isoforme diverse della ciclossigenasi (COX): la COX-1 costituirebbe l'enzima responsabile della sintesi di PG coinvolte nel mantenimento dell'integrità della parete gastrointestinale; alla COX-2 competerebbe la sintesi di PG responsabili del quadro infiammatorio. La disponibilità di inibitori specifici della COX-2 (COXIB) ha fornito la possibilità di un'elevata attività antiflogistica/analgesica evitandone la gastrotossicità, che caratterizza tutti i FANS tradizionali. L'obiettivo dello studio è descrivere le modalità di prescrizione dei COXIB nella popolazione dell'ASL 11 di Vercelli, dopo la loro introduzione in fascia A del SSN (nota 66) ed analizzare verso quale FANS tradizionale è, eventualmente, avvenuta la sostituzione terapeutica.

**Metodi.** È un'indagine retrospettiva condotta utilizzando le banche dati informatizzate delle prescrizioni farmaceutiche e degli assistiti residenti. Popolazione di riferimento è quella residente nel territorio ASL al 31/12/2000 (179.200 abitanti). Il caso è rappresentato da ciascun assistito con almeno una prescrizione di COXIB nel periodo considerato. L'osservazione va da luglio 2000 a febbraio 2001. Indicatori usati: prevalenza d'uso ed esposizione (Dose Definita Die/1000 abitanti/die). Per l'analisi dell'eventuale sostituzione terapeutica è stato scelto il bimestre precedente la prima prescrizione di COXIB.

**Risultati.** Prevalenza d'uso ed esposizione ai COXIB sono aumentate. Forte aumento si è verificato nel secondo bimestre con l'inserimento in SSN del celecoxib vs il solo rofecoxib (prevalenza +246%, esposizione +249%). L'incidenza è stata rispettivamente nei quattro bimestri: 5,86‰, 12,62‰, 9,94‰ e 9,98‰. Nell'ultimo bimestre considerato: la prevalenza è stata del 15,64‰, l'esposizione di 9,45, l'età media dei pazienti trattati 66,14±14,47 DS, la mediana 68,47 anni, le donne sono state il 69,20% e gli uomini il 30,80%. In tutto il periodo considerato si sono verificati 1530 cambi di terapia nei confronti dei seguenti farmaci: derivati acido acetico 32,29%, altri FANS 29,61%, oxicam derivati 19,93%, derivati acido propionico 17,97%, preparati a base di oro 0,20%. I principi attivi più sostituiti sono stati: nimesulide 26,80% e diclofenac 20,52%.

**Conclusioni.** Si è verificato un elevato ricorso alla prescrizione di COXIB, che hanno raggiunto il 29,1% della prescrizione (DDD) ed il 58% della spesa rispetto al totale dei FANS prescritti. Alla fine del periodo considerato, i COXIB sono risultati il sottogruppo chimico/farmaceutico tossicologico, all'interno dei FANS, più prescritto. Si sta valutando se si è verificata una riduzione della prescrizione concomitante di farmaci per la prevenzione delle lesioni gastrointestinali.

## INFORMAZIONE SUL FARMACO E MODIFICA DI STAMPATI: IL CASO CISAPRIDE CHE COSA È SUCCESSO A VERCELLI

R. Corgnati, L. Clemente, E. Broglio  
*Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL 11 Vercelli*

**Introduzione.** La cisapride è un agente procinetico il cui uso clinico più importante è il trattamento dei sintomi e la terapia di mantenimento del reflusso gastroesofageo, compresa l'esofagite; tale indicazione riguarda anche i bambini non rispondenti a terapia posturale e dietetica. Durante la terapia con cisapride possono presentarsi gravi aritmie cardiache, in alcuni casi ad esito fatale. Il rischio della ADR aumenta nei pazienti che assumono farmaci che inibiscono l'enzima citocromo P4503A4. In USA, dopo un primo "safety alert" del giugno 1998, il farmaco è stato ritirato dal commercio nel luglio 2000. In Italia, nel dicembre 1999 sono stati modificati gli stampati delle specialità medicinali introducendo la controindicazione all'uso concomitante di CYP3A4-inibitori; successivamente sono state ridotte le indicazioni e limitata la prescrizione ai centri ospedalieri. Si è analizzato gli effetti di tali provvedimenti sulla prescrizione di cisapride nella ASL di Vercelli (179.198 abitanti).

**Metodi.** Dall'archivio delle ricette SSN spedite negli anni 1999-2000 sono state estratte le prescrizioni di cisapride e di farmaci CYP3A4-inibitori prescritti agli stessi pazienti, divise per semestre ed analizzate dal punto di vista farmacoepidemiologico. Sono state considerate come concomitanti le ricette di cisapride e di CP3A4-inibitori spedite nello stesso mese.

**Risultati.** Nel periodo considerato, la media delle prescrizioni semestrali di cisapride è risultata 65,85 confezioni/1000abitanti (range 52,37-70,96) e 3,14 DDD/1000 abitanti/die (range 2,49-3,38). Nel primo semestre 1999 sono stati trattati 3.352 pazienti (prevalenza 18,7‰), età media 63,68±18,92 DS, mediana 67,97; nel primo semestre 2000, 3.461 pazienti (prevalenza 19,3‰), età media 63,02±19,83 DS, mediana 67,84. I pazienti trattati nel primo anno di vita sono stati, rispettivamente nei quattro semestri: 5, 11, 15 e 12. I pazienti con prescrizione sovrapposta di cisapride ed inibitori-CYP3A4 sono stati: 545 nel primo semestre 1999 (età media 66,79±16,22SD); 581 nel primo semestre 2000 (età media 65,32±16,95 DS). I farmaci più associati sono stati nell'ordine: omeprazolo, claritromicina, norfloxacin. Il numero medio di pazienti con prescrizione sovrapposta di amiodarone è risultato 37,75 (range 32-45).

**Conclusioni.** La prescrizione non è diminuita dopo il provvedimento di modificazione degli stampati; la limitazione alla prescrizione ospedaliera ne ha ridotto l'utilizzo. Non sono cambiate nel tempo le caratteristiche dei pazienti trattati. Circa il 16% dei pazienti hanno ricevuto la co-prescrizione di farmaci controindicati; questi pazienti risultano mediamente più anziani rispetto alla popolazione in trattamento con sola cisapride. Sarebbe interessante valutare approfonditamente la co-prescrizione di farmaci antiaritmici.

## PROPOSTA PER L'ISTITUZIONE DI UNA RETE FUNZIONALE E CULTURALE PER L'OTTIMIZZAZIONE DEL FLUSSO DI SEGNALAZIONI AVVERSE DA FARMACI

S. Creazzola (a), C. De Marino (a), V. Petrellese (a), L. Zeuli (b), S. Cozzolino (b), G. La Bella (a)

(a) *Area Farmaceutica, ASL Napoli 1*

(b) *Centro di Documentazione Biomedica, Settore Biofarmacologico, Azienda Ospedaliera Cardarelli, Napoli*

**Introduzione.** Il Servizio di Farmacovigilanza della ASL NA1 garantisce il corretto flusso delle reazioni avverse (ADR), codifica e archivia alcune delle informazioni delle schede, realizza interventi di informazione/sensibilizzazione per operatori sanitari. Ciononostante, il numero di segnalazioni di ADR risulta basso. La ASL NA1 rappresenta un campione significativo per uno studio regionale pilota sulla farmacovigilanza con 1.051.177 assistibili, 8.222.357 prescrizioni farmaceutiche/anno, 873 MMG, 125 pediatri di libera scelta (PLS), 1.262 medici ospedalieri e 307 farmacie operanti sul territorio.

A breve-medio termine: promozione della segnalazione. A medio-lungo termine: realizzazione di una rete virtuale di integrazione ed inter-connesione funzionale ASL-Regione-Ministero Sanità; definizione di un modello operativo riproducibile nelle altre ASL della Campania.

**Metodi.** Il progetto si sviluppa su un periodo di 3 anni e prevede tre diverse fasi. Attivazione di specifici programmi di formazione-informazione-sensibilizzazione: realizzazione di un "Bollettino di informazione sulla farmacovigilanza" quadrimestrale; invio iniziale a MMG e primari ospedalieri ASL di 3 schede di segnalazione ADR pre-indirizzate; organizzazione di corsi, giornate di studio e confronto per medici e farmacisti; riscontro routinario della ricezione della segnalazione. Realizzazione di un'indagine di opinione sulla farmacovigilanza attraverso un questionario postale. Attivazione di programmi di farmacovigilanza nelle strutture di pronto soccorso. Attivazione di specifici programmi di monitoraggio: sviluppo di attività di monitoraggio orientate alla strategia terapeutica ed assistenziale complessiva, ai problemi/patologie sottesi all'impiego dei farmaci e alla sorveglianza delle popolazioni esposte cronicamente all'impiego dei farmaci. Attivazione programmi di sorveglianza orientata a particolari gruppi di pazienti, patologie, farmaci. Studi epidemiologici osservazionali locali e nazionali. Definizione di un modello operativo riproducibile in altre ASL: standardizzazione dei percorsi e delle procedure di comunicazione, dei criteri di codifica e modelli di analisi utilizzati ai fini della riproducibilità nelle altre ASL della e Campania.

**Conclusioni.** Un progetto pilota su un territorio rappresentativo della realtà Campana può risultare estremamente utile per definire standard applicabili in altre ASL. La collaborazione e l'integrazione tra Regione e ASL, punto di collegamento diretto con i segnalatori, possono rappresentare una svolta positiva per ottenere l'incremento delle segnalazioni ed infine garantire il miglioramento della qualità assistenziale.

## **VALUTAZIONE DELLE SCHEDE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA RIFERITE A FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE NEL POLICLINICO DI BARI**

M.E. Faggiano (a), M.R. Dibartolomeo (a) (b), V. Vulpis (c), M. Lattarulo (a)

(a) *Servizio di Farmacia, Policlinico di Bari*

(b) *Delegato responsabile della Farmacovigilanza, Policlinico di Bari*

(c) *Servizio Ipertensione, Policlinico di Bari*

**Introduzione.** Dal 1998 nel Policlinico di Bari, la delega per la responsabilità di Farmacovigilanza è stata assegnata al Servizio di Farmacia e ciò ha permesso di avere la possibilità di monitorare le schede di sospetta reazione avversa (ADR) pervenute fino al primo semestre 2001.

Analisi quali-quantitativa delle schede di sospetta reazione avversa inviate al Servizio di Farmacovigilanza.

**Metodi.** Sono state analizzate, mediante l'utilizzo di supporti cartacei ed informatici, tutte le ADR, comprese quelle riferite a sperimentazioni in corso presso il Policlinico, pervenute da maggio 1998 a giugno 2001, si è evidenziato che le più numerose sono quelle riferite ai farmaci del sistema cardiovascolare (24% su un totale di 303 schede).

**Risultati.** Nella maggior parte dei casi, che hanno interessato pazienti con età media pari 65 anni (range 39-78 anni), la descrizione, la gravità (41/70 casi hanno portato all'ospedalizzazione e 4/70 casi hanno portato a morte), le condizioni predisponenti dei pazienti durante la somministrazione dei diversi principi attivi (15/70 calcio-antagonisti, 13/70 ipotensivi, 10/70 ACE-inibitori, 5/70 antiaggreganti) sono in linea con quanto afferma la letteratura nazionale ed internazionale (es. aumento della tosse nella somministrazione associata di ACE-inibitori e sartani), ma, purtroppo, spesso appare evidente l'interpretazione poco corretta del concetto di evento avverso, che ha generato, quindi, difficoltà nel trovare un rapporto di causalità tra la descrizione della reazione e il farmaco sospetto. Ciò dipende sicuramente dalla minore attenzione che molti clinici dimostrano nel voler applicare concetti che, ormai, dovrebbero essere stati recepiti non solo con un significato di tipo "etico", ma anche "giuridico".

**Conclusioni.** Dall'analisi dei dati si deduce che è necessario avviare nuove iniziative di sensibilizzazione da parte del Servizio di Farmacovigilanza, nei confronti di tutto il personale medico e paramedico per evitare che si verifichino ancora errori tali da non permettere di utilizzare informazioni che, invece, sono di notevole importanza clinico-scientifica.

## **IMPORTANZA DELLE SEGNALAZIONI DELLE REAZIONI AVVERSE PER PROMUOVERE UN USO APPROPRIATO DEL FARMACO**

M. Fagotti, A.M. Maremmani, C. Cristofori, R. Barbaro  
*Dipartimento Assistenza Farmaceutica, ASL 3 Foligno (PG)*

Con il DL.vo n. 44 del 18.02.1997 e la Circolare n. 12 del 24.09.1997 si è resa obbligatoria, all'interno delle Aziende Ospedaliere e delle ASL, la figura di un responsabile della farmacovigilanza.

Nella nostra ASL l'attività di farmacovigilanza è svolta dal Servizio di Farmacologia Clinica, in cui collaborano medici, farmacisti e amministrativi.

Questa struttura ha il compito di raccogliere ed elaborare i dati pervenuti e di mantenere i rapporti con le autorità sanitarie e le case farmaceutiche.

Avendo però preso atto che le segnalazioni pervenute, dal 1997 ad oggi, vanno diminuendo in modo consistente, ci sembra opportuno, come struttura responsabile della farmacovigilanza, svolgere un ruolo di sensibilizzazione periodica verso gli operatori sanitari. Quindi attuare programmi di educazione, come da letteratura internazionale, fra cui azioni dirette di mailing e presentazioni, associate ad un processo di flusso di segnalazioni e di feedback ai medici e agli infermieri.

Come possiamo vedere da alcuni dati relativi alle ADR segnalate dal 1997 al 2000 ce n'erano 12, ma nel 1998, cioè poco dopo l'attivazione del servizio, ce n'erano ben 54.

I medici ospedalieri invece facevano 10 segnalazioni nel 1997, 12 nel 1998 e 23 nel 2000. Dagli specialisti purtroppo abbiamo avuto solo una segnalazione nel 1999.

## **AQPF: SISTEMA DI GESTIONE INFORMATIZZATO PER IL CONTROLLO E IL MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA**

M. Fagotti, A.M. Maremmani, R. Barbaro, C. Cristofori  
*Dipartimento Assistenza Farmaceutica, ASL 3 Foligno (PG)*

La Legge Finanziaria 2001 (art. 87) introduce, tra le misure di contenimento della spesa farmaceutica, il monitoraggio delle prescrizioni mediche farmaceutiche e il rispetto di un budget per la spesa farmaceutica territoriale. L'ASL 3 dell'Umbria, in collaborazione con la Ditta WEBRED, ha attivato un sistema di gestione informatizzato delle prescrizioni che permette, con la registrazione dei ricettari assegnati al medico prescrittore e con l'acquisizione mensile delle prescrizioni farmaceutiche, un'analisi di sintesi e dettagliata della spesa farmaceutica per distretto, farmacia e medico prescrittore. Questo controllo può essere svolto efficacemente solo attraverso l'elaborazione elettronica delle prescrizioni, consentendo così di individuare quei medici con un più elevato livello di prescrizione.

Durante i primi 7 mesi di sperimentazione dell'Analisi Quali-quantitative delle Prescrizioni Farmaceutiche (AQPF) (gennaio-luglio) alcuni dei dati ottenuti riguardano la spesa farmaceutica la cui media è di Lit 5.134.207.311 calcolando una spesa media netta per ricetta di Lit 49.105 e procapite di Lit 30.860. Sulla base dei dati di consumo dei farmaci è stato organizzato un incontro con i medici di MMG durante il quale è stato individuato il costo della ricetta ideale verso il quale il singolo medico deve tendere per ridurre la spesa. Inoltre l'AQPF fornisce indicatori di controllo della qualità del processo terapeutico, permettendo di razionalizzare la prescrizione del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta.

Il sistema verrà ampliato successivamente con l'archiviazione delle prescrizioni diagnostiche, strumentali e delle dimissioni ospedaliere in modo da poter elaborare e quindi controllare in modo completo tutti i dati connessi all'andamento della spesa sanitaria.

## **VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DI UN CORSO DI FORMAZIONE PER LA PRESCRIZIONE APPROPRIATA DI ANTIMICROBICI**

P. Falasca, F. Gianelli, M.V. Novi, D. Resi  
*Azienda USL di Ravenna*

Nella realtà italiana in medicina generale si ha un'elevata propensione all'utilizzo di farmaci antimicrobici ad ampio spettro. Negli ultimi anni il problema della razionalizzazione dell'utilizzo di antimicrobici è emerso come esigenza primaria nel fronteggiare la sempre più frequente segnalazione di antibiotico resistenze. Interventi di tipo formativo sui Medici di Medicina Generale (MMG) sono ritenuti necessari al fine di promuovere la diffusione dei comportamenti prescrittivi appropriati.

Prendendo spunto da questa consapevolezza durante l'autunno del 1999 un gruppo di 6 medici associati (rete di San Pietro in Vincoli, 6.900 assistiti) ha attivamente partecipato ad un corso di due serate, della durata complessiva di 6 ore, condotto da uno specialista in malattie infettive, sull'utilizzo razionale dei farmaci antimicrobici. Sono state condivise le linee guida aziendali, già diffuse in due riprese a tutti i MMG dell'Azienda (invio postale con lettera a inizio 1997 e aprile 1999). Queste indicano come farmaci di prima scelta nella maggioranza delle infezioni delle vie aeree le penicilline per via orale. Sono stati inoltre discussi casi clinici simulati.

Si sono poi analizzate le prescrizioni di farmaci antimicrobici per uso sistemico a carico del SSN in due periodi epidemiologicamente significativi e omogenei per l'incidenza delle malattie delle vie respiratorie, prima e dopo il corso di formazione. I periodi considerati sono il primo trimestre 1999 e il primo semestre 2000. L'analisi è stata effettuata sull'intera Azienda e sui medici partecipanti al corso di formazione. Si è effettuato un confronto sia nel gruppo dei medici fra i due periodi, sia fra il gruppo e l'Azienda, in termini di soggetti trattati (esposti/1000 assistibili), di volume globale prescritto (DDD/1000 assistibili/die) e di spesa per assistibile e per giornata di terapia.

Nel periodo di osservazione, i medici della rete di San Pietro in Vincoli hanno notevolmente modificato la loro modalità di prescrizione di farmaci antimicrobici. In particolare, sia il tasso di esposizione (diminuito) che la propensione alla prescrizione di antimicrobici classici (aumentata) hanno subito cambiamenti notevoli. Questo cambiamento sembra essere ascrivibile al fatto di avere partecipato al corso di formazione, essendo i dati di prescrizione del gruppo differenti da quelli del resto dell'Azienda.

## REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PAZIENTI PEDIATRICI E GERIATRICI COME CAUSA DI ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO DELL'OSPEDALE BIANCHI MALACRINO MORELLI DI REGGIO CALABRIA (NELL'AMBITO DEL PROGETTO PSADE)

G. Fava (a), M.M. Servello (a), G.F. Calogero (a), A. Bova (a), L. Minutoli (a),  
A. De Caridi (b), C. Fragomeno (b), A.P. Caputi (a)

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

(b) *Ospedale Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria*

**Introduzione.** Valutare l'incidenza di ADR in bambini (<17 anni) ed in anziani (>70 anni) che causano accesso al Pronto Soccorso, ed eventuale ricovero.

**Metodi.** Sono stati monitorati tutti gli accessi al Pronto Soccorso per 10 giorni consecutivi ed in 2 periodi (febbraio e novembre 2000). I pazienti afferiti sono stati intervistati, da 4 medici addestrati e mediante questionario strutturato, sull'assunzione di farmaci o prodotti erboristici nelle 2 settimane antecedenti l'accesso.

**Risultati.** Nei 20 giorni di indagine sono afferite 1701 persone (41,6% donne), 285 (16,7%) bambini, 205 (12,5%) anziani e 1211 (71%) nelle altre fasce d'età, di questi 178 sono successivamente stati ricoverati, di cui 16 (9%) bambini e 68 (38,2%) anziani.

Fra le persone afferite, 352 (20,7%) avevano assunto almeno un farmaco (50% donne). Su 285 bambini, su 205 anziani e sui restanti 1211, rispettivamente 30 (10,5%), 81 (39,5%) e 241 (19,9%) avevano assunto almeno un farmaco.

Una sospetta ADR è stata ipotizzata in 5 bambini (16,6%), in 4 anziani (4,9%) e in 12 (4,9%) pazienti nelle altre fasce d'età. La sospetta ADR ha portato ad ospedalizzazione il 40% dei bambini, il 50% degli anziani e il 16,6% dei restanti pazienti. Le ADR hanno pertanto determinato il 12,5% di tutti i ricoveri pediatrici e il 2,9% di tutti quelli geriatrici.

**Conclusioni.** I dati indicano: a) 16,6% dei bambini che afferisce al Pronto Soccorso ha una sospetta ADR, di questi il 40% viene ricoverato; b) nei bambini le ADR rappresentano il 12,5% di tutti i ricoveri per questa fascia d'età; c) gli anziani afferiti al Pronto Soccorso assumono farmaci in percentuale maggiore (39,5%) rispetto alle altre fasce d'età; d) il 4,9% degli anziani, che afferisce al Pronto Soccorso, ha una sospetta ADR, di questi il 50% viene ricoverato (rispetto al 16% delle altre fasce d'età e al 40% dei bambini); e) negli anziani le sospette ADR rappresentano il 3% di tutti i ricoveri per questa fascia d'età.

Si può quindi affermare che: a) le ADR sono causa di accesso al Pronto Soccorso soprattutto per la popolazione pediatrica (>16%) b); le ADR comportano un numero rilevantissimo di ricoveri sia nella popolazione pediatrica (40%) che in quella geriatrica (50%).

## INDAGINE DI VALUTAZIONE DELL'USO DEI FARMACI IN AMBITO REUMATOLOGICO MEDIANTE L'IMPIEGO DI INTERNET

A. Fossati (a), P. Trezzi (b), U. Moretti (c), M.A. Cimmino (d), L. Coppotelli (e), F. Trotta (f), W. Troise Rioda (g)

(a) *Centro di Farmacovigilanza, Grunenthal-Forment, Milano*

(b) *Direzione Medica, Grunenthal-Forment, Milano*

(c) *Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università di Verona*

(d) *Università degli Studi, Clinica Reumatologica, Genova*

(e) *Policlinico Umberto I, Istituto di Reumatologia, Roma*

(f) *Arcispedale Sant'Anna, Unità Operativa di Reumatologia, Ferrara*

(g) *Università degli Studi, Cattedra di Reumatologia, Parma*

Il dolore reumatologico è il tipo di dolore che più frequentemente i medici incontrano nella pratica clinica. Nonostante questa diffusione, il trattamento di questo dolore viene sempre visto dal clinico come problematico. I farmaci utilizzati variano da nazione a nazione, ma comunque i FANS restano generalmente i farmaci più utilizzati. In Italia l'uso degli analgesici centrali e periferici è in generale scarso. Questo studio di farmacoutilizzazione intende descrivere l'utilizzo dei farmaci in pazienti reumatologici visitati in quattro centri reumatologici del Centro-Nord Italia. I dati sono stati raccolti utilizzando una cartella elettronica impostata in un sito Web ([www.reumadol.com](http://www.reumadol.com)). Nel periodo luglio 2000-luglio 2001 sono stati visitati 1.334 pazienti. Le femmine sono state come previsto più numerose dei maschi (femmine 75% - maschi 25%). L'età media è simile nei due gruppi (58 anni – range 16-86 nei maschi; 58 anni – range 8-90 nelle femmine). Le diagnosi reumatologiche più frequenti sono state le artriti primarie e spondilo-enteseoartriti (31%) seguite dalle connettiviti e vasculiti (25%) dalle artrosi (22%) e dai reumatismi extra-articolari (8%).

Per quanto riguarda il trattamento reumatologico i FANS sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati (52%) seguiti dai cortisonici (42%). Tra i FANS i più utilizzati sono stati i meloxicam, l'indometacina, il diclofenac e la nimesulide, fra i cortisonici il metilprednisolone e il prednisone. Sessantasette pazienti hanno utilizzato i nuovi cox-2 inibitori (rofecoxib e celecoxib). Il 39% dei pazienti ha utilizzato un solo farmaco.

Solo il 18 % dei pazienti ha fatto uso di analgesici puri. L'attività analgesica è stata giudicata ottima nell'11% dei casi, buona nel 43%, discreta nel 35% e insoddisfacente nell'11%. Otto pazienti hanno utilizzato una combinazione di due analgesici. Gli analgesici più utilizzati sono stati il paracetamolo, da solo (51%) o in associazione con la codeina (6%) e il tramadolo, a dose piena (33%) o scalare (10%). I dati confermano lo scarso utilizzo degli analgesici puri nel dolore reumatologico.

## REGISTRO USL COME STRUMENTO DI ANALISI FARMACOEPIDEMIOLOGICA NELL'ASL 4 DI COSENZA: L'ALBUMINA

P. Franco De Gregorio (a), B. Piro (b), V. Biagiarelli (a), A. Barbieri (a), C. Altomare (b),  
C. Bianchi (b), R. Ferraiolo (b)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Catanzaro*

(b) *Servizio Farmaceutic, ASL 4 Cosenza.*

**Introduzione.** L'albumina è uno degli emoderivati maggiormente utilizzati, la cui scarsa disponibilità e la possibilità di un uso incongruo hanno portato una limitazione d'uso con l'introduzione della Nota CUF 15. Obiettivo di questo lavoro è quello di utilizzare i Registri USL per: 1) verificare l'impatto nella pratica medica delle variazioni di prescrizione introdotte dalle successive modifiche della Nota 15; 2) indagare, attraverso l'utilizzazione del farmaco, l'incidenza/prevalenza delle patologie per area geografica e gruppi di popolazione; 3) verificare l'effettivo consumo di albumina 20% e 25% confrontato con quello "registrato". Tale studio si propone poi come metodologia di valutazione critica dei dati di prescrizione in rapporto all'applicazione di una pratica medica basata sull'evidenza scientifica.

**Metodi.** È stata eseguita l'analisi retrospettiva delle schede Registro USL registrate dall'Unità Operativa Farmaceutica dell'ASL 4 di Cosenza nel triennio 1998-2000. L'analisi si riferisce ad una popolazione di 300.000 abitanti, sono state confrontati i dati registrati con quelli di prescrizione. Dalle schede, suddivise per anno, sono stati estrapolati: 1) dati anagrafici dei pazienti; 2) provenienza della prescrizione (ospedaliera/territoriale) in funzione dei Prontuari Terapeutici; 3) influenza della patologia e dei livelli ematici di albuminemia sui Prontuari Terapeutici. L'elaborazione è stata effettuata utilizzando il programma Microsoft Excel.

**Risultati.** Le schede analizzate sono state 575 così suddivise: 1998→167, 1999→161, 2000→247. L'analisi delle patologie non ha evidenziato una loro differenziazione nei diversi anni considerati con una prevalenza di utilizzazione nella cirrosi epatica 35% e nei carcinomi 25%; nel 35% dei casi la prescrizione viene effettuata su indicazione ospedaliera. In merito ai consumi nel 1998 la prescrizione ha riguardato il 77% delle quantità registrate, nel 99 solo il 52% (2000 in elaborazione), a conferma che il Provvedimento-CUF 7/8/98 ha determinato un decremento della prescrizione, risultato pari al 51% nel 99 rispetto al 98.

**Conclusioni.** Questo lavoro ci ha permesso di utilizzare i Registri USL come strumento di sorveglianza epidemiologica, consentendo di avvalorare il ruolo del farmacista clinico nell'implementazione della EBM (Evidence Based Medicine) come punto di raccordo tra realtà ospedaliera, spesso input di prescrizione, e MMG. Tale lavoro sarà infatti oggetto di incontro-confronto con altre figure professionali interessate al corretto utilizzo/gestione di una risorsa di sempre più difficile reperimento quale è l'albumina.

## VALUTAZIONE DELL'USO DI IL-2 NEL TUMORE DEL RENE, ESPERIENZA PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA DI TREVIGLIO

M. Gambera (a), L. Gilberti (a), M. Cazzaniga (b), M. Mandalà (b), M. Cremonesi (b), S. Barni (b)

(a) *Unità Operativa Farmacia, Azienda Ospedaliera Treviglio, Bergamo*

(b) *Unità Operativa Oncologia, Azienda Ospedaliera Treviglio, Bergamo*

**Introduzione.** Il trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico, è rappresentato dall'utilizzo di IL-2, con risposte variabili tra il 13 e il 31%.

Dai dati della letteratura non si evince però la modalità ottimale di preparazione e conservazione del farmaco, che presenta un inconveniente dovuto alla limitata stabilità una volta ricostituito (massimo 48 ore a temperatura controllata +2/+8 °C).

Scopo del nostro lavoro è di verificare la fattibilità di attuazione del protocollo clinico con IL-2 in funzione della stabilità del farmaco e di procedere ad un'analisi farmacoeconomica dei costi e rimborsi della terapia.

**Metodi.** Il protocollo clinico prevede una fase di induzione: IL-2 6 milioni UI (Unità Internazionale) die s.c. in due somministrazioni per 5 giorni per 6 settimane, pausa 2 settimane, quindi 6 milioni UI die s.c. sempre in due somministrazioni per 5 giorni per 6 settimane e la fase di mantenimento comporta la somministrazione di 3 milioni UI die s.c. per 5 giorni alla settimana, una volta al mese.

Per ragioni di stabilità la preparazione e distribuzione del farmaco è suddivisa in tre tempi (lunedì, mercoledì e venerdì), al fine di consegnare il farmaco già pronto all'uso per le 48 ore successive dalla data di ricostituzione.

**Risultati.** L'attuazione del protocollo è fattibile e non si sono riscontrati inconvenienti, da un punto di vista farmacoeconomico la regione Lombardia consente due possibilità di rimborso per l'erogazione dell'IL-2: il DRG o il file F.

Considerando il costo di un flacone di IL-2 pari a 165,2 Euro, e utilizzando tre flaconi per il trattamento di un ciclo di terapia pari a una settimana, risulta che in entrambe le modalità il sistema di rimborso non copre il costo totale della terapia, in quanto il DRG si riferisce a una sola prestazione alla settimana (pari a 320,2 Euro) ed il file F consente un rimborso per UI effettivamente somministrate, non tenendo conto degli avanzi di flacone, dato che in commercio è disponibile il solo flacone da 18 milioni di UI.

**Conclusioni.** Per farmaci come l'IL-2, a limitata stabilità, occorre considerare sia l'aspetto clinico sia quello farmacoeconomico, al fine di combinare la massima efficacia con l'ottimizzazione delle risorse; ci chiediamo inoltre quali sarebbero i risultati clinici in funzione di più corrette modalità di dispensazione dell'IL-2.

## FARMACOVIGILANZA IN ETÀ PEDIATRICA

P. Gomma

*Dipartimento Farmaceutico, ASL di Latina*

Gli effetti indesiderati da farmaci comprendono sia le reazioni avverse che il danno che i farmaci possono provocare a seguito di errori nella prescrizione, nella preparazione e nella somministrazione.

In età pediatrica la frequenza degli eventi indesiderati dipende dall'ambiente in cui si verifica l'assistenza; studi epidemiologici dimostrano che tali effetti si verificano maggiormente negli ospedali pediatrici specializzati e meno negli ospedali generali, dove vengono ricoverati bambini con malattie meno gravi e che vengono trattati con farmaci caratterizzati da un miglior indice terapeutico e quindi meno rischiosi.

L'incidenza è simile quando i bambini vengono trattati in ambiente extra-ospedaliero. Alcune reazioni avverse si verificano esclusivamente nei bambini, esse comprendono: la distonia da metoclopramide, l'ittero nucleare da sulfamidici, la "Sindrome Grigia" del neonato da cloramfenicolo, la sindrome di Reye da acido acetilsalicilico ed il danno epatico da sodio valproato.

Gli effetti indesiderati farmaco-dipendenti sono più comuni nei bambini che negli adulti e possono essere correlati alla dose somministrata o possono essere di natura idiosincrasica.

I primi si verificano in seguito ad errori di calcolo della dose talvolta dovuti alla difficoltà nello stabilire il dosaggio ottimale in età pediatrica, età in cui peso corporeo, maturità dei sistemi enzimatici che metabolizzano i farmaci e sensibilità individuale agli effetti dei farmaci sono assai variabili.

Le reazioni idiosincrasiche sono più difficili da identificare e sono imprevedibili. D'altra parte occorre ricordare che la sperimentazione clinica dei farmaci nei bambini pone problemi etici. Ciò spesso scoraggia i produttori dal richiedere la registrazione di un farmaco per specifico uso pediatrico.

Di conseguenza i pediatri devono utilizzare, per uso pediatrico, prodotti registrati per impiego nell'adulto, correndo il rischio di ottenere degli effetti collaterali non previsti.

Analizzando le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa ai farmaci pervenute al dipartimento farmaceutico della ASL di Latina nell'arco del biennio 1999-2000 si osserva che due di tali schede segnalano reazioni avverse a vaccini. Probabilmente questo è dovuto alla campagna vaccinale obbligatoria in età pediatrica che coinvolge tutta la popolazione infantile fin dai primi mesi di vita, annoverando un gran numero di pazienti.

C'è una sola scheda di segnalazione di reazioni avverse ai farmaci in età pediatrica e riguarda un farmaco altamente specialistico che può essere utilizzato in ambito ospedaliero e su ristretto numero di pazienti affetti da patologie rare.

I dati raccolti dimostrano che la segnalazione spontanea di reazioni avverse ai farmaci incontra ostacoli di ordine culturale e burocratico, che occorre superare sensibilizzando i medici di famiglia e i pediatri, che dovrebbero essere più attenti a tale attività di alta valenza scientifica e sociale, essenziale per la tutela della salute pubblica.

## FARMACI E ANZIANI: QUALI RISCHI PER IL FUTURO?

R. Grinta

*Unità Operativa Farmaceutica Territoriale, ASL 3 Fano*

Lo studio retrospettivo (2000 vs 2001) ha voluto mettere a confronto le prescrizioni di farmaci nel territorio dell'ASL 3 Fano (129.000 abitanti) nei soggetti anziani, 65-80 anni (16%) ed ultraottantenni (6%). Ho valutato sia l'intensità di prescrizione, DDD/1000 abitanti/die che la prevalenza d'uso dei farmaci, ovvero il numero dei soggetti che hanno ricevuto più di una prescrizione su mille pazienti anziani. Si è potuto osservare che fra i 10 principi attivi più prescritti il 70% è rappresentato dai farmaci del sistema cardiovascolare, i nitrati, rispettivamente nitroglicerina ed isosorbide mononitrato sono i più utilizzati, mentre la furosemide è maggiormente prescritta negli ultraottantenni, a differenza della amlodipina che è molto impiegata nei pazienti compresi fra i 65-80 anni d'età; inoltre è interessante notare che la prevalenza d'uso dei farmaci nei soggetti anziani segue più o meno l'andamento, "fitting", della DDD/1000 abitanti/die, il che può star a significare una buona compliance al trattamento farmacologico. Poiché con l'avanzare dell'età la capacità di eliminazione dei farmaci diminuisce progressivamente, sono andato a valutare quali altri farmaci erano per la maggior parte correlati ai 10 più prescritti; ho potuto riscontrare che la popolazione "anziana" di codesta ASL è soggetta ad una pluriterapia farmacologica del sistema cardiovascolare. Naturalmente dopo la 10<sup>a</sup> posizione anche altre categorie di farmaci, finasteride, timololo, metformina+sulfonamidi, metilprednisolone, eparine, nimesulide, beclometasone etc, sono state ampiamente utilizzate nei soggetti anziani, per questo motivo ho confrontato (2000 vs 2001) le prescrizioni di altre categorie di farmaci, DDD/1000 abitanti/die e prevalenza d'uso/1000 abitanti, nella popolazione anziana, compresa la terapia antibatterica. Inoltre nei soggetti anziani non ho riscontrato associazioni di farmaci che potessero produrre gravi effetti collaterali, come fibrati+statine, chinolonici+FANS, oppure prescrizioni di teofillina nei soggetti ultraottantenni. È interessante osservare che i pazienti di età compresa fra i 65-80 anni sono più soggetti ad una terapia antibatterica (penicilline e macrolidi) e farmaci antidepressivi (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e tricyclici).

Sicuramente i pazienti anziani sono soggetti a cui deve essere riservata una particolare attenzione in quanto presentano più patologie spesso correlate fra loro, ed una terapia farmacologica non sempre appropriata può aggravare ancor più il loro quadro clinico.

## **IL PROLUNGAMENTO A DOMICILIO DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA RIDUCE LA MORTALITÀ NEI PAZIENTI OPERATI PER FRATTURA DI FEMORE**

A.M. Grion (a), U. Gallo (a), F. Bano (a), M. Salamoni (a), M. Ragazzi (a), R.M. Gaion (b), V. Pengo (c)

(a) *Servizio Farmaceutico Territoriale, ULSS 16, Padova*

(b) *Dipartimento di Farmacologia, Università di Padova*

(c) *Cattedra di Cardiologia, Università di Padova*

La frattura al femore è considerata una patologia ad altissimo rischio di complicanze mortali, quali l'embolia polmonare. In questa situazione clinica la profilassi con farmaci antitrombotici (eparina o anticoagulanti orali) è obbligatoria. Tuttavia, la durata necessaria per un'efficace profilassi dopo intervento di frattura di femore non è conosciuta.

Per valutare gli eventi sfavorevoli verificatisi nel post intervento in relazione al trattamento antitrombotico domiciliare, è stata condotta uno studio sulla popolazione dell'ULSS 16 che, nel corso del 1999, ha avuto almeno un ricovero per frattura del femore. Sono state poi esaminate le prescrizioni di farmaci ricevuti a carico del SSN e di decessi.

Dei 407 pazienti con ricovero, solo 186 (età media 77,5 anni) hanno ricevuto una terapia antitrombotica a domicilio (144 femmine e 42 maschi).

Nel 22% dei casi i pazienti hanno ricevuto eparina a basso peso molecolare, 36% eparina standard, 14% anticoagulanti orali e nei restanti casi farmaci antiaggreganti da soli o in associazione. È stata poi valutata la mortalità e le complicanze di tromboembolismo venoso nei tre mesi successivi all'intervento: 27 pazienti non trattati sono deceduti (13,6%) mentre solo 5 (2,7%) sono deceduti nel gruppo trattato con antitrombotici.

I dati indicano che non tutti i pazienti ricevono un'adeguata profilassi antitrombotica e che la terapia prolungata a domicilio nei soggetti operati di frattura di femore è fortemente raccomandata.

## I COXIB: IMPATTO SULLE PRESCRIZIONI

A. Leggieri (a), B. Laner (b)

(a) Servizio farmaceutico Territoriale ASL 3, Torino

(b) Facoltà di Farmacia, Università di Torino

La ASL 3 di Torino ha inteso valutare l'impatto che i COXIB hanno avuto sulle prescrizioni in regime SSN nel corso dell'anno 2000.

L'incremento, rispetto al 1999, della spesa e delle prescrizioni sono state rispettivamente del 44% e del 17%.

Si è approfondita la ricerca sulla popolazione: 30.447 persone hanno ricevuto almeno una prescrizione di FANS nel 2000, tra queste 5.229 un COXIB.

Prendendo poi in considerazione eventuali fattori di rischio in quest'ultima popolazione quali:

- età avanzata (oltre i 65 anni);
- storia di ulcera;
- uso contemporaneo di corticosteroidi;
- uso di altri FANS;
- uso di anticoagulanti orali;
- gravi patologie sistemiche;

e non tenendo conto delle prescrizioni di COXIB a pazienti che presentavano almeno uno dei fattori di rischio sopra elencati, il totale delle persone cui è stato prescritto un inibitore della cox-2 è risultato essere di 1.393.

Il 50% dei 1.393 pazienti che, ad una prima analisi, non presentano fattori di rischio, ha ricevuto la prescrizione di una sola confezione di inibitori delle cox-2 nel corso dell'anno 2000, sia pur alle condizioni previste dalla nota CUF 66.

Concesso che questi risultati possano ascrivere all'interesse e all'entusiasmo suscitato da questi farmaci, spesso ad opera di parti direttamente interessate, presso medici di famiglia, specialisti convenzionati, medici dipendenti e cittadini informati, l'impiego degli inibitori delle cox-2, alla luce degli studi clinici disponibili, trova una valida e motivata alternativa solo per alcune tipologie di pazienti. Infatti per il loro profilo costo/efficacia e il loro grado di tollerabilità e sicurezza, ancora da definire, il Ministero della Salute ne raccomanda un impiego prudente.

## **SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A FARMACO: LA SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA COME FONTE INFORMATIVA**

F. Locati (a), M. Lorini (b), C. Sileo (a), L. Casagrande (a), M. Migliori (a),  
M. Maiandi (a), I. Ferraresi (a), F. Pezzoli (a), G.C. Taddei (b)

(a) *Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo*

(b) *Unità Operativa Farmacia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo*

Le reazioni avverse a farmaco rappresentano una significativa fonte di morbilità e svariati sono i metodi impiegati per quantificare tale fenomeno. La sorveglianza rimane a tutt'oggi il principale strumento per generare segnali d'allerta, anche se è caratterizzata in vario grado dall'influenza dell'under-reporting, mentre strumenti più formali (studi di coorte, studi caso-controllo) si propongono di confermare su basi quantitative il rischio farmacologico.

La promozione delle attività di farmacovigilanza in Italia, anche attraverso l'applicazione di disposizioni legislative, ha contribuito a migliorare l'andamento delle segnalazioni di reazioni avverse, anche se risulta ancora lontano dagli standard medi europei. Dall'introduzione della nuova Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) nel 1995, molto si è discusso sulla valenza epidemiologica dei dati in essa contenuti, a cominciare dalle diagnosi principali e secondarie codificate secondo la classificazione universale delle malattie ICD-9-CM. Benché l'utilizzo di dati correnti amministrativi ai fini clinici è stato riportato solo recentemente in letteratura, e ha riguardato, almeno per quanto riguarda l'esperienza italiana, l'ambito delle complicanze e delle comorbidità, con risultati contrastanti, è evidente l'interesse per le potenzialità di questo strumento nel settore delle reazioni avverse a farmaco. A questo riguardo è stata avviata una sorveglianza con l'obiettivo principale di valutare il contributo della rilevazione delle reazioni avverse da farmaco attraverso le SDO come fonte informativa su base corrente, nella prospettiva di verificare l'effetto di interventi specifici sull'andamento della segnalazione.

La sorveglianza viene condotta sulle malattie che presentano codici ICD-9-CM più specifici per una reazione avversa da farmaco: in particolare sono state individuate le reazioni cutanee e le epatopatie, contrassegnate rispettivamente dai codici "692.3" (dermatite da contatto da farmaci), "693.0" (dermatite da farmaci), 695.1" (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica), e "573.3" (epatite da farmaci),

Nel periodo gennaio-dicembre 2000 sono stati osservati 50 casi corrispondenti al codice "573.3", 16 casi relativi al codice "595.1", 18 casi relativi ai codici "692.3" e "693.0", su un totale di 44.344 ricoveri ordinari. Viene presentata inoltre una valutazione comparativa con i dati forniti dal Servizio di farmacovigilanza ospedaliero.

## PIANI TERAPEUTICI E PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE: COSA NON VA

M. Magnani (a), C. Malvi (a), S. Maltoni (b)

(a) *Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Città di Bologna*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Bologna*

**Introduzione.** Dal 1998 anche il medico di medicina generale (MMG) può prescrivere farmaci sulla base di diagnosi e Piano Terapeutico (PT) posologia e durata del trattamento di Centri Universitari od Ospedalieri specializzati individuati dalle Regioni. La Regione Emilia Romagna nel luglio 1999 ha individuato i Centri deputati al rilascio del PT per i principi attivi indicati dalla CUF. I PT sono trasmessi al servizio farmaceutico dell'Azienda USL di appartenenza dell'assistito per le verifiche e i controlli previsti dalla vigente normativa.

Verificare la presenza del PT a fronte della ricettazione ed evidenziare le difficoltà di compilazione/invio da parte dei centri specialistici al fine di valutare l'applicabilità della normativa.

**Metodi.** Sono stati incrociati i dati di prescrizione a carico del SSN con quelli rilevati dall'archivio informatizzato dei PT (banche dati Microsoft Access). Gli assistiti sono i cittadini residenti nel Comune di Bologna. I medici prescrittori sono MMG, Pediatri di libera scelta, Specialisti ospedalieri e ambulatoriali operanti nell'azienda USL Città di Bologna.

A cadenza trimestrale i PT pervenuti al servizio farmaceutico sono inseriti in un database: dall'elaborato dei codici assistito si è proceduto all'incrocio con la banca dati di prescrizione. Al medico è stata inviata una lettera di richiesta di regolarizzazione delle situazioni non conformi (pazienti senza PT). In novembre 2000 si è fatto un primo invio relativamente ai dati del II trimestre 2000, in giugno 2001 è stato inviato un secondo report con le prescrizioni del IV trimestre 2000 escludendo i medici che avevano risposto al primo invio.

**Risultati e conclusioni.** Al primo invio ha risposto il 9% dei medici, al secondo il 23%. Nonostante la risposta dei sanitari nell'ultimo invio sia stata di oltre il 100% superiore, la percentuale delle prescrizioni conformi supera di poco il 40%. Molti medici hanno telefonato al servizio evidenziando le difficoltà di reperimento dei PT. Si ritiene necessario predisporre un questionario, per individuare e quantificare le suddette difficoltà, da allegare alla lettera del terzo invio con il controllo sulle prescrizioni del I trimestre 2001.

## VALUTAZIONE DELL'USO APPROPRIATO DEI FARMACI NELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

B. Marconi (a), E. Barchi (b), L. Bonazzi (b), L. Toni (a)

(a) Servizio Farmaceutico, Azienda AUSL di Reggio Emilia

(b) Divisione Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

**Introduzione.** Negli ultimi anni sono stati ottenuti risultati significativi nel trattamento dell'infezione da HIV con una netta riduzione della morbilità e della mortalità HIV correlata. La terapia si basa attualmente sulla combinazione di farmaci che riducono la replicazione virale, permettendo la ricostruzione delle difese immunitarie e il ripristino dei livelli di linfociti CD4 periferici. Questo ha condotto ad un rallentamento della progressione della malattia, ha aumentato la sopravvivenza e ridotto l'ospedalizzazione dei pazienti con infezione HIV. Le linee guida ufficiali raccomandano combinazioni specifiche di diversi farmaci antiretrovirali.

Lo scopo del lavoro è stato di analizzare l'uso appropriato dei farmaci antiretrovirali nei pazienti in trattamento domiciliare seguiti dal reparto delle Malattie Infettive dell'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia. È stato valutato anche il ruolo che medici, farmacisti e pazienti stessi possono avere nel contribuire all'insorgenza di errori a livello di prescrizione e dispensazione di farmaci.

**Metodi.** Lo studio, svolto in parte nell'ambito del progetto europeo PHARMA, è stato condotto nel Reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale di Reggio Emilia. Per un mese sono stati intervistati i pazienti con uno specifico questionario per verificare i farmaci assunti, i dosaggi, le modalità di assunzione, il flusso informativo e la comprensione della terapia. Sono state valutate l'aderenza alle linee guida internazionali, le interazioni e le incompatibilità dei farmaci antiretrovirali assunti con altri farmaci, che possono essere prescritti anche dal medico di medicina generale o da medici non HIV specialisti.

**Risultati.** Sono stati raccolti 113 questionari. Dall'analisi effettuata non è stata rilevata nessuna incompatibilità tra farmaci antiretrovirali prescritti ed è emerso un solo caso di interazione con altri farmaci. L'aderenza alle linee guida è del 78,8% e il 93,8% dei pazienti dichiara di aver avuto sufficienti informazioni sulla terapia.

**Conclusioni.** L'attuale modello di assistenza medica e farmaceutica nel malato di AIDS si realizza con un uso appropriato dei farmaci antiretrovirali e ottiene una buona compliance del paziente.

## L'USO DELLE TERAPIE NON CONVENZIONALI NEI BAMBINI IN ITALIA

F. Menniti Ippolito (a), E. Forcella (a), E. Bologna (b), L. Gargiulo (b), R. Raschetti (c),  
V. Tipo (d), F. Vetrano (d), F. Menna (d), L. Saggiocca (d)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto Nazionale di Statistica, Roma*

(c) *Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza,  
Ministero della Salute, Roma*

(d) *Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli*

**Introduzione.** Per stimare e caratterizzare gli utilizzatori delle Terapie Non Convenzionali (TNC) in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) hanno concordato di includere un'intera sezione sulle terapie non convenzionali nel questionario dell'ultima Indagine Multiscopo "Condizione di salute e ricorso ai servizi sanitari" condotta dall'ISTAT negli anni 1999 e 2000.

**Metodi.** L'indagine è stata condotta tramite interviste, utilizzando un questionario standardizzato. Il campione è stato di 60.000 famiglie (pari a circa 180.000 individui), rappresentativo della popolazione italiana. Sono stati intervistati tutti i membri della famiglia, per i bambini di età inferiore a 14 anni, è stata, se possibile, intervistata la madre.

**Risultati.** Sono circa 9 milioni (15,6% della popolazione) gli italiani che hanno fatto uso di almeno una terapia non convenzionale nei tre anni precedenti l'intervista (1997-1999). Una grossa proporzione di utilizzatori è rappresentata dai bambini: il 9,2% dei bambini in età compresa tra 0 e 14 anni ha infatti fatto ricorso ad almeno una terapia non convenzionale nel periodo in esame. Il ricorso alle terapie non convenzionali segue, come tra gli adulti, un chiaro trend geografico: il 20% dei bambini che utilizzano le terapie non convenzionali risiede nell'Italia Nord Orientale, il 9,5% nel Centro e solo l'1,9% nel Sud. Il dato riflette chiaramente differenze socio economiche nella popolazione italiana. I medici di famiglia sono al corrente dell'utilizzo delle TNC da parte dei loro pazienti in età pediatrica nel 68,6% dei casi. La terapia non convenzionale maggiormente utilizzata dai bambini è l'omeopatia (7,7%), seguita dalle erbe medicinali (2,5%). Tra i bambini che vengono curati con l'omeopatia, il 39,3% lo fa per trattare malattie acute, il 27,9% per migliorare la qualità della vita e il 21,1% per alleviare sindromi dolorose. Il 78,5% dei genitori di bambini che utilizzano l'omeopatia ritiene che i loro figli ne abbiano tratto benefici, solamente il 3,5% ritiene di non aver avuto alcun beneficio.

Sono più del 70% i bambini che utilizzano le TNC ad avere o la mamma o il papà che utilizzano l'omeopatia; più del 30% hanno entrambi i genitori che si curano con l'omeopatia. In particolare, sono soprattutto la mamme (63,9%) che fanno ricorso all'omeopatia.

**Conclusioni.** Le terapie non convenzionali, e tra queste l'omeopatia più delle altre, sono largamente utilizzate nella popolazione pediatrica italiana. Riteniamo, quindi, particolarmente importante che si sottopongano le terapie non convenzionali, così come anche quelle convenzionali, a delle prove di efficacia e di tossicità. Per fornire agli utilizzatori informazioni su loro profilo beneficio/rischio.

## TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA: PRESENTAZIONE DI UN SISTEMA DI MONITORAGGIO DELLA TERAPIA IN PIEMONTE

G. Migliaretti (a), A. Borraccino (a), G. Aimaretti (b), J. Bellone (c), A. Ravaglia (d),  
F. Camanni (b), F. Cavallo (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università di Torino*

(b) *Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino*

(c) *Divisione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliera OIRM,  
Torino*

(d) *Assessorato alla Sanità, Regione Piemonte, Torino*

**Introduzione.** È ampiamente dimostrato che l'ormone della crescita (Growth Hormone, GH) svolge fondamentali azioni metaboliche e condiziona importanti funzioni strutturali (apparato cardiovascolare e muscoloscheletrico) che comportano la necessità di procedere quando necessario al trattamento sostitutivo con GHrh (Growth Hormone releasing hormone) nei bambini e negli adulti. Nell'ambito di un progetto regionale indirizzato al controllo e al monitoraggio della corretta applicazione della terapia ad ormone della crescita, in Piemonte dal mese di gennaio 2000 è attivo il Registro dei soggetti in trattamento con ormone della crescita, presso gli 11 centri regionali abilitati.

Il presente lavoro intende presentare il progetto del Registro discutendo i primi risultati tratti dai dati disponibili.

**Metodi.** Ogni paziente viene visitato all'ingresso nello studio e ogni 6 mesi dopo la visita basale. Le informazioni, rilevate da ciascun centro ed in seguito inviate al centro coordinatore (Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Unità di Statistica – Università di Torino), sono di tipo anagrafico e clinico.

Sulla base dei 503 pazienti in trattamento fino a maggio 2001 viene presentata un'analisi descrittiva della casistica e una stima di prevalenza dei pazienti con deficit di GH in Piemonte effettuata prendendo come riferimento la popolazione piemontese nel 1999 (dati tratti dalla Banca Dati Demografica Evolutiva della Regione Piemonte, BDDE), suddivisa per età in adulti ( $\geq 18$  anni) e bambini ( $< 18$  anni).

**Risultati.** A maggio 2001 risultano in cura presso gli 11 centri piemontesi 379 bambini e 124 adulti, con una maggiore proporzione di maschi (63,6% tra i bambini e 60,5% tra gli adulti). I tassi di prevalenza per adulti e bambini calcolati solamente sui residenti in Piemonte risultano rispettivamente di  $0,33 \times 10.000$  (0,41 tra i maschi e 0,25 tra le femmine) e  $5,37 \times 10.000$  (6,63 tra i maschi e 4,03 tra le femmine). I pazienti in trattamento sono affetti, nella maggior parte dei casi, da Deficit di GH (91,6% per i bambini e 100% per gli adulti); tra i bambini sono presenti anche casi di Sindrome di Turner e di Insufficienza Renale Cronica (IRC), rispettivamente nel 6,9% e 1,8% dei casi.

# LA RIVOLUZIONE FARMACEUTICA 2001. CONSEGUENZE SULLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA CONVENZIONATA: LA SITUAZIONE DELLA ASL 5 LA SPEZIA - REGIONE LIGURIA

G.P. Montanari, A. Iaquina

*Dipartimento Attività Farmaceutiche, Unità Operativa Farmaceutica Territoriale, ASL 5  
La Spezia*

**Introduzione.** Le conseguenze degli interventi regolatori sull'andamento della prescrizione farmaceutica possono essere opportunamente monitorate tramite l'analisi dei dati. La scelta dei parametri da analizzare, come ad esempio il numero dei pazienti trattati, permette di rendere i dati più significativi, anche per un'analisi epidemiologica.

Ciò è particolarmente importante nel momento attuale a causa del notevole incremento della spesa farmaceutica.

**Obiettivi.** Analizzare l'andamento delle prescrizioni attraverso il monitoraggio di indicatori quali: spesa lorda, pezzi prescritti, numero trattati, trattati/1000 assistibili, spesa e trattati per fasce di età, complessivamente, per gruppi terapeutici e farmaci soggetti ad aumento delle prescrizioni.

**Metodi.** La ASL 5 utilizza il sistema di monitoraggio on line DANAE - ARGO CINECA. I dati delle ricette sono incrociati con quelli delle anagrafi ASL. Tale sistema permette di conteggiare una sola volta gli assistiti anche se registrati alternativamente con matricola regionale o con codice fiscale e di considerare "trattati" solo assistiti riconosciuti nelle anagrafi aziendali, scartando i codici errati.

**Risultati.** La spesa farmaceutica della ASL 5 ha subito, nel 1° semestre 2001, un incremento del +26%, con un andamento crescente nei tre bimestri.

Una significativa differenza di spesa e pezzi si è verificata per i farmaci psicoanalitici, antiinfiammatori, antiulcera, ipolipemizzanti, antiasmatici e per quelli del sistema renina/angiotensina.

La variazione % di spesa e pezzi è maggiore nel 3° bimestre, con un significativo incremento, per i farmaci soggetti al DM 22.12.2000, tra il 1° e il 2° bimestre.

Per i primi quattro gruppi si è verificato anche un sostanziale incremento % dei trattati, inferiore negli altri due gruppi.

Il dato più significativo è quello degli psicoanalitici: nei 3 bimestri la variazione % 2001/2000 della spesa è passata dal + 49% al +200%, i trattati/1000 assistibili da 28 a 45.

**Conclusioni.** Dall'analisi dei dati si deduce che l'aumento di spesa, pezzi e numero di trattati, per i farmaci soggetti al DM 22.12.2000, è correlato all'entrata in vigore dello stesso.

L'incremento di spesa e pezzi per gli altri farmaci è correlato ad altri fattori, tra cui un maggior numero di prescrizioni e l'effetto "mix".

L'analisi illustrata evidenzia che gli interventi regolatori si traducono in concrete modifiche del comportamento prescrittivo, quantificabili tramite un accurato monitoraggio.

## VALUTAZIONE DELL'USO DEI FARMACI INNOVATIVI NELLA ASL RM/A

G. Morelli (a), M.R. Straccamore (a), G. Riccioni (b), L. Lombardozzi (b)

(a) *Presidio Farmaceutico, 1°, 2°, 3° distretto, Dipartimento del Farmaco ASL RM/A*

(b) *Centro di Informazione sul Farmaco di Riferimento Regionale,  
Dipartimento del Farmaco ASL RM/A*

**Introduzione.** Con la Legge 648 del 23 dicembre 1996 è stato istituito un elenco di medicinali erogabili, qualora non esista una valida alternativa terapeutica, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Di tale elenco, predisposto ed aggiornato periodicamente dalla CUF fanno parte:

- medicinali la cui commercializzazione è autorizzata da altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui sono già disponibili risultati clinici di fase seconda;
- medicinali da impiegare per indicazione terapeutica diversa.

La richiesta di inserimento in tale elenco proviene da associazioni di malati, dalle società scientifiche, da organismi sanitari pubblici o privati.

I medicinali inseriti in elenco possono essere prescritti da strutture specializzate ospedaliere, universitarie, Istituti di Ricovero e Cura a carattere scientifico oppure da strutture indicate nell'allegato al singolo provvedimento sulla base di un piano terapeutico e previa acquisizione del consenso informato scritto del paziente.

**Metodi.** Il nostro lavoro è partito dall'analisi di tale elenco evidenziando la tipologia del farmaco (estero, in sperimentazione o per indicazioni diverse), la motivazione dell'inserimento e dell'eventuale esclusione, ed è giunto alle modalità di applicazione della legge 648/96 nella nostra Azienda.

La popolazione presa in esame di 303.539 abitanti è relativa al 1°, 2°, 3° distretto sanitario; sono stati individuati il numero dei pazienti e la patologia relativa, i farmaci più prescritti, il loro consumo, la durata del trattamento e l'impegno economico.

**Conclusioni.** Nel periodo di applicazione della Legge 648/1996 sono afferiti al distretto sanitario 9 pazienti di cui 8 affetti da sindrome mielodisplasica, 1 con patologia conseguente a difetti enzimatici del ciclo dell'urea. Tra i pazienti con sindrome mielodisplasica, due hanno interrotto la terapia (il primo dopo 9 mesi, il secondo dopo 1 mese) e due hanno aumentato il dosaggio dell'Eporex da 10.000 a 40.000 unità; gli altri risultano tuttora in trattamento con posologie personalizzate di volta in volta.

La spesa totale per i pazienti affetti da sindrome mielodisplasiche è stata di Lit 86.670.000, mentre per il paziente con deficit enzimatico la spesa è stata di 1.687.220.

Nell'autorizzare l'uso di farmaci non ancora pienamente validati si deve tenere conto di molti elementi: la gravità della malattia, l'inesistenza di opzioni terapeutiche efficaci, gli indizi di utilità clinica e di relativa sicurezza del farmaco e l'urgenza delle decisioni. La Legge 648/1996 risulta di grande importanza perché permette di intervenire su patologie gravi e consente la valutazione dell'efficacia dei trattamenti nel tempo.

## LA SEGNALAZIONE SPONTANEA IN ITALIA: L'ESPERIENZA DI TRE REGIONI

U. Moretti (a), R. Leone (a), A. Cocci (b), F. Mozzo (a), N. Montanaro (c), D. Motola (c),  
A. Pastormerlo (b), G. Pilastro (a), D. Resi (c), M. Venegoni (b), G.P. Velo (a),  
A. Conforti (a)

(a) *Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona*

(b) *Gruppo di Farmacovigilanza della Lombardia, Milano*

(c) *Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci, Università di Bologna*

Lo scopo principale della segnalazione spontanea è quello di individuare tempestivamente i cosiddetti segnali d'allarme, rappresentati dalle reazioni non note e/o gravi. Per raggiungere questo scopo debbono essere seguiti due obiettivi principali: aumentare il tasso di segnalazione e migliorare la qualità e completezza delle segnalazioni ricevute.

In Italia il sistema della segnalazione spontanea è organizzato centralmente, e il tasso di segnalazione è basso a confronto con quello dei principali paesi europei. La stessa Legge 44/1997 non ha inciso in maniera significativa e duratura sui risultati del sistema.

Alcune iniziative regionali sono sorte negli ultimi anni, mostrando come una maggiore attività e coinvolgimento a questo livello porta ad un aumento considerevole nel numero delle segnalazioni. Dal gennaio 2000 le regioni Veneto, Lombardia ed Emilia Romagna hanno raccolto le segnalazioni in un unico database, utilizzando un medesimo programma con uno stesso sistema di codifica per farmaci (sistema Codifa), patologie (ICD-9) e reazioni (WHO-ART, Uppsala Monitoring Centre OMS). Il database attualmente comprende 18.000 segnalazioni (Veneto dal 1988, Lombardia dal 1993, Emilia Romagna dal 2000). Nel 2000 le segnalazioni raccolte sono state 2507 (947 dal Veneto, 784 dalla Lombardia, 776 dall'Emilia Romagna), pari ad un tasso di 139,7 segnalazioni per milione di abitanti, valore ancora lontano dall'obiettivo di 300 segnalazioni per milione di abitanti che rappresenta il "gold standard" per un efficiente sistema di farmacovigilanza. Anche se questo dato è in calo rispetto al 1999, le segnalazioni raccolte in queste tre regioni corrispondono nel 2000 al 53% del totale delle segnalazioni in Italia, con un tasso tre volte superiore. Il 44% delle schede riporta almeno una segnalazione grave secondo la Critical Term List dell'OMS. Il 48,4% delle segnalazioni proviene da medici ospedalieri, il 50,1% dai medici territoriali e solo l'1,5% dai farmacisti. Ad ogni scheda è stato assegnato un giudizio di causalità farmaco-reazione, secondo quanto riportato dal centro OMS di Uppsala. Nel 3% delle schede il giudizio è "certo", nel 47% "probabile", nel 35% "possibile". Nell'11% delle schede le informazioni riportate non hanno consentito l'attribuzione di un giudizio di causalità. Il 16% delle segnalazioni riporta reazioni avverse non riportate nel foglietto illustrativo del farmaco.

## VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DELLE REAZIONI AVVERSE IN AMBIENTE OSPEDALIERO: UNO STUDIO PILOTA

M. Morgutti (a), A. Belisari (b), L.G. Mantovani (b)

(a) *Dirigenza Medica di Presidio, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano*

(b) *Centro di Farmacoeconomia, Università degli Studi di Milano*

**Introduzione.** Le reazioni da farmaci (Adverse Drug Reaction - ADR) nei soggetti ospedalizzati possono rappresentare un notevole aggravio di spesa in termini di prolungamento del ricovero, procedure diagnostiche, terapie aggiuntive. Non esistono, a nostra conoscenza, dati italiani, anche se il dato che circa il 5% degli accessi in Pronto Soccorso risulta attribuibile ad ADR rende verosimile che anche nella nostra realtà il costo delle ADR non sia indifferente. Abbiamo verificato la fattibilità di un'indagine economica sul peso delle ADR in un'Azienda Ospedaliera (AO).

**Metodi.** Abbiamo stimato l'insorgenza di ADR nel periodo gennaio-febbraio 2001 in un reparto di Medicina ed in uno di Chirurgia, per verificare se la lunghezza della degenza (LOS) fosse superiore nei soggetti con o senza ADR, utilizzando il test t di Student e l'analisi di regressione lineare multivariata, e aggiustando per età e sesso.

**Risultati.** Complessivamente, sono stati inclusi nello studio 189 pazienti (112 maschi, 77 femmine), con età media di 65 (+16) anni e degenza media di 10,7 (+8) giorni. Sono state registrate 17 ADR, provenienti soprattutto dal reparto di Medicina (15 vs 2), corrispondenti ad un'incidenza cumulata del 9% (IC 95%: 4,9%-13,1%). Le distribuzioni per sesso ed età dei soggetti con ADR (65,4 anni in media, 59% maschi) non differiscono significativamente da quelle dei soggetti senza ADR (60,5 anni in media, 59% maschi). La degenza media registrata nei soggetti con ADR è stata significativamente superiore a quella dei soggetti senza ADR (19,4 vs 9,8,  $P < 0,0001$ ), risultato confermato dall'analisi multivariata ( $P < 0,0001$ ). La tipologia delle ADR mostra che la maggior parte (9 su 17) sono alterazioni di parametri di laboratorio.

**Conclusioni.** L'insorgenza di ADR risulta abbastanza frequente e pare influenzare significativamente la LOS. Data la esiguità del campione è difficile riferire le stime del presente studio pilota all'intera popolazione dei ricoverati. Tuttavia una proiezione dei nostri dati all'intero anno nei due reparti considerati comporta un totale di 1.643 giorni di degenza aggiuntivi attribuibili ad ADR, che corrisponderebbe a circa 21.000 giorni di degenza per l'intera AO (che ha effettuato circa 20.000 ricoveri nell'anno 2000, degenza media di 10,8 giorni). Una parte consistente del peso per l'ospedale delle ADR pare evitabile.

## LA SPESA PER FARMACI IN ITALIA NEL 1° SEMESTRE 2001

P. Panei (a), A. Addis (b), M. Brunetti (b), B. Caffari (a), R. Da Cas (a), N. Magrini (b),  
A. Menna (b), F. Ravaioli (c), F. Tosolini (c), G. Traversa (a), R. Raschetti (c)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *CeVAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria), Modena*

(c) *Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza,  
Ministero della Salute, Roma*

L'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali ha analizzato i dati di consumo sul territorio nel 1° semestre del 2001. Sono state utilizzate tre fonti di dati. La prima è rappresentata dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR) che rappresentano i documenti contabili sulla base dei quali le ASL effettuano i rimborsi alle farmacie. La seconda è rappresentata dai dati IMS (Istituto di Misurazione Statistica), che derivano dai volumi di vendita dei grossisti farmaceutici. La fonte IMS offre informazioni sui farmaci a carico del cittadino (fascia C) e sui farmaci del SSN (fascia A+B) acquistati direttamente dal cittadino. La terza è rappresentata dai dati di vendita delle farmacie sui farmaci effettivamente prescritti a carico del SSN. I tre flussi informativi possono presentare lievi discordanze a causa della diversa natura e della possibile differenza temporale nella rilevazione.

La spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN è stata di circa 11.644 miliardi. Rispetto al corrispondente periodo del 2000, l'incremento è stato del 36,5% (3.100 miliardi) per la spesa netta, del 24% per la spesa lorda, e del 13% se si considera il complesso della spesa (pubblica e privata) per i farmaci di classe A e B. La quota di spesa per i farmaci di fascia A e B a carico del SSN è aumentata dall'86% al 94% e si è contemporaneamente ridotto l'acquisto privato degli stessi. Gli acquisti dei farmaci di fascia C (a totale carico dei cittadini) sono diminuiti dell'1% circa in termini di spesa con una contrazione del 6% nel numero delle confezioni vendute. Si osserva un aumento di circa 3.100 miliardi di cui circa 1.000 miliardi per il mancato introito del ticket. I farmaci del sistema cardiovascolare forniscono il maggiore contributo all'incremento della spesa pubblica e privata per i farmaci di classe A e B. Il 32% dell'aumento è attribuibile a questi farmaci, in particolare gli antiipertensivi. Importanti incrementi di spesa si osservano per i farmaci del sistema muscolo - scheletrico (+38%), del sistema nervoso centrale (+39%) e dell'apparato respiratorio (+33%). I farmaci antimicrobici presentano invece un calo del 2%. Permane una notevole variabilità regionale nella spesa pro capite e nella crescita percentuale della spesa nel primo semestre del 2001 rispetto allo stesso periodo del 2000. Il range di incrementi per la spesa netta pesata varia dal 23% dell'Umbria al 41% della Calabria. Tra le regioni a più alta spesa netta pro capite su popolazione pesata (Campania, Lazio, Sicilia e Calabria), Lazio, Sicilia e Calabria fanno registrare un incremento di spesa di circa il 40%, superiore quindi all'incremento medio nazionale, mentre la Campania, pur restando la regione con la spesa più elevata, registra un incremento del 32%, inferiore, quindi, alla media nazionale.

## REAZIONI EXTRAPIRAMIDALI CORRELATE A FARMACI IN PAZIENTI PEDIATRICI

P. Panei (a), F. Menniti Ippolito (a), R. Da Cas (a), G. Traversa (a), L. Saggiocca (b),  
F. Menna (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Azienda Ospedaliera "Santobono-Pausilipon", Napoli*

Un sistema di monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci in età pediatrica è stato attivato nel novembre 1999 all'Ospedale Santobono di Napoli, il più grande ospedale pediatrico del mezzogiorno con oltre 45.000 accessi annui al Pronto Soccorso e 20.000 ricoveri. Nell'ambito dello studio, di tipo caso-controllo, sono arruolati tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso, indipendentemente dalla loro esposizione a farmaci, per le seguenti 4 condizioni: disturbi del sistema nervoso centrale e periferico; lesioni esofago-gastro-duodenali confermate endoscopicamente; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti; piastrinopenie (numero di piastrine inferiori a 100.000). Tali condizioni sono state individuate in quanto includono la maggior parte degli eventi avversi potenzialmente da farmaci.

Per ciascun paziente è stata ricostruita, con un'intervista ai genitori, l'anamnesi farmacologica relativa alla prescrizione di farmaci e alla somministrazione di vaccini rispettivamente 3 e 6 settimane prima dell'inizio dei sintomi che hanno causato il ricovero ospedaliero.

Nel primo anno e mezzo di studio (novembre 1999-maggio 2001) sono stati arruolati 325 bambini che rispettavano i criteri di inclusione. Di questi 116 presentavano problemi neurologici, di cui 7 reazioni extra-piramidali. In cinque casi, la sintomatologia extra-piramidale è insorta in bambini di età compresa tra 6 mesi e 7 anni che avevano ricevuto metoclopramide per la presenza di vomito associato a febbre e sintomi influenzali. Tre di questi cinque bambini avevano assunto da 2 a 10 volte la dose massima consigliata nel foglietto informativo della specialità. In un altro caso si è osservata una reazione extra-piramidale dopo la somministrazione di clobopride con un dosaggio doppio del massimo raccomandato.

È auspicabile che in futuro i farmaci vengano ammessi all'uso pediatrico dopo studi ad hoc e che da parte dei medici ci sia una maggiore cautela nell'uso di farmaci in presenza di malattie a risoluzione spontanea in un intervallo temporale breve (es. sindromi influenzali, gastroenteriti virali, ecc.).

## LE METANALISI E LA PRATICA CLINICA

F. Pellegrino, R. Mennella, G. Donnarumma, C. Malangone, L. Amato, L. Cuomo,  
C. Galani, S. Giannullo, A. Graziani, A. Riva, G. Troiano, T. Vitale, M. Forte  
*Unità Operativa Salute Mentale ASL SA 1/5, Costa d'Amalfi*

L'introduzione di attività di ricerca nella pratica clinica rappresenta una problematica di sempre maggiore attualità considerata l'importanza di poter riflettere sul rapporto esistente tra le indicazioni terapeutiche relative ad un farmaco quali si evincono dalle metanalisi e la reale valutazione del farmaco nel concreto dell'esperienza quotidiana.

Se si guarda alla letteratura degli ultimi anni sull'uso dei farmaci psicotropi si nota un conflitto crescente tra i dati derivanti dagli studi randomizzati controllati (*evidence*) e le conclusioni tratte dal riesame di questi stessi in termini complessivi (*meta-evidence*). Un conflitto analogo è quello tra *efficacy* ed *effectiveness* che si fonda sulla distanza spesso drammatica tra i setting sperimentali ed i setting reali.

Mentre gli studi clinici osservano infatti popolazioni di pazienti selezionate ad opera di ricercatori che si muovono con obiettivi precisi e definiti temporalmente, nella realtà di un Centro di Salute Mentale (CSM) la popolazione di pazienti appare estremamente eterogenea e condizionata da un numero indefinito di variabili cliniche ed extracliniche che possono influire talvolta in maniera determinante sulla scelta e sull'andamento del programma terapeutico.

Lo studio che presentiamo rappresenta in via preliminare lo sforzo dell'Unità Operativa Salute Mentale dell'ASL SA1/5 di introdurre nella pratica clinica delle modalità operative che siano allo stesso tempo momento di riflessione rispetto al proprio operato e possibilità di confronto con le linee guida di riferimento. In questo modo è stato possibile avere un quadro generale delle modalità prescrittive adottate.

Lo studio si propone di valutare l'uso degli psicofarmaci in un CSM e in particolare di valutare e discutere i seguenti aspetti:

- uso degli stabilizzatori dell'umore: tipo, posologia, motivi del loro eventuale mancato utilizzo, associazione di più stabilizzatori;
- uso dei farmaci antidepressivi: tipo, posologia, associazione di più antidepressivi, durata del trattamento, motivi di eventuali sospensioni precoci;
- uso dei neurolettici: tipo, posologia, associazione tipici-atipici: frequenza e motivi dell'associazione, tipo di neurolettico al primo episodio;
- uso delle benzodiazepine: tipo, posologia, durata del trattamento;
- correlazione tra tipo e dose del farmaco utilizzato ed alcune variabili indipendenti, quali età, diagnosi, sesso, durata della malattia;
- implicazioni terapeutiche della comorbidità, psichiatrica e/o organica;
- frequenza e tipo di associazioni tra diverse classi di psicofarmaci.

Lo studio, tutt'ora in corso, viene condotto attraverso la revisione delle cartelle cliniche di pazienti seguiti regolarmente negli ultimi 3 anni, con diagnosi secondo il DSM-IV.

## ATTIVITÀ CLINICA E MONITORAGGIO DELLA TERAPIA IN UN CENTRO DI SALUTE MENTALE

F. Pellegrino, R. Mennella, G. Donnarumma, C. Malangone, L. Amato, L. Cuomo,  
C. Galani, S. Giannullo, A. Graziani, A. Riva, G. Troiano, T. Vitale, M. Forte  
*Unità Operativa Salute Mentale ASL SA 1/5, Costa d'Amalfi*

**Introduzione.** Il progetto “Farmaci e Salute” messo a punto dall’Unità Operativa Salute Mentale dell’ASL SA 1/5 intende promuovere nell’ambito delle attività cliniche un monitoraggio costante dello stato di salute dei pazienti in trattamento presso il nostro Centro.

In particolare l’attenzione dell’équipe si è polarizzata sulla valutazione degli effetti collaterali dei farmaci in pazienti in trattamento cronico con psicofarmaci attraverso il monitoraggio dei principali parametri ematochimici e della funzionalità cardiaca, e approfondendo, laddove necessario, il rapporto esistente tra la somministrazione del farmaco e l’effetto rilevato. I pazienti in trattamento presso il nostro centro vengono periodicamente sottoposti al controllo dei parametri bioumorali e della funzionalità cardiaca; pertanto è stato possibile annotare la comparsa di eventuali alterazioni di tali parametri conseguenti al trattamento farmacologico.

L’importanza dello studio è ancora maggiore laddove si considera che la popolazione interessata allo studio riguarda soggetti affetti da patologie psichiche croniche ed altamente invalidanti che non avrebbero altra possibilità di essere monitorati se non attraverso una “politica attiva” di intervento da parte dei Centri di Salute Mentale, in linea con quanto previsto dal Ministero della Salute.

Lo studio si propone di valutare gli effetti collaterali degli psicofarmaci in pazienti in trattamento cronico, e in particolare di valutare e discutere gli effetti collaterali conseguenti al trattamento con stabilizzatori del tono dell’umore, con antidepressivi triciclici, con neurolettici tipici e atipici, usati da soli e in associazione e correlati a variabili quali posologia, età, sesso, concomitanza di patologie organiche.

**Metodi.** Lo studio, tutt’ora in corso, viene condotto su pazienti seguiti regolarmente negli ultimi 3 anni attraverso:

- la revisione delle cartelle cliniche;
- la valutazione dei principali parametri ematochimici (emocromo, indici di funzionalità epatica e renale, glicemia, amilasemia) effettuata prima del trattamento, a un mese e a sei mesi dall’inizio del trattamento;
- la valutazione della funzionalità cardiaca (ECG) prima del trattamento e a sei mesi dallo stesso.

## **L'UTILIZZAZIONE DELL'INTERFERONE $\alpha$ -2A E DELL'INTERFERONE $\alpha$ -2B NELL'ASL 4 DI COSENZA: VALUTAZIONE DELLE SCHEDE DI SEGNALAZIONE REGISTRO USL DEGLI ANNI 1999-2000**

B. Piro (a), A. Barbieri (b), P. Franco De Gregorio (b), V. Biagiarelli (b)

(a) *Servizio Farmaceutico ASL 4, Cosenza*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Catanzaro*

**Introduzione.** L'interferone (IFN) è costituito da una famiglia di proteine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) prodotte dalle cellule in seguito a stimolazione virale, batterica ecc. È coinvolto nei processi di difesa naturali dell'organismo, infatti stimola la produzione di proteine effettrici dotate di capacità antivirali, con questi presupposti è stato considerato fino a pochi anni fa l'unico farmaco valido nella terapia dell'epatite cronica B e C.

Il presente lavoro si propone di verificare la corretta utilizzazione del farmaco riguardo le linee guida e, inoltre, di valutare i dati epidemiologici in rapporto alla presenza sul territorio in esame di Centri specialistici Ospedalieri autorizzati alla prescrizione. In particolare sono stati presi in esame l'IFN  $\alpha$  -2a e l'IFN  $\alpha$  -2b che sono risultati essere i più prescritti nel periodo 1999-2000 nell'ASL 4 di Cosenza, che presenta un bacino d'utenza di 300.000 abitanti.

**Metodi.** Sono state analizzate le schede di Registro USL segnalate nel periodo 1999-2000 utilizzando una scheda riepilogativa dati, elaborata usando il programma Microsoft Excel. In questa scheda sono stati introdotti i dati relativi al sesso ed età, patologia, posologia, provenienza della prescrizione. Sui dati raccolti è stato valutato il consumo presunto rapportandolo anche a quello effettivo che risultava dalla analisi puntuale dei dati di prescrizione.

**Risultati e Conclusioni.** Dalla prima elaborazione dei dati raccolti i pazienti in trattamento con IFN  $\alpha$  -2a e IFN  $\alpha$  -2b risultano essere 286 (113 nel 1999, 173 nel 2000) con una prevalenza di utilizzo nel sesso maschile. Le patologie prevalenti sono state l'Epatite Cronica Attiva da virus C (57% anno 1999 - 67% anno 2000) le Leucemie Mieloidi Croniche (13% anno 1999 - 7% anno 2000), mentre le rimanenti segnalazioni sono rappresentate da una miscellanea di altre patologie.

I reparti di provenienza risultano quelli di gastroenterologia, malattie infettive, epatologia, ematologia.

Sono in elaborazione i dati relativi alla corretta utilizzazione del farmaco rispetto alle linee guida accreditate per il trattamento dell'Epatite Cronica Attiva da virus C.

Questa elaborazione ci ha permesso di utilizzare i dati in nostro possesso ai fini di una analisi della congruità della prescrizione sul territorio di un farmaco che può essere considerato indicatore epidemiologico di una patologia ad elevata rilevanza socio-sanitaria.

## **INTERNET COME STRUMENTO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO: L'ESPERIENZA DI WWW.FARMACOVIGILANZA.ORG**

G. Polimeni (a), S. Roncoroni (b), A. Russo (a), C. Cupani (a), M. Iacobelli (b),  
A.P. Caputi (a)

(a) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e Farmacologia,  
Sezione di Farmacologia, Università di Messina*

(b) *Direzione Medica Crinos SpA, Villa Guardia (CO)*

A distanza di circa due anni dalla sua creazione, il sito web [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org) è diventato un punto di riferimento per operatori sanitari e non nel campo della sicurezza sui farmaci. Il sito, attualmente sostenuto dalla “Fondazione Gianfranco Ferro”, una organizzazione no-profit tra le cui finalità vi è quella di promuovere la ricerca e la formazione sul corretto uso dei medicinali, si propone di divulgare tra il personale sanitario i principi generali, le tematiche più attuali e le normative vigenti in tema di farmacovigilanza, anche con il fine di incentivare la segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci. I dati forniti dal server di statistica collegato al sito nel corso dell'ultimo anno hanno reso possibile delineare il profilo degli utenti che vi accedono, e le aree di maggiore interesse. Altre iniziative (questionari on line, forum di discussione) hanno inoltre permesso di definire l'orientamento degli utenti in merito a specifiche problematiche. Al momento, sono oltre 2000 gli operatori sanitari registrati, che quindicinalmente ricevono una newsletter con l'elenco delle news e dei corsi inseriti. Tra gli utenti, le due categorie principalmente rappresentate sono i medici di medicina generale (14%) e i farmacisti privati (15%). Sotto questo aspetto, il sito è riuscito nel suo scopo di portare le problematiche connesse alla sicurezza dei farmaci al di fuori dei canali tradizionali (soprattutto accademici) all'interno dei quali vengono generalmente affrontate, dando la possibilità a medici e farmacisti di avere accesso in maniera rapida e mirata alle informazioni sui farmaci in commercio e di utilizzarle nella loro attività professionale quotidiana.

Il numero degli accessi al sito è in continua crescita, con una media mensile di quasi 200.000 pagine visitate. Sorprendentemente, il 62% degli accessi è straniero e questo malgrado il sito sia interamente in lingua italiana. Ciò è probabilmente da attribuirsi al fatto che il sito è indicizzato dai principali motori di ricerca e che ogni 15 giorni viene inserito un link agli articoli di farmacovigilanza apparsi nella letteratura internazionale. Inoltre, gli accessi al sito dall'Europa (Italia compresa) hanno complessivamente contato per circa il 70%, con Italia, Paesi Bassi e Francia ai primi tre posti. Gli accessi dal Nord America hanno invece contato per il 25%. Il restante 5% degli accessi proviene dagli altri paesi collegati, principalmente Canada e Australia.

## INCIDENZA DI REAZIONI AVVERSE E FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO IN PAZIENTI HIV POSITIVI IN TRATTAMENTO CON HAART

T. Quirino (a), P. Bonfanti (a), I. Faggion (a), E. Ricci (b), L. Valsecchi (a), S. Carradori (a), L. Pusterla (a), P. Fortuna (a), L. Timillero (a), S. Miccolis (a), C. Magnani (a), S. Landonio (a), A. Gabbuti (a), R. Cinelli (a), F. Parazzini (b), G.M. Vigevani (a)  
(a) Gruppo CISAI (10 Divisioni Italiane di Malattie Infettive), Milano  
(b) Istituto Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

**Introduzione.** Valutare l'incidenza di eventi avversi in pazienti trattati con HAART contenente un Inibitore della Proteasi (IP) e identificare eventuali fattori di rischio legati alla comparsa di reazioni avverse.

**Metodi.** Si tratta di uno studio di coorte, multicentrico, prospettico che ha coinvolto 10 Divisioni di Malattie Infettive del Nord Italia. Dal settembre 1997 al settembre 2000 sono stati arruolati 1.480 pazienti con età media 37,1 anni (DS  $\pm$  8,1); il tempo di follow-up è di 22 mesi (range 1-30). La media dei linfociti CD4+ all'arruolamento è di 265 cell/mm<sup>3</sup> (DS  $\pm$  201). La gravità degli eventi è stata valutata utilizzando la scala degli eventi avversi degli studi ACTG. Il tasso di incidenza di eventi è stato calcolato come numero di reazioni in relazione al tempo-persona di osservazione.

**Risultati.** 222 pazienti (15%) hanno sospeso la terapia per comparsa di eventi avversi; in 172 casi il trattamento è stato variato (11,6%) per fallimento. Il tasso di incidenza di eventi avversi per i singoli farmaci è stato il seguente: ritonavir 95,3 eventi per 100 anni/persona (IC 95%: 94,1-96,4), ritonavir/saquinavir HGC 91,9 (IC 95%: 90,3-93,4), indinavir 52,5 (IC 95%: 52-53), nelfinavir 47,2 (IC 95%: 46,5-47,9), saquinavir HGC 34,1 (IC 95%: 33,5-34,7). Il tasso di incidenza di eventi avversi gravi (grado 3 e 4) è il seguente: ritonavir 32,4 (IC 95%: 31,7-33,1), ritonavir/saquinavir HGC 26,9 (IC 95%: 26,1-27,8), indinavir 14,4 (IC 95%: 14,2-14,7), saquinavir HGC 10,6 (IC 95%: 10,3-11), nelfinavir 8,4 (IC 95%: 8,1-8,7). Nei soggetti con epatopatia il rischio di sviluppare reazione avversa è significativamente aumentato sia considerando tutti gli eventi (RR 1,3; IC 95%: 1,1-1,5) che per le sole reazioni severe (RR 1,5; IC 95%: 1,1-2,0); nel sesso femminile, nei pazienti di età superiore a 25 anni e in quelli con malattia conclamata il rischio è significativamente aumentato per tutti gli eventi, ma tale significatività scompare se si valutano solo le reazioni gravi. Per quanto riguarda il grado di immunodepressione il rischio relativo è significativamente minore in pazienti con un numero di linfociti CD4+ all'arruolamento >500 mm<sup>3</sup> (RR 0,5; IC 95%: 0,3-0,9). Infine ritonavir (RR 2,1; IC 95%: 1,8-2,5) e l'associazione ritonavir-saquinavir HGC (RR 1,6; IC 95%: 1,3-2,0) presentano un rischio relativo per eventi avversi di ogni grado significativamente aumentato rispetto a indinavir (RR 1,0; IC 95%: 0,9-1,2) mentre saquinavir-HGC (RR 0,5; IC 95%: 0,4-0,6) e nelfinavir (RR 0,7; IC 95%: 0,6-0,9) sono i farmaci correlati ad un più basso rischio di comparsa di reazioni.

**Conclusioni.** La comparsa di eventi avversi si conferma come la principale causa di sospensione del trattamento HAART. L'analisi dei fattori predittori di rischio può permettere una migliore personalizzazione del trattamento.

## FOTOGRAFIA DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI IN UN OSPEDALE PEDIATRICO

R. Rossi, A. Mastrangioli, A. Coppini  
*Farmacia Interna , Istituto G. Gaslini, Genova*

**Introduzione.** Il servizio di Farmacia dell'Istituto G. Gaslini è referente, dal 1997, della gestione degli eventi e delle reazioni avverse (ADR) in seguito all'impiego di Farmaci e Dispositivi Medici.

Il servizio di Farmacia, dopo rapida valutazione di una corretta compilazione delle schede ministeriali, decodifica il principio attivo, individua la ditta produttrice ed invia con lettera di accompagnamento la scheda suddetta alla Direzione Sanitaria. Quest'ultima ne trasmette una copia al Ministero della Salute, una alla Regione ed una alla Ditta produttrice.

Tra il 1997 ed il primo semestre 2001 la Farmacia dell'Istituto G. Gaslini ha raccolto ed analizzato tutte le ADR segnalate con scheda ministeriale. Scopo di questa analisi era valutare la tipologia ed il numero di ADR segnalate al Ministero, valutare se esistevano patologie per le quali non erano mai state segnalate ADR e rilevare le segnalazioni per incidenti verificatisi con i dispositivi medici o durante lo svolgimento di sperimentazioni cliniche.

**Risultati.** Dal 1997 al primo semestre del 2001 alla Farmacia dell'Istituto G. Gaslini sono state segnalate 68 ADR di cui una relativa ad un vaccino, una relativa a mancata attività di un farmaco oggetto di sperimentazione clinica e due relative a dispositivi medici.

**Conclusione.** Nella realtà di un ospedale pediatrico quale è l'Istituto G. Gaslini l'attenzione sulla farmacovigilanza deve essere ancora più significativa visto che la popolazione in oggetto è costituita dai bambini, categoria piuttosto trascurata nell'ambito della ricerca farmacologica sia per motivi etici che per mancanza di incentivi finanziari per l'industria farmaceutica a dedicarsi a studi clinici controllati nella popolazione pediatrica.

Il 73% circa dei farmaci utilizzati in pediatria sono *off-label*, in molti casi i farmaci prescritti dai pediatri hanno indicazioni d'uso solo per l'età adulta e il loro impiego in ambito pediatrico è dettato dall'uso consolidato o dall'adeguamento di dosaggi in relazione al peso o all'età del bambino. Come conseguenza di ciò i bambini risultano essere maggiormente esposti al rischio di insorgenza di reazione avversa e la farmacovigilanza risulta essere l'unico strumento per controllare questo importante problema.

## **INIBITORI SELETTIVI DELLA CICLOSSIGENASI 2 E ALTRI FANS: PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA SIFO-FEDERFARMA LAZIO CON LA RILEVAZIONE DEI DATI ATTRAVERSO LE FARMACIE APERTE AL PUBBLICO**

R. Salotti (a), G. Palaggi (b), Gruppo di lavoro: SIFO Lazio “Area di Farmacovigilanza” e Federfarma Lazio “Farmacia oggi”

(a) *Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza ASL RM/C*

(b) *Federfarma Lazio*

**Introduzione.** Come noto la farmacovigilanza riveste grande importanza per la valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci e riguarda non solo la verifica della tollerabilità di un medicinale, ma anche la conferma dell’efficacia prevista e l’individuazione dei suoi possibili effetti non ancora conosciuti. Numerosi, infatti, sono i farmaci per i quali, sulla base di studi e indagini condotte anche attraverso le farmacie aperte al pubblico, il reale potenziale terapeutico è risultato soltanto dopo la commercializzazione.

Condurre uno studio di popolazione per valutare l’uso e la sicurezza di farmaci con il contributo volontario di un campione significativo di farmacie aperte al pubblico ubicate nel territorio della Regione Lazio. I farmaci oggetto dello studio sono gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, per i quali il contributo della vigilanza post-marketing può essere particolarmente costruttivo in quanto molecole di recente introduzione, e i principi attivi diclofenac e nimesulide, in quanto rappresentano i FANS più prescritti in Italia.

**Metodi.** È stato predisposto un questionario elaborato dal gruppo di lavoro che si occupa del progetto. Federfarma Lazio procederà all’arruolamento di 200 farmacie, di cui 150 a Roma e provincia e 50 nelle altre province del Lazio; i farmacisti sottoporranno il questionario a tutti i pazienti con prescrizioni dei FANS oggetto dell’indagine e si occuperanno della compilazione, mentre l’elaborazione dei dati raccolti sarà eseguita da un gruppo di farmacisti specializzandi in Farmacia Ospedaliera. Il progetto, predisposto nel più completo rispetto della riservatezza di tutte le persone coinvolte (cittadini e farmacisti), avrà inizio il primo ottobre e terminerà dopo trenta giorni.

**Risultati.** Il questionario è attualmente utilizzato in 5 farmacie di Roma per verificarne la funzionalità della struttura delle domande e sta ricevendo positiva attenzione da parte dei cittadini coinvolti. Rilevante elemento di interesse è costituito dall’indipendenza dell’iniziativa che, priva di sponsorizzazioni, è realizzata in modo autonomo attraverso la collaborazione di una Società Scientifica e di una Associazione di categoria.

**Conclusioni.** Il progetto consentirà anche di verificare se il cittadino sensibilizzato dal farmacista sia disponibile a rispondere al questionario segnalando tra l’altro reazioni avverse attualmente non evidenziate nella realtà regionale.

## REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PAZIENTI ANZIANI: INDAGINE PRESSO LE RESIDENZE SANITARIE ASSISTITE DI ROMA

R. Salotti (a), D. Botta (b), L. Bindi (c) G. Guaglianone (d), M. Nicotra (e), L. Ragni (d)

(a) *Dipartimento Farmaceutico ASL RM/C*

(b) *Servizio farmaceutico ASL RM/B*

(c) *Ministero della Salute, Roma*

(d) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università "La Sapienza", Roma*

(e) *Centro d'Informazione sul Farmaco GIOFIL, Roma*

**Introduzione.** Esiste una forte correlazione tra frequenza di reazioni avverse (ADR) da farmaci ed aumento dell'età. Tuttavia, nella regione Lazio, vi è un problema di "under-reporting" riguardo a questo tipo di popolazione.

L'obiettivo dell'indagine è quello di rilevare eventuali ADR da farmaci in una popolazione anziana costituita da pazienti ricoverati in Residenze Sanitarie Assistite (RSA) di Roma, attraverso la sensibilizzazione degli operatori sanitari coinvolti.

**Metodi.** È stata fatta una rilevazione, presso l'Assessorato per le politiche sanitarie della Regione Lazio, riguardante il numero di ultrasessantacinquenni residenti nella città di Roma (909.906 al 1/10/2000) e il numero delle RSA presenti sul territorio (14). È stata predisposta una scheda per ogni paziente, in cui sono stati raccolti dati anagrafici, ADR e farmaci sospetti, dosaggi, modalità e tempi di somministrazione, patologie e motivo dell'uso del farmaco, farmaci assunti contemporaneamente.

Tali schede sono state distribuite a sette RSA, in cui l'età media dei pazienti era 70 anni, attraverso incontri programmati con i responsabili delle stesse.

Lo studio è iniziato nel mese di maggio del 2001 ed avrà la durata di tre mesi.

**Risultati.** Sono stati contattati i sette responsabili delle RSA a cui sono state consegnate le schede. Nonostante l'interesse e la collaborazione degli operatori coinvolti non sono state riscontrate, nel primo trimestre, segnalazioni di sospette reazioni avverse e quindi non è stato possibile effettuare un'analisi dei risultati. È comunque emerso un interesse da parte degli operatori sanitari coinvolti che hanno manifestato la disponibilità a collaborare nell'indagine.

**Conclusioni.** Si ritiene che il periodo di osservazione sia stato breve per evidenziare ADR e sarà opportuno proseguire lo studio anche oltre il periodo previsto inizialmente (sei mesi). La sensibilità e l'interesse mostrato dagli operatori fa pensare ad una effettiva mancanza di RSA piuttosto che a una negligenza nella segnalazione delle stesse, inoltre le RSA reclutate sono per lo più di III livello quindi con una elevata qualità delle prestazioni sanitarie, ciò comporta una maggiore attenzione nella scelta e somministrazione delle terapie. Si è provveduto ad intervistare i responsabili Sanitari delle RSA per analizzare con loro questo primo risultato e soltanto in un caso si è riscontrata la convinzione, da parte del medico, di considerare eventuali ADR come un demerito nella sua pratica clinica .

## **STUDIO DI UN SISTEMA DI MONITORAGGIO A LIVELLO DI UN DISTRETTO DEI SERVIZI SANITARI DEI FLUSSI DI PRESCRIZIONE DEI FARMACI “GENERICI” E DEL “DOPPIO CANALE” NEI PRIMI 6 MESI DEL 2001**

P. Salvadori

*Distretto Servizi Sanitari di Empoli (FI)*

Il Distretto dei Servizi Sanitari di Empoli conta 83.000 abitanti con 72 Medici di Medicina Generale (MMG). Ad iniziare dal 2001 l'Unità Operativa Farmaceutica Territoriale della USL 11 di Empoli, ha fornito ciascun MMG di un report trimestrale che oltre a riportare la spesa farmaceutica di USL, lo scostamento di ciascun MMG, i farmaci ed i principi attivi più prescritti, riporta anche:

- rispetto ai farmaci “generici” il mancato risparmio di ciascun MMG, quanto cioè ciascun MMG avrebbe potuto risparmiare se a parità di principio attivo avesse prescritto quello a più basso costo;
- rispetto alla distribuzione dei farmaci a “doppio canale” (distribuzione diretta da parte della Azienda USL ovvero da parte delle farmacie esterne) la quantità e il prezzo dei farmaci prescritti e prelevati presso le farmacie esterne (pubbliche e/o private).

Se tutti i MMG avessero prescritto i generici a più basso costo si sarebbe risparmiato in un anno 445.283.600 di lire nel Distretto empolesse, circa 1 miliardo in tutta l'Azienda USL.

Se tutti gli Assistiti avessero ritirato i farmaci presso la USL, nel solo Distretto empolesse si avrebbe avuto un risparmio ipotetico annuo pari a 258.721.600 di lire, circa 700 milioni in un anno nella intera Azienda USL.

Il ruolo del Responsabile di Distretto in questo campo è quello di incontrare periodicamente i MMG, meglio se aggregati in gruppi, cooperative, team o altra forma associativa, discutendo con essi i flussi di prescrizione, nel rispetto della libertà di cura di ciascun cittadino, ma anche nella valutazione della corretta allocazione delle risorse insieme ad altri indicatori della attività del MMG quali la spesa per la specialistica e il tasso di ricovero degli assistiti di ciascun MMG.

Il monitoraggio prevede incontri almeno trimestrali con i gruppi di medici: nella seconda parte del corrente anno 2001 sarà valutata l'efficacia dell'opera capillare di incontri prima descritta.

## SEGNALAZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI DA FARMACI IN ETÀ PEDIATRICA

R. Sanciu (a), M.P. Fola (a), F. Spano (b), P.L. Solinas (c), G. Loru (c)

(a) Servizio Farmaceutico ASL n. 1, Sassari

(b) Farmacia Ospedale, Sassari

(c) Farmacia Ospedale, ASL 1, Sassari

**Introduzione.** Per informare e sensibilizzare i pediatri circa i problemi della farmacovigilanza è stata attuata una indagine conoscitiva mediante un questionario. La scelta di questa classe di medici si è basata sulla scarsa segnalazione di reazioni avverse comunicate dai pediatri al Servizio Farmaceutico della ASL 1 (dal 1993 al 2000 sono state inviate solo 20 (4,2%) schede di reazioni avverse relative a pazienti in età pediatrica su un totale di 480 schede).

**Metodi.** Per svolgere l'indagine conoscitiva è stato predisposto, ispirandosi a precedenti indagini un questionario articolato in quattro parti: la prima e la seconda volta a verificare le conoscenze dei medici sulla legislazione inerente la farmacovigilanza, le modalità di segnalazione adottate a scoprire le eventuali cause delle mancate segnalazioni; la terza e la quarta parte volte a verificare l'interesse dei medici ad approfondire le loro conoscenze circa la farmacologia di alcune categorie di farmaci. Il questionario è stato inviato singolarmente ad ogni pediatra, ad esso è stata allegata una lettera preaffrancata con la quale si invitava il sanitario a compilare il questionario in forma anonima e di inviarlo al Servizio Farmaceutico. In totale sono state inviate 92 lettere.

**Risultati.** Su 92 medici contattati solo 47 (51,1%) hanno risposto al questionario. Di questi ultimi: l'87,2% dichiara di essere a conoscenza della normativa Ministeriale relativa all'obbligatorietà della segnalazione di ADR; l'85,1% è a conoscenza dell'esistenza di una specifica modulistica ministeriale prevista per la segnalazione delle reazioni avverse osservate; il 31,9% ritiene di dover segnalare soltanto le reazioni più gravi e gli effetti non noti; il 29,8% sa che il modulo ministeriale deve essere inviato al Servizio Farmaceutico mentre il 55,3% non risponde alla domanda; il 44,6% preferisce comunicare verbalmente l'evento osservato all'informatore dell'industria farmaceutica. È da notare inoltre che il 78,7% dei *responder* dichiara di aver avuto difficoltà nello stabilire la correlazione tra evento osservato e farmaco assunto e il 2% ritiene inutile questo sistema di rilevazione.

**Conclusioni.** In base ai dati ricavati da questo programma di sensibilizzazione si deduce che il lavoro da fare è ancora tanto prima che ogni medico utilizzi le schede di segnalazione in modo routinario, non solo per documentare nuovi eventi avversi, ma per contribuire ad un uso razionale dei farmaci soprattutto in età pediatrica. Un approccio multicentrico sembra indispensabile per la valutazione del profilo di rischio/beneficio degli interventi farmacologici nei bambini in differenti contesti di impiego. È auspicabile la nascita di reti di farmacovigilanza che coinvolgano pediatri, farmacisti e genitori, i quali non siano solo raccoglitori e segnalatori di dati, ma interlocutori di un progetto di ricerca di lunga durata, che abbia come parte integrante il monitoraggio anche di problemi clinici e della gestione complessiva del bambino e dei suoi effettivi bisogni.

## **PRESCRIVIBILITÀ E COSTI DEI FARMACI GASTROINTESTINALI NEL 1999 E 2000: LE SCELTE GESTIONALI DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE**

D. Serraglia, C. Salvato, G. Terrazzani, A. Chinellato  
*Servizio Farmaceutico Territoriale, ULSS 9, Treviso*

**Introduzione.** Il trattamento delle patologie gastroenteriche rappresenta uno dei campi più impegnativi per il Medico di Medicina Generale (MMG), al quale è richiesto un approccio razionale e complesso ai disturbi del paziente che spesso sono cronici/ricorrenti o sfumati/mal definiti. Spesso la prescrizione di farmaci del tratto gastroenterico da parte dei MMG e specialisti ospedalieri è risultata non conforme alle indicazioni registrate.

Scopo del lavoro è stato verificare, con uno studio osservazionale sul territorio, l'entità dell'impiego e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antiulcera, descrivere l'incidenza delle patologie ed infine quantificare l'utilizzo delle risorse impiegate.

**Metodi.** Lo studio è stato condotto per la durata di un anno (luglio 1999 - giugno 2000). I dati anagrafici del paziente, la patologia e le prescrizioni farmaceutiche sono stati ricavati dalle schede di rilevazione inviate dai MMG ed integrati con le banche dati relative a prescrizione farmaceutica, ricoveri ospedalieri e visite ed esami strumentali.

**Risultati.** Ad eccezione dell'ulcera, le donne sono maggiormente esposte alle patologie GI considerate. I farmaci Inibitori di Pompa Protonica (PPI) sono stati i più utilizzati nella terapia del reflusso gastroesofageo (4,63 DDD/1000 abitanti/die), ulcera (1,57 DDD/1000 abitanti/die), gastrite (3,54 DDD/1000 abitanti/die) e nella protezione gastrica dei danni da antinfiammatori non steroidei (1,04 DDD/1000 abitanti/die). Va rilevato che i PPI al tempo della rilevazione non erano registrati per quest'ultima indicazione. La durata della terapia per le patologie sopra considerate è stata mediamente più lunga rispetto alle indicazioni ministeriali ed il trattamento di ulcera e gastrite con i PPI è risultato generalmente minore di quello con anti-H2. Il dosaggio medio utilizzato è stato inferiore a quello ufficialmente indicato: le posologie di ranitidina, roxatidina e misoprostolo sono risultate circa la metà della DDD relativa mentre i PPI sono stati prescritti ai dosaggi medi consigliati. Il 39% dei pazienti in trattamento con i PPI ha eseguito un esame strumentale correlato alla patologia vs il 17% dei trattati con anti-H2; la situazione è invece invertita per i ricoveri ospedalieri (7,7% per i PPI e 12,4% per gli anti-H2). La valutazione complessiva dei costi per paziente/anno evidenzia che la popolazione in trattamento con PPI induce una spesa minore alla terapia con anti-H2 (497 vs 602 Euro).

**Conclusioni.** I PPI sono largamente impiegati in diverse patologie gastrointestinali, a volte anche in mancanza della specifica registrazione ministeriale, ed i pazienti trattati risultano essere maggiormente monitorati. I numerosi problemi del MMG nella pratica territoriale ed i rapporti tra specialista e paziente possono spostare gli obiettivi terapeutici oltre i campi di applicazione inizialmente suggeriti dai trial clinici.

## USO DELLE STATINE IN ITALIA

G. Traversa (a), C. Bianchi (a), B. Caffari (a), R. Da Cas (a), M. Maggini (a), P. Panei (a), R. Raschetti (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, Ministero della Salute, Roma*

**Introduzione.** Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) sono state utilizzate nell'uomo a partire dal 1987. In Italia le statine sono prescrivibili a carico del SSN, secondo la nota CUF 13, limitatamente alle indicazioni: dislipidemie familiari e ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore e in pazienti con cardiopatia ischemica. Obiettivo del presente lavoro è quello di analizzare le caratteristiche della prescrizione di ipocolesterolemizzanti in Italia. In particolare, viene analizzato: l'andamento della prescrizione di statine e fibrati dal 1997 al primo semestre del 2001 in Italia; le caratteristiche degli utilizzatori di questi farmaci; l'uso concomitante di statine e fibrati.

**Metodi.** Per quanto riguarda la descrizione della prescrizione farmaceutica in Italia dal 1997 al 2001 sono stati utilizzati i dati di vendita forniti al Ministero della Salute dall'Istituto di Misurazione Statistica. Per gli approfondimenti relativi alle caratteristiche degli utilizzatori e alle stime di prevalenza sono stati analizzati i dati di prescrizione della Regione Umbria. L'uso concomitante di statine e fibrati è stato valutato individuando sia gli utilizzatori che hanno ricevuto farmaci delle due classi nella stessa giornata, sia gli utilizzatori per i quali si è verificata una sovrapposizione fra statine e fibrati per una parte della durata di terapia.

**Risultati.** L'uso di statine in Italia è aumentato considerevolmente negli ultimi anni. Fra il 1997 e il primo semestre del 2001 il numero di DDD/1000 abitanti/die è passato da 6,7 a 24,3, con un incremento del 360%. In tutto il periodo considerato la simvastatina è stato il farmaco più prescritto: nel 2000 rappresentava oltre il 40% dei consumi, mentre la cerivastatina era pari al 12%. Sul complesso delle vendite di statine, circa l'85% è prescritto a carico del SSN.

Nel corso del 2000, in Umbria, oltre 22.000 persone, il 26,7 per mille della popolazione, hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine. Per quanto riguarda la cerivastatina la prevalenza di utilizzatori è di 4,3 per 1000. Assumendo una prevalenza di utilizzatori simile a quella dell'Umbria, si può stimare che in Italia, nel corso del 2000, circa 245.000 persone abbiano ricevuto almeno una prescrizione di cerivastatina. Come atteso, il consumo di statine aumenta con l'età e raggiunge il massimo, sia per gli uomini che per le donne, nella classe di età 65-74 anni; l'andamento è simile per le diverse sostanze. Fra gli utilizzatori di statine poco meno del 3% (ovvero lo 0,8 per 1000 della popolazione generale) ha ricevuto una prescrizione concomitante di fibrati. Nel 30% dei casi la prescrizione di statine e fibrati è avvenuta nello stesso giorno. Nel caso della cerivastatina l'uso concomitante ha riguardato il 3,5% degli utilizzatori e lo 0,15 per mille della popolazione generale. Assumendo un livello di uso concomitante simile a quella dell'Umbria, si può stimare che in Italia, nel corso del 2000, circa 8.000 persone abbiano ricevuto una prescrizione concomitante di cerivastatina e fibrati.

## VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIOVASCOLARE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI PARKINSONIANI TRATTATI CON SELEGILINA

N. Vanacore (a), E. Massimi (b), A. Barbaresi (a), A. Giovani (b), F. Ozdemir (c), L. Tubani (b), S. Di Rezze (a), V. Bonifati (a), G. Fabbrini (a), C. Mastrocola (b), G. Meco (a)

(a) *Dipartimento Scienze Neurologiche, Università "La Sapienza", Roma*

(b) *Dipartimento Medicina Clinica, Università "La Sapienza", Roma*

(c) *Department of Neurology, Pamukkale University, Denizli, Turkey*

Alcuni studi hanno mostrato che la selegilina può talvolta essere associata ad ipotensione ortostatica, in particolare l'esecuzione dei tests cardiovascolari in pazienti parkinsoniani sembra suggerire che il trattamento con selegilina diminuisce la risposta autonoma prevalentemente del sistema simpatico. Inoltre il sistema di farmacovigilanza francese riferisce un incremento di reazioni avverse cardiovascolari associate all'uso di selegilina (OR=1,72; IC 95%: 1,16-2,53) nel periodo 1989-1997. Ventotto pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) secondo i criteri clinici della United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank sono stati arruolati in maniera random dall'Ambulatorio della MP del Dipartimento Scienze Neurologiche nel periodo 01.01.1999-31.12.2000. I pazienti presentavano al momento della valutazione le seguenti caratteristiche: 22 maschi, 6 femmine; età  $65 \pm 7,5$ ; età d'esordio  $57,8 \pm 7,8$ ; stadio HY: 11 I, 9 II, 8 III; 20 presentano disturbi autonomici ed 8 no, 9 pazienti in trattamento con selegilina ed altri farmaci antiparkinsoniani (AP), 17 con L-dopa ed altri farmaci AP, 2 in monoterapia con dopaminoagonisti. Pazienti con patologie cardiache, diabete ed ipertensione ed in trattamento con farmaci beta-bloccanti, antiaritmici ed ACE-inibitori sono stati esclusi. Ad ogni paziente è stato applicato nelle prime ore della giornata un sistema di registrazione continuo nelle 24 ore dell'attività cardiaca (ECG-Holter) che ha permesso, tramite la tecnica HRV (Heart Rate Variability), di acquisire i parametri dell'attività cardiaca nel dominio del tempo e della frequenza. Questi parametri esprimono l'attività del sistema simpatico e parasimpatico a livello cardiaco. Il gruppo dei pazienti parkinsoniani presenta una riduzione dei parametri autonomici cardiovascolari rispetto ai valori normativi osservati in soggetti sani. L'analisi statistica per tipo di trattamento farmacologico mostra che non vi sono differenze nei cinque parametri cardiovascolari esaminati fra i pazienti in trattamento con selegilina (n.=9) rispetto a quelli non trattati (n.=19). Se si considera invece il gruppo di pazienti in trattamento con L-dopa e selegilina (n.=7) rispetto a quello in trattamento con L-dopa ed altri farmaci AP (n.=17) ed a quello in trattamento con selegilina ed altri farmaci AP (n.=2) si osserva una differenza statisticamente significativa ( $p=0,01$ ) per il parametro cardiovascolare RMSSD. I risultati preliminari di questo studio sembrano mostrare che l'uso combinato di L-dopa e selegilina nel trattamento della MP può modificare il tono cardiovascolare in accordo con quanto è già stato riportato con i tests cardiovascolari classici.

## IL PESO DELL'ERRORE E DEGLI EVENTI AVVERSI DA FARMACI IN PRONTO SOCCORSO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO

A. Villa, S. Scotto, M. Venegoni  
*Azienda Ospedaliera "Fatebenefratelli" e Oftalmico, Milano*

**Introduzione.** La letteratura internazionale ha evidenziato che un numero rilevante di accessi al Pronto Soccorso (PS) è determinato dalle reazioni avverse da farmaci (ADR). Tra queste stanno assumendo sempre più importanza gli errori, anche per la possibilità di prevenirli.

Utilizzando il data base informatizzato del PS della Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano, è stato compiuto uno studio retrospettivo.

**Metodi.** L'archivio informatizzato del PS dell'Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano contiene tutta la documentazione relativa ai pazienti visitati. Per tre mesi (aprile-giugno 2001) le schede sono state riviste settimanalmente da un medico di PS che ha estratto tutte quelle per cui fosse possibile ipotizzare un rapporto causa-effetto tra reazioni e farmaci. Le schede estratte sono state poi analizzate e sottoposte ad un criterio di imputabilità da un monitor e, se validate, divise in reazioni avverse gravi da farmaci (secondo la normativa italiana), reazioni non gravi, errori. Sono state raccolte informazioni dei pazienti ricoverati (diagnosi, esito, durata della degenza e DRG corrispondente).

**Risultati.** Su 6.580 schede di pazienti che si sono presentati al PS medico nel periodo indicato, 2.138 (32,5%) riportavano notizie circa la terapia farmacologica assunta. Tra questi, 78 casi (3,9%) hanno presentato eventi attribuibili a reazioni da farmaci: 25 hanno presentato reazioni gravi e 53 reazioni non gravi. 15 pazienti sono stati ricoverati (di questi 2 sono deceduti), e 4 hanno rifiutato il ricovero proposto dal medico di PS. I pazienti ricoverati hanno avuto una durata media del ricovero di 11,3 giorni con una tariffa DRG di Lit 4.480.000. Ben 19 casi erano attribuibili ad errori nella terapia (10 ad errata somministrazione di insulina o antidiabetici orali, 5 ad errori nella terapia anticoagulante, 4 ad errata assunzione di antiipertensivi).

**Conclusioni.** Lo studio retrospettivo può determinare una sottostima degli eventi avversi da farmaci per la possibile carenza di informazioni. Ciononostante il numero di ADR riscontrate si è rivelato importante, soprattutto per l'alta percentuale di reazioni gravi. È ugualmente elevato il numero di reazioni da farmaci determinato da errori, specie per alcune categorie di farmaci (antidiabetici, anticoagulanti). Molte delle ADR riscontrate e la quasi totalità degli errori erano prevenibili. La conferma del costo elevato delle ADR giustifica iniziative di formazione verso cittadini e personale sanitario.

Lo studio dimostra inoltre come sia possibile con risorse limitate mantenere un monitoraggio permanente delle ADR in PS.

# **PATOLOGIE ACIDO-CORRELATE: VALUTAZIONE DELL'USO APPROPRIATO DEI FARMACI STUDIO DI COLLABORAZIONE CON I MEDICI DI MEDICINA GENERALE**

M. G. Zogno, E. Draghi

*Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL 17 Veneto*

**Introduzione.** Dall'analisi degli interventi dei medici sui pazienti con patologie acido-correlate si vuole evidenziare quali percorsi diagnostico-terapeutici vengono adottati, per quanto riguarda: ulcere gastro-duodenali, dispepsia non ulcerosa, GERD, sindrome di Zollinger Ellison. In particolare vengono evidenziate le terapie eradicanti e la loro appropriatezza in base alla patologia. Il fine è quello di: verificare l'aderenza o meno alle linee guida in letteratura; a partire dai dati prodotti, stimolare il confronto fra i medici.

**Metodi.** La realizzazione del progetto è avvenuta attraverso la collaborazione di un gruppo di medici di medicina generale e i farmacisti dell'UO di Assistenza Farmaceutica Territoriale. I 18 MMG registrano tutti gli interventi effettuati sul paziente riguardo a: la totalità delle prescrizioni farmaceutiche; la totalità degli accertamenti clinici (visite specialistiche), strumentali e di laboratorio; la totalità dei ricoveri (con i relativi giorni di degenza per ogni ricovero) imputabili alle patologie in studio. "L'arruolamento" dei pazienti è avvenuto dopo la definizione di specifici criteri di inclusione elaborati per le singole patologie e condivisi da tutti i partecipanti. La registrazione dei dati è iniziata il 1 aprile 1999 ed è proseguita per un anno fino al 31 marzo 2000.

**Risultati.** La popolazione assistita dai 18 MMG è di 25.921. Il numero di pazienti con patologie acido-correlate è risultato essere 2.187 (8,4%) (età media 57,4; DS= 17,2; range 9-97, maschi 49,4%). Il numero di eradicazioni è stato: ulcera duodenale 22 (su 325 pazienti), ulcera gastrica 7 (su 102), GERD 18 (su 644), gastroduodenite 16 (su 866), gastroduodenopatia 101 (su 478), sindrome Zollinger Ellison 0 (su 3). I gruppi di farmaci più usati sono stati: inibitori della pompa acida (836 pazienti), procinetici (502), antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> (382). Il numero di pazienti non affetti da patologie acido-correlate ma trattati con antiulcera è 353 (spesa Lit 127.965.700).

**Conclusioni.** Il diretto coinvolgimento del medico di base nella definizione degli obiettivi e delle procedure, e nella valutazione dei dati ottenuti si è dimostrato essere l'unico percorso valido per raggiungere gli obiettivi prefissati. Dall'analisi si sono evidenziati punti critici (eradicazione con GERD, prescrizioni non sempre appropriate, durata di terapie che si discostano dalle indicazioni di letteratura) su cui basare futuri approfondimenti e valutazioni.



## INDICE DEGLI AUTORI

Addis A. ....	1, 45
Aiazzi M. ....	5
Aimaretti G. ....	36
Altomare C. ....	26
Amato L. ....	43, 44
Andrazi P. ....	1
Annetta A. ....	2
Aquilani S. ....	3
Astolfi S. ....	4
Ayala F. ....	12
Balato N. ....	12
Banfi R. ....	5
Bano F. ....	30
Barani P. ....	1
Barbaresi A. ....	55
Barbaro R. ....	21, 22
Barbieri A. ....	26, 45
Barchi E. ....	34
Barni S. ....	27
Bartiromo F. ....	12
Basadonna O. ....	6
Belisari A. ....	40
Belli S. ....	7
Bellone J. ....	36
Bertini Malgarini R. ....	8
Biagiarelli V. ....	26, 45
Bianchi C. ....	9, 26, 54
Bianconi G. ....	1
Bindi L. ....	50
Bisi S. ....	10
Bologna E. ....	35
Bonazzi L. ....	34
Bonfanti P. ....	47
Bonifati V. ....	55
Borraccino A. ....	36
Borselli G. ....	5
Bortolini C. ....	1
Botta D. ....	50
Bova A. ....	24
Broglio E. ....	17, 18
Brugnara M. ....	7

Brunetti M. ....	1, 41
Caffari B. ....	11, 41, 54
Calabrò G. ....	12
Calogero G.F. ....	24
Camanni F. ....	36
Campomori A. ....	1
Cannas A. ....	13
Cappelletti S. ....	5
Caputi A.P. ....	24, 43
Carobbi A. ....	1
Carpeggiani A. ....	14
Carradori S. ....	47
Casagrande L. ....	32
Casolari L. ....	1
Cavallo F. ....	36
Cazzaniga M. ....	27
Chetry A.M. ....	15
Chinellato A. ....	53
Cimmino M.A. ....	25
Cinelli R. ....	47
Cirsone R. ....	1
Clemente L. ....	17, 18
Cocci A. ....	39
Conforti A. ....	10, 39
Conti M. ....	3, 16
Conti M.L. ....	15
Coppini A. ....	48
Coppotelli L. ....	25
Corgnati R. ....	17, 18
Corneti A. ....	1
Covili C. ....	1
Cozzolino S. ....	19
Creazzola S. ....	19
Cremonesi M. ....	27
Cristofori C. ....	21, 22
Cuomo L. ....	43, 44
Cupani C. ....	46
Da Cas R. ....	41, 42, 54
Dalla Via A. ....	6
De Caridi A. ....	24
De Dominicis A. ....	16
De Marino C. ....	19
De Matthaëis M.C. ....	16
De Rosa M. ....	1

Di Bello M. ....	1
Di Lullo L.....	15
Di Rezze S. ....	55
Dibartolomeo M.R. ....	20
Donnarumma G. ....	43, 44
Draghi E. ....	57
Dusi G. ....	7
Fabbrini G. ....	55
Facchini L. ....	1
Faggiano M.E. ....	20
Faggion I. ....	47
Fagotti M. ....	21, 22
Falasca P. ....	23
Fava G. ....	24
Ferraiolo R. ....	26
Ferraresi I. ....	32
Fola M.P. ....	52
Fonzi E. ....	7
Forcella E. ....	35
Formoso G. ....	1
Forte M. ....	43, 44
Fortuna P. ....	47
Fossati A. ....	25
Fragomeno C. ....	24
Franco De Gregorio P. ....	26, 45
Gabbuti A. ....	47
Gaion R.M. ....	30
Galani C. ....	43, 44
Galeassi S. ....	2
Galeota G. ....	6
Gallo U. ....	30
Gambera M. ....	27
Gamberini L. ....	1
Garagnani G. ....	1
Gargiulo L. ....	35
Ghelfi D. ....	1
Ghini A. ....	1
Gianelli F. ....	23
Giannullo S. ....	43, 44
Gilberti L. ....	27
Giovanardi G. ....	1
Giovani A. ....	55
Gomma P.....	28
Grandi F. ....	1

Grassi L. ....	3
Graziani A. ....	43, 44
Grinta R. ....	29
Grion A.M. ....	30
Gruppo di lavoro SIFO Lazio “Area di Farmacovigilanza” e Federfarma Lazio “Farmacia oggi” .....	49
Guaglianone G. ....	50
Gualandi L. ....	1
Guerzoni A. ....	1
Iacobelli M. ....	46
Iaquinta A. ....	37
La Bella G. ....	19
Landonio S. ....	47
Laner B. ....	31
Lattarulo M. ....	20
Leggieri A. ....	31
Lembo G. ....	12
Leone R. ....	10, 39
Lobascio G. ....	6
Lobello R.M. ....	16
Locati F. ....	32
Lombardozi L. ....	38
Loriga A.L. ....	13
Lorini M. ....	32
Loru G. ....	52
Maccaferri C. ....	1
Maggini M. ....	54
Magnani M. ....	33
Magnani C. ....	47
Magrini N. ....	1, 41
Maiandi M. ....	32
Malangone C. ....	43, 44
Maltoni S. ....	33
Malvi C. ....	33
Mandalà M. ....	27
Mantovani L.G. ....	40
Marata A.M. ....	1
Marconi B. ....	34
Maremmani A.M. ....	21, 22
Mari L. ....	5
Marino G. ....	1
Marozza M. ....	4
Marziantonio G. ....	3

Massa E. ....	6
Massimi E. ....	55
Mastrangioli A. ....	48
Mastrocola C. ....	55
Meco G. ....	55
Menna A. ....	1, 41
Menna F. ....	35, 42
Mennella R. ....	43, 44
Menniti Ippolito F. ....	35, 42
Miccolis S. ....	47
Migliaretti G. ....	36
Migliori M. ....	32
Minutoli L. ....	24
Montanari G.P. ....	37
Montanaro N. ....	39
Montecchi D. ....	1
Morelli G. ....	38
Moretti U. ....	10, 25, 39
Morgutti M. ....	40
Motola D. ....	39
Mozzo F. ....	39
Nardini G. ....	1
Naviglia M. ....	12
Nicotra M. ....	50
Novi M.V. ....	23
Olivari G. ....	1
Ometto G. ....	6
Osti M. ....	6
Ozdemir F. ....	55
Pagani M. ....	1
Paggi S. ....	3
Palaggi G. ....	49
Parazzini F. ....	47
Pastormerlo A. ....	39
Pedrini A. ....	6
Pellegrino F. ....	43, 44
Pengo V. ....	30
Panei P. ....	41, 42, 54
Petrellese V. ....	19
Petti C. ....	3
Pezzoli F. ....	32
Picci A. ....	6
Pilastro G. ....	39

Pimpinella G. ....	8
Piro B. ....	26, 45
Pisetzky F. ....	9
Pizzoli M. ....	4
Polimeni G. ....	46
Pusterla L. ....	47
Quirino T. ....	47
Ragazzi M. ....	30
Ragni L. ....	50
Rambaldi B. ....	7
Rapanà B. ....	10
Raschetti R. ....	35, 41, 54
Ravaglia A. ....	36
Ravaoli F. ....	41
Resi D. ....	23, 39
Ricci E. ....	47
Riccioni G. ....	38
Riva A. ....	43, 44
Roncoroni S. ....	46
Rossi M.A. ....	9
Rossi R. ....	48
Russo A. ....	46
Sagliocca L. ....	35, 42
Salamoni M. ....	30
Salotti R. ....	49, 50
Salvadori P. ....	51
Salvato C. ....	53
Sanciu R. ....	52
Scalabrin M. ....	6
Schillaci G. ....	1
Scotto S. ....	56
Serraglia D. ....	53
Servello M.M. ....	24
Sileo C. ....	32
Simioni G. ....	6
Sola S. ....	1
Soli F. ....	7
Solinas P.L. ....	52
Spano F. ....	52
Straccamore M.R. ....	38
Strano Rossi L. ....	4
Taddei G.C. ....	32

Terrazzani G. ....	53
Tanzella N. ....	1
Timillero L. ....	47
Tipo V. ....	35
Toni L. ....	34
Tosolini F. ....	41
Traversa G. ....	9, 41, 42, 54
Trezzi P. ....	25
Troiano G. ....	43, 44
Troise Rioda W. ....	25
Trotta F. ....	25
Tubani L. ....	55
Valsecchi L. ....	47
Vanacore N. ....	55
Velo G.P. ....	10, 39
Venegoni M. ....	39, 56
Vetrano F. ....	35
Vicini M. ....	1
Vigevani G.M. ....	47
Villa A. ....	56
Vitale T. ....	43, 44
Vittori M.T. ....	3
Vulpis V. ....	20
Zeuli L. ....	19
Zogno M.G. ....	57

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:  
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali  
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988*

*Roma, settembre 2001 (n. 3) 15° Suppl.*

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici  
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*