

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

XX Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 12-13 dicembre 2011

**RIASSUNTI**

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

ISSN 0393-5620  
**ISTISAN Congressi**  
**11/C10**



## INDICE

<b>Programma</b> .....	iii
<b>Note per la consultazione</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	1
<b>Indice degli autori</b> .....	101



## PROGRAMMA

### Lunedì 12 dicembre 2011

- 10.30 Registrazione dei partecipanti
- 11.00 Saluto di benvenuto  
**Enrico Garaci**  
Presidente Istituto Superiore di Sanità
- 11.15 Presentazione del Seminario  
**Roberto Raschetti**
- 11.30 *Dalle segnalazioni spontanee agli studi post marketing*  
**Joan Ramon Laporte**

### Prima sessione

#### LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI E VACCINI

*Coordinatore: Francesco Rossi*

- 12.15 *Sindrome di Guillain-Barré e vaccinazione antinfluenzale*  
**Francesca Galeotti**
- 12.30 *Sindrome di Stevens-Johnson associata a farmaci e vaccini in pediatria*  
**Umberto Raucci**
- 12.45 *Segnalazione delle reazioni avverse da farmaci da parte degli infermieri in Italia*  
**Sibilla Opri**
- 13.00 *Rischio di tumore e farmaci antidiabetici*  
**Federica Nicotra**
- 13.15 *Gastrolesività da farmaci antiinfiammatori non steroidei:  
studio di coorte e caso controllo innestato in Friuli-Venezia Giulia*  
**Federica Pisa**
- 13.30 Intervallo e visione poster

### Seconda sessione

#### USO E SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI

*Coordinatore: Nicola Montanaro*

- 15.15 *Reazioni anafilattiche da farmaci biologici*  
**Ugo Moretti**

15.30 *Anti tnf alfa e monitoraggio dell'appropriatezza farmacologica nella Regione Emilia-Romagna*  
**Elisa Sangiorgi**

15.45 *Uso e sicurezza dei farmaci per la sclerosi multipla*  
**Marco Salvetti**

### **Terza sessione**

#### **FARMACI, VACCINI E SOCIAL WEB**

*Coordinatore: Antonio Addis*

16.15 *La decisione di vaccinare: razionalità e emotività nei social network*  
**Alberto Tozzi**

16.30 *Pillole tra Facebook e Twitter: la medicina basata sulle biografie*  
**Luca De Fiore**

16.45 *La salute in rete: come non restare intrappolati*  
**Gianna Milano**

17.00 Discussione

17.30 Chiusura della giornata

### **Martedì 13 dicembre 2011**

9.30 *I nuovi strumenti per la valutazione dei farmaci*  
**Paolo Bruzzi**

### **Quarta sessione**

#### **LA VALUTAZIONE DELL'USO DEI FARMACI**

*Coordinatore: Mauro Venegoni*

10.15 *Il rapporto OsMed 2011*  
**Anna Maria Marata**

10.30 *Prescrizione farmaceutica alla popolazione immigrata*  
**Enrico Costa**

10.45 *L'uso dei farmaci esteri in Italia nella casistica del Centro Antiveleni di Milano*  
**Paola Angela Moro**

11.00 Intervallo

### **Quinta sessione**

#### **L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA**

*Coordinatore: Nello Martini*

- 11.45 *Uso di statine in prevenzione secondaria:  
valutazione dell'impatto delle linee di indirizzo nella Regione Lazio*  
**Ursula Kirchmayer**
- 12.00 *I farmaci antiasmatici nei bambini*  
**Luciano Saggiocca**
- 12.15 *La nuova nota 13*  
**Alessandro Battaglia**

### **Sesta sessione**

#### **VENTI ANNI DOPO.....**

*Coordinatore: Giuseppe Traversa*

- 12.35 *Un'analisi epidemiologica di venti anni di convegno*  
**Stefania Spila Alegiani**
- 12.50 *Venti anni di farmacoepidemiologia in Italia*  
**Achille Patrizio Caputi**
- 13.10 *Le sfide per le Agenzie Regolatorie*  
**Luca Pani**
- 13.30 *Discussione*
- 14.00 *Chiusura dei lavori*



## **NOTE PER LA CONSULTAZIONE**

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XX Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”. Alcuni di questi, che riguardano argomenti di particolare interesse, sono stati scelti per la presentazione orale e sono contrassegnati dalla lettera “O”. Per comodità di consultazione gli abstract sono presentati in ordine alfabetico del primo autore. Alla fine del lavoro è comunque incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.



## **Abstract**





- monitorare l'appropriatezza prescrittiva;
- contenere la spesa farmaceutica pubblica.

È ipotizzabile, nel distretto 4 della Asl BT, un risparmio di circa 171.429 euro per la spesa della farmaceutica territoriale, calcolato per un'intera annualità e a parità di unità internazionali erogate. Tale valutazione economica non è disgiunta da considerazioni in termini di appropriatezza essendo stato altresì definito un percorso prescrittivo e monitorata la dispensazione di farmaci salvavita.

## FARMACI E SALUTE. UN'INFORMAZIONE CORRETTA PER IL BUON USO DEL FARMACO

Antifora Rosa Maria Paola (a), Ancona Domenica (b), Abbinante Micaela (c)

(a) *Farmacia Territoriale Distretto SS 4, Asl BT, Trani, Bari*

(b) *Area Gestione Servizio Farmaceutico Asl BT, Trani, Bari*

(c) *Unità Operativa Comunicazione per la Promozione della Salute, Asl BT, Trani, Bari*

**Obiettivo.** La Direzione della Asl BT, in collaborazione con l'Area Farmaceutica e il Servizio di Farmacovigilanza (Progetto di Farmacovigilanza, Deliberazione GR 1.470 del 05/10/2004) ha deciso di mettere in atto nel 2010 una campagna di informazione che potesse descrivere i diversi aspetti legati alla terapia farmacologica, dalla prescrizione dei farmaci al loro utilizzo. Così è nata la "Campagna di educazione sanitaria sul buon uso del farmaco" che ha avuto un ruolo prettamente divulgativo in quanto rivolto alla popolazione generale.

**Metodi.** Sono stati realizzati manifesti e *brochure*, che in maniera chiara e immediata, hanno fornito ai cittadini le principali informazioni necessarie per usare il farmaco in maniera corretta. Il testo della campagna ha voluto rispondere a quesiti circa quando usare e come usare il farmaco, come conservarlo e come disfarsene alla scadenza, cos'è un farmaco equivalente.

**Risultati.** La diffusione del materiale informativo è stata pressoché capillare sull'intero territorio aziendale. Oltre 4.000 brochure pieghevoli sono state distribuite nelle farmacie convenzionate e circa 2.000 manifesti sono stati affissi negli ambulatori di medicina generale e nelle strutture ospedaliere e territoriali della Asl. Con grande soddisfazione è emersa una esigenza di approfondimento dei temi prescelti da parte dell'utenza e tutti gli operatori sanitari coinvolti hanno contribuito con il loro *Know-how* e la loro specificità professionale alla migliore comprensione delle raccomandazioni contenute nei messaggi educazionali.

**Discussione.** La scelta del tema del corretto uso dei farmaci è stata motivata da varie esigenze. In primo luogo, quella di informare i cittadini sulla necessità di un uso più consapevole e corretto dei farmaci, in modo da potenziare al massimo gli effetti benefici sul proprio stato di salute e ridurre al minimo i rischi comunque legati alla loro assunzione. In secondo luogo, si è voluto indurre nel cittadino-utente la coscienza del peso che il consumo di farmaci, in termini meramente economici, ha sulla spesa sanitaria regionale. Attenzione particolare è stata data a quanto un maggiore consumo del farmaco equivalente possa ottimizzare la distribuzione delle risorse verso il potenziamento delle prestazioni più onerose e la distribuzione dei farmaci di più recente scoperta. Come recita uno slogan della campagna, il farmaco non può e non deve sostituire stili di vita equilibrati a tutela di una popolazione che diventa negli anni più longeva e con aspettative qualitative di vita sempre maggiori. La realizzazione della campagna esplicita la concreta azione della Direzione della Asl BT per garantire nel territorio un sistema assistenziale guidato da obiettivi di salute pubblica anche in una logica di prevenzione.



172.655,34 vs € 188.612,31), maggiore rispetto alla percentuale di decremento nazionale (-1,62%), un lieve aumento delle DDD/1.000 abitanti/die dell'1,46% (11.082,63 vs 10.922,78), pressoché in linea con l'aumento del 3,70% rilevato in Italia. La spesa regionale ogni mille abitanti, per i farmaci soggetti alla Nota, è stata pari a € 4.494,66 (vs € 7.156,43), con una diminuzione molto significativa pari a -37,19%, in controtendenza all'aumento a livello nazionale (6,30%). I dati di consumo, relativi allo stesso periodo, confermano un andamento simile alla spesa, infatti mentre le DDD/1.000 abitanti/die in Regione diminuiscono del -26,49% (119,06 vs 161,96), in Italia aumentano del 7,28% (149,89 vs 139,72). Da un'ulteriore analisi emerge che in Molise, in opposizione al trend nazionale, si sono registrate variazioni molto positive, con una notevole diminuzione sia della spesa netta che delle DDD dei singoli principi attivi: sodio risedronato ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-22,29 vs 5,18;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-21,10 vs 6,83), teriparatide ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-86,53 vs -5,31;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-86,33 vs -3,82), stronzio ranelato ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-12,92 vs 27,99;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-12,18 vs 29,50), acido aledronico + vitamina D ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-20,55 vs 12,15;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-19,93 vs 13,55), sodio ibandronato ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-25,84 vs 12,88;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-25,30 vs 14,21), acido aledronico ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-53,00 vs -12,95;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-49,71 vs -6,90), ormone paratiroideo ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-16,91 vs 1,87;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-18,33 vs 2,86), raloxifene cloridrato ( $\Delta\%$  spesa netta/1.000 abitanti=-48,25 vs -15,22;  $\Delta\%$  DDD/1.000 abitanti/die=-48,75 vs -14,10).

**Conclusioni.** L'introduzione nell'anno 2010 di disposizioni legislative ha determinato una completa e marcata inversione di tendenza rispetto all'anno precedente, sia in termini di spesa che di DDD consumate. L'impatto delle misure adottate è decisamente positivo, a sostegno delle scelte effettuate dagli organi gestionali regionali, non solo per i risultati in termini economici, ma anche in merito all'appropriatezza prescrittiva. La definizione di un iter diagnostico-terapeutico ben preciso ha consentito di individuare più accuratamente i soggetti aventi diritto alla terapia farmacologica rimborsata dal SSN. I risultati della ricerca dimostrano che lo sviluppo delle attività di monitoraggio della spesa farmaceutica e di farmaco-epidemiologia territoriale, con organi di controllo tecnico-scientifici aziendali e regionali, permette una migliore gestione delle risorse economiche ed in particolare un utilizzo più razionale del farmaco, garantendo una maggior tutela della salute del paziente osteoporotico.





## **FARMACI PER LE MALATTIE DELLE OSSA NELL'AUSL DI FERRARA: PRESCRIZIONE TERRITORIALE E SEGNALAZIONE DI SOSPETTE ADR**

Barotto Marcella, Castellani Sofia, Campi Anna, Benini Angela, Delfino Marcello, Zammillo Gilda

*Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, AUSL, Ferrara*

**Introduzione.** I farmaci per il trattamento delle malattie ossee, rappresentano nell'ASL di Ferrara una delle maggiori criticità prescrittive. È stato importante, quindi, realizzare un'analisi dei consumi, valutando le differenze del profilo prescrittivo rispetto alla Regione e verificando l'andamento delle sospette reazioni sia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che a livello locale (provincia di Ferrara).

**Metodi.** I dati presentati si riferiscono alla prescrizione territoriale nell'anno 2010 di farmaci per le malattie delle ossa, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, erogati attraverso le Farmacie pubbliche e private convenzionate, con esclusione della distribuzione diretta e per conto. L'analisi ha preso in esame categorie di principi attivi raggruppati sulla base della classificazione ATC (Anatomica Terapeutica Chimica) dei sottogruppi Terapeutici Farmacologici (3° livello): M05B dal flusso AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale), utilizzando la reportistica regionale. Gli indicatori di prescrizione utilizzati sono stati DDD/1.000 abitanti pesati *die*, spesa *pro capite* pesata e costo DDD. Si è, inoltre, proceduto alle analisi nazionale e provinciale delle segnalazioni ad eventi avversi (*Adverse Drug Reaction* - ADR), inserite nella RNF.

**Risultati.** Rispetto alla Regione Emilia-Romagna si ha uno scostamento di spesa procapite pesata superiore al 28%. Inoltre è più elevato il ricorso a farmaci ad alto costo (stronzio ranelato) mentre è più bassa la percentuale di prescrizione di farmaci equivalenti. Il ranelato di stronzio presenta valori di spesa e di prescrizione del +29% rispetto alla Regione e continua a registrare un marcato incremento di consumi e di spesa. Tali farmaci hanno determinato nella provincia di Ferrara, nell'anno 2010, circa il 3,41% della spesa e l'1,49% della prescrizione totale. Per i farmaci maggiormente prescritti, le ADR rilevate nella RNF (anno 2010) sono in totale 181, di cui il 14% riguardano lo stronzio ranelato (38% sono gravi). A livello locale, un caso molto particolare ha riguardato un'ADR grave ad alendronato di sospetta frattura atipica di diafisi del femore.

**Conclusioni.** Per contenere tale crescita e migliorarne l'appropriatezza prescrittiva, sono stati coinvolti: Ginecologi, Centro Menopausa e Servizio Salute Donna, altri Specialisti, Medici di Medicina Generale. Sono in corso lavori di un Tavolo Tecnico specifico, verranno predisposte reportistiche specifiche per i MMG e diffuse periodicamente tabelle-costo terapia. Dal punto di vista della sicurezza, la possibilità di rare fratture atipiche del femore da bifosfonati è stata introdotta come effetto di classe, mentre si sta valutando una correlazione tra incidenza di cancro esofageo e uso di bifosfonati.



## **VALUTAZIONE DELL'INDUZIONE DI PRESCRIZIONI DA PARTE DI SPECIALISTI IN MEDICINA GENERALE. ACE INIBITORI VS SARTANI NELL'ASS6 FRIULI OCCIDENTALE, PORDENONE**

Basso Barbara (a), Bomben Lucio (a), D'Arenzo Loreta (a), Del Pup Emanuela (a), Di Lorenzo Angela (a), Furlan Anna (a), Gabrielli Antonio (a), Insacco Emilio (a), Rosa Franco (a), Sisto Rosario (a), Piergentili Paolo (b)

(a) ASS6 Friuli Occidentale, Pordenone

(b) Ulss 13 Miranese del Veneto

**Introduzione.** Questo lavoro si propone di valutare l'influenza degli specialisti sui comportamenti dei Medici di Medicina Generale (MMG) nella terapia dell'ipertensione usando *database* amministrativi. Lo studio si è svolto nell'ASS6 Friuli occidentale, ed ha riguardato l'intera provincia di Pordenone.

**Metodi.** Sono stati analizzati alcuni *database* amministrativi (ricette mediche, ricoveri ospedalieri, analisi specialistiche) dell'ASS6 relativi al 2008. Sono state individuati i soggetti che avessero ricevuto prescrizioni di farmaci della classe C09 della classificazione ATC e che non risultassero in trattamento con questi stessi farmaci nei precedenti 5 anni. Sono poi stati ricostruiti, attraverso un processo di *record linkage*, i loro eventuali contatti con specialisti (visite ambulatoriali o dimissioni ospedaliere) verificatisi nei due mesi precedenti la prima prescrizione. È stata quindi confrontata la frequenza di prescrizioni di antagonisti dell'Angiotensina II (sartani, ARB) e di ACE inibitori effettuate dai MMG ai pazienti che avessero avuto un contatto nel periodo specificato, per tipo di contatto (dimissione ospedaliera o visita ambulatoriale), con quelle prescritte a pazienti che non avessero avuto alcun contatto.

**Risultati.** Sono stati individuati 6.668 assistiti rispondenti al criterio di selezione. Di questi, 1.471 (22,1%) hanno avuto un contatto con uno specialista nei due mesi antecedenti l'inizio della terapia (58,1% una visita specialistica e 41,9% una dimissione ospedaliera). Dopo un ricovero, i MMG hanno prescritto ACEi nel 78,9% dei casi, mentre dopo una visita specialistica questa percentuale scende al 59,1%. Per i pazienti senza contatti la percentuale di ACEi è stata del 58,0%. L'analisi per specialità ha dimostrato che gli ACEi vengono prescritti più frequentemente dopo contatto con un nefrologo, o dopo la dimissione da un reparto di cardiologia.

**Conclusioni.** Lo studio dimostra che il comportamento dei MMG nella scelta fra ACEi e ARB è influenzato dagli specialisti in modo limitato: in circa l'80% dei casi la loro scelta è stata autonoma. Il ricovero ospedaliero è il contesto in cui i medici esprimono la maggior aderenza alle linee guida riconosciute. Il comportamento prescrittivo degli specialisti in ambulatorio tende ad essere simile a quello dei MMG. Sembra dunque che non sia tanto la qualifica ad influire sul medico, quanto il contesto professionale in cui agisce. In reparto opera in modo collegiale e controllato, mentre in ambulatorio egli è solo a contatto con il paziente e con limitate possibilità di *follow-up*. L'aderenza alle indicazioni delle principali linee guida è bassa.







**Conclusioni.** Il monitoraggio delle intossicazioni ha evidenziato che gli avvelenamenti da farmaci sono stati i più frequenti e per il loro trattamento gli antidoti aspecifici sono stati quelli maggiormente eseguiti. Il risultato dell'analisi epidemiologica evidenzia che il maggior numero delle intossicazioni da farmaci nella RER è dovuto a classi farmacologiche con basso indice terapeutico che potenzialmente sono più a rischio di intossicazioni accidentali.

## **ACE - INIBITORI E SARTANI. DATI DI FARMACOUTILIZZAZIONE. SICILIA VS ITALIA**

Cananzi Pasquale, Mansueto Silvana

*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio 7 Farmaceutica, Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato della Salute della Regione Siciliana, Palermo*

**Introduzione.** L'Agenzia Italiana del Farmaco, attraverso gli indicatori di programmazione e controllo, ha individuato alcuni parametri indispensabili per il raggiungimento di importanti risultati in termini di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e conseguente contenimento della spesa farmaceutica, grazie al maggiore utilizzo di molecole a brevetto scaduto. Il suddetto provvedimento è stato recepito dalla Regione Sicilia con il Decreto 3107/10 "soglie prescrittive". Il Centro Regionale di Farmacovigilanza, nell'ambito delle attività di monitoraggio sui consumi farmaceutici nella Regione Siciliana, elabora periodicamente una reportistica, quale strumento utile per fornire informazioni quali - quantitative sulle prescrizioni farmaceutiche che possano orientare nell'intraprendere misure volte alla razionalizzazione della spesa farmaceutica ed al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. Fra le classi oggetto del Decreto "soglie prescrittive" che più incidono sul Servizio Sanitario Regionale vi è certamente quella dei farmaci antiipertensivi ace - inibitori e sartani.

**Metodi.** I dati relativi alla dispensazione dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Regionale sono elaborati tramite l'utilizzo del *database* del Progetto SFERA IMS Health attraverso il quale è possibile effettuare valutazioni quali - quantitative sull'uso dei farmaci. I principali indicatori di spesa sono espressi in: spesa netta SSN; spesa SSN x 1.000 abitanti; numero di unità; DDD x 1.000 abitanti/*die*.

**Risultati.** Per quanto concerne la categoria degli ace-inibitori, in Sicilia per l'anno 2010, si registra una spesa rispettivamente pari ad € 22.949.005 per i non associati e ad € 15.791.849 per gli associati a diuretico, con un decremento rispettivamente pari a -15,9% e -25,4% rispetto all'anno 2009. Tale cospicuo decremento in termini di spesa si giustifica con la perdita del brevetto di molte molecole nell'ambito della categoria anche se è interessante rilevare che mentre in Italia si privilegiano maggiormente le molecole a brevetto scaduto, in Sicilia zofenopril si trova al 2° posto e l'associazione zofenopril/idroclorotiazide addirittura al 1° posto in ordine decrescente di spesa netta SSN. Per quanto concerne i sartani, nella Regione Sicilia nel 2010 la spesa relativa ai non associati è pari ad € 56.102.380 mentre per gli associati a diuretici la spesa ammonta ad € 53.811.439 con un leggero decremento rispetto al 2009 pari rispettivamente a -1% e -1,3%

**Conclusioni.** L'analisi di farmacoutilizzazione relativa ad Ace inibitori e Sartani ha evidenziato in Sicilia una situazione eterogenea. In particolare, lo zofenopril presenta marcati scostamenti, in termini di DDD x 1.000 abitanti residenti *die*, rispetto al dato nazionale in alcune provincie (es. Enna, Messina ed Agrigento).

## **INIBITORI DI POMPA PROTONICA. FARMACOUTILIZZAZIONE - ANNO 2011**

Cananzi Pasquale

*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio 7 Farmaceutica, Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato della Salute della Regione Siciliana, Palermo*

**Premessa ed obiettivi.** Dal rapporto OsMed 2010 emerge che i farmaci dell'apparato gastrointestinale (ATC A) incidono per il 12,9% della spesa territoriale. Nell'ambito della categoria ATC A, i primi posti per spesa territoriale sono a carico degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) e dei farmaci per il diabete. La molecola maggiormente prescritta a livello nazionale continua a essere il lansoprazolo. In Sicilia il consumo di questa classe di farmaci risulta essere ancora elevato, con DDD x 1000 abitanti residenti die quasi doppie rispetto ai valori nazionali, nonostante siano state intraprese numerose iniziative volte a migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Inoltre, in Sicilia, questi farmaci sono oggetto di un provvedimento volto a promuovere l'impiego dei farmaci a brevetto scaduto nell'ambito della categoria. Obiettivo dell'analisi è pertanto descrivere l'andamento dei consumi di questi farmaci in Sicilia nel 2011 e di valutare in tale ambito qual è l'incidenza dei generici.

**Metodi.** I gruppi terapeutici esaminati sono: IPP (A02BC). La fonte è la Banca dati SFERA - IMS.

**Risultati.** I dati di consumo degli IPP fanno registrare un incremento, pressoché sovrapponibile, sia in termini di spesa netta SSN che di unità in Italia ed in Sicilia. In termini di spesa netta l'incremento è pari al +4% in Italia e al +3,9% in Sicilia. In termini di unità, si registra un incremento pari a +11,3% in Italia, mentre in Sicilia l'incremento si attesta a +11,5%. Sia in Italia che in Sicilia il principio attivo più utilizzato è il lansoprazolo. A livello nazionale il secondo principio attivo, nell'ambito della categoria degli IPP, in ordine decrescente di spesa netta SSN, è l'esomeprazolo. In Sicilia, l'esomeprazolo è invece al penultimo posto, a seguito di provvedimenti volti a promuovere l'uso dei farmaci a brevetto scaduto. Infatti, al secondo posto si trova l'omeprazolo, seguito dal pantoprazolo. In termini di spesa netta ssn gli IPP a brevetto scaduto (lansoprazolo, omeprazolo e pantoprazolo) incidono per il 90% sul totale.

**Conclusioni.** Dall'analisi effettuata per questi farmaci si rileva, nonostante i numerosi provvedimenti intrapresi, un consumo ancora elevato, in termini di DDD x 1.000 abitanti residenti die, con differenze anche marcate nell'ambito delle singole provincie.



## FARMACI PER L'IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA: VALUTAZIONE DELLE ANOMALIE NELLA PRESCRIZIONE

Capogrosso Antonia, Laddomada Danilo, Franchini Paola, Ferri Emanuele, Cannarile Grazia  
Area Farmaceutica Territoriale, ASL TA, Taranto

**Introduzione.** L'appropriatezza prescrittiva è un valido strumento di tutela della salute del paziente e di *governance*, affidato prioritariamente al Farmacista Territoriale mediante la rilevazione di situazioni di "non conformità". È possibile graduare il livello valutando aderenza prescrittiva alle indicazioni di un farmaco, impieghi non autorizzati ma consolidati da evidenze scientifiche e inappropriatezza. Il Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL TA, costantemente impegnato nella promozione del corretto uso del farmaco, ha condotto un'indagine sui farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna, tesa a verificare prescrizioni a pazienti di sesso femminile.

**Metodi.** L'analisi è stata circoscritta al periodo gennaio-settembre 2010. Sono stati estratti dalla banca dati del Sistema Informativo Sanitario Regionale i codici fiscali associati a farmaci ATC G04C e posto un focus su quelli intestati a soggetti di sesso femminile. L'incrocio dei codici fiscali con il *database* Optifarm ha fatto escludere quelli errati perché riferiti a soggetti di sesso maschile. Sono state altresì eliminate le prescrizioni di terazosina rivolte a donne, in quanto la molecola trova indicazione anche nell'ipertensione arteriosa. I dati sono stati elaborati in Excel. Sono state, altresì, verificate con Pubmed eventuali estensioni di impiego nel sesso femminile dei farmaci alfa-1 antagonisti e inibitori 5 alfa - reduttasi, consultando parallelamente le schede tecniche dei principi attivi.

**Risultati.** Dei 123.750 codici fiscali, 63 (0,05%) erano associati a pazienti di sesso femminile, con 115 prescrizioni di: alfuzosina 47 (41%), dutasteride 4 (3%), finasteride 22 (19%), tamsulosina 42 (37%). Le stesse risultavano inappropriate, con addebito di spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Le schede tecniche non contemplano indicazioni terapeutiche in pazienti di sesso femminile; peraltro quella della finasteride e dutasteride riporta controindicazioni assolute in età fertile (7,9% nel campione analizzato). La verifica di EBM, svolta indicando quale *keyword* "azasteroidi" e limitata a donne, non ha rivelato la presenza di revisione sistematiche né di metanalisi ma poche *review*: l'impiego della Finasteride circoscritto all'irsutismo nella sindrome dell'ovario policistico e quello della Dutasteride nell'alopecia androgenica femminile. Delle prescrizioni non conformi è stata data comunicazione alle Commissioni Appropriatezza Prescrittiva (CAP). Molti medici di medicina generale, richiamati, hanno manifestato volontà di sanare materialmente l'irregolarità.

**Conclusioni.** È auspicabile una presa d'atto di questa problematica da parte delle CAP per le decisioni che vorranno adottare. I risultati emersi confermano che i controlli devono essere effettuati anche in ambiti terapeutici apparentemente non interessati da potenziali difformità. L'impegno del Servizio Farmaceutico Territoriale è quello di offrire la collaborazione richiesta per approfondire tali consuetudini errate.

## FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN ALLATTAMENTO. ESPERIENZA DEL CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

Carrara Milena, Lorenzi Federica, Sangiovanni Anna, Eleftheriou Jorgos, Farina Maria Luisa  
*Unità Strutturale Semplice Aziendale Tossicologia Clinica, Centro Antiveleni, Ospedali Riuniti, Bergamo*

**Introduzione.** L'allattamento al seno comporta benefici sia per il bambino: (minore morbilità e mortalità infantile per patologie infettive, allergiche, metaboliche, migliore sviluppo psicointellettivo), che per la madre (riduzione del rischio di osteoporosi, obesità, cancro della mammella e cancro ovarico), inoltre favorisce il rapporto psico-affettivo madre-bambino. L'OMS raccomanda l'allattamento esclusivo al seno per i primi sei mesi di vita. La depressione *post partum*, non infrequente nelle puerpere, implica se non trattata effetti negativi sia per la donna (rischio di suicidio, di negligenza nella cura del bambino o, nei casi più gravi, di infanticidio), che per il rapporto madre-figlio, e per lo sviluppo cognitivo ed emozionale del neonato. Il limite nella prescrizione farmacologica è rappresentato dalla preoccupazione circa il possibile passaggio nel latte del principio attivo o dei suoi metaboliti, con conseguenti rischi per il lattante. I fogli illustrativi dei farmaci riportano in circa l'80% dei casi la controindicazione all'uso in gravidanza e allattamento, talvolta in contraddizione con i dati della letteratura scientifica. Ne consegue sovente che il medico sconsigli l'allattamento o che la donna rifiuti la terapia.

**Metodi.** Sono state analizzate le richieste pervenute al Servizio di informazione su Farmaci in gravidanza e allattamento (*Teratology Information Service - TIS*) del Centro Antiveleni (CAV) di Bergamo nell'anno 2010.

**Risultati.** Nel 2010 il TIS di Bergamo ha ricevuto 18.098 richieste di consulenza, di cui 10.007 per farmaci in gravidanza e allattamento; di queste ultime, 4.647 (il 43%) erano relative al solo allattamento, e in particolare 4.537 (98%) riguardavano l'assunzione di farmaci. Classificati secondo ATC, le richieste riguardavano in ordine di frequenza: antibiotici, antinfiammatori, farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, altri. Tra i farmaci neurologici erano maggiormente rappresentati gli analgesici (29,9%), gli psicolettici (23,7%) e gli antidepressivi (21,6); meno frequenti gli anestetici (13%), gli antiepilettici (11,5%) e gli antiparkinsoniani (0,33%). L'età del lattante era inferiore ai 6 mesi nel 75% dei casi totali e nell'89,6% dei casi con antidepressivi. I farmaci erano compatibili con l'allattamento nel 76% del totale e nel 64,3% degli antidepressivi; il rischio per il lattante era possibile per tutti i farmaci e per i soli antidepressivi rispettivamente nel 15% e nel 31% dei casi, significativo nell'1% e nello 0,8%, mentre non erano disponibili dati in letteratura nell'8% e nel 4% dei casi.

**Conclusioni.** Nella necessità di una terapia farmacologica per la madre, è fondamentale che qualsiasi decisione presa per interrompere l'allattamento materno debba essere giustificata da un rischio per il bambino nettamente superiore al beneficio dell'allattamento al seno, e debba essere basata su dati di letteratura scientifica indipendente.



# LASADETECTOR: SOFTWARE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI DI PRESCRIZIONE MEDICA/DISPENSAZIONE

Corsetti Ivan, Modena Tiziana

*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi, Pavia*

**Introduzione.** I farmaci LASA (*Look-Alike-Sound-Alike*) sono causa di errori terapeutici per la facilità con la quale si possono verificare scambi tra prodotti con confezioni simili o assonanza nel nome. Gli errori si verificano al momento della prescrizione medica, della dispensazione o della somministrazione del farmaco. Il Ministero della Salute ha recentemente avviato il progetto "Farmaci LASA e sicurezza dei pazienti" che ha l'obiettivo di prevenire gli errori in terapia in ambito ospedaliero e territoriale.

**Metodi.** Per far fronte alla necessità di prevenire gli errori in terapia con farmaci LASA, è stato realizzato un software denominato LASADetector: il sistema si basa sull'uso del codice fiscale (obbligatorio per le ricette del Servizio Sanitario Nazionale) come identificativo e lo associa al farmaco acquistato abitualmente (per almeno 3 volte) dal paziente. I medicinali in commercio sono classificati in liste di "conflittualità" in base a nome (della specialità o del principio attivo), dosaggio, numero di dosi e somiglianza grafica o fonetica e includono, tra l'altro, i prodotti causa di errore individuati in nostri precedenti lavori e nell'elenco pubblicato dal Ministero. Il sistema non genera e non permette quindi di accedere a dati sensibili, ma solamente di rilevare una "discontinuità terapeutica" quando si verifici in una qualunque farmacia aderente al *network*. Il *software*, installato nei computer della farmacia, durante la spedizione delle ricette, produce una finestra di allarme se il farmaco che il farmacista sta dispensando è simile ma differente alle abitudini del paziente. Il farmacista avvisato dal *software* potrà effettuare nuovamente un controllo sulla ricetta in spedizione ed approfondire il colloquio con il paziente in modo di far emergere eventuali errori di prescrizione da parte del medico. Per verificare l'utilità del sistema è stata condotta una sperimentazione in 20 farmacie.

**Risultati.** I risultati presentati riguardano le farmacie aderenti alla sperimentazione, il numero dei pazienti, delle abitudini registrate, di tutte le finestre di allarme generate e delle segnalazioni di effettivi errori di prescrizione o di dispensazione. Note e commenti degli utilizzatori sono state raccolti in un'apposita pagina Internet.

**Conclusioni.** LASADetector è uno strumento utile nella prevenzione degli errori di prescrizione/dispensazione in ambito extraospedaliero, adatto in particolare a riconoscere gli errori dovuti a scambio tra farmaci LASA. Non richiede strumenti sofisticati e conoscenze informatiche particolari e per la sua semplicità di installazione e d'uso si presta ad un impiego generalizzato e rafforza la vigilanza del farmacista nello svolgimento delle operazioni di dispensazione dei medicinali.

## **PRESCRIZIONE FARMACEUTICA ALLA POPOLAZIONE IMMIGRATA**

Costa Enrico  
*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

**Introduzione.** I cittadini stranieri residenti in Italia nel 2010 rappresentano per l'ISTAT il 7,0% del totale dei residenti (+8,8% rispetto al 2009). Le fonti di informazione sulla loro condizione sono eterogenee e poco orientate a descriverne lo stato di salute. Gli studi finora condotti si riferiscono soprattutto all'analisi delle schede di dimissione ospedaliera. Poco è stato fatto relativamente all'analisi delle prescrizioni farmaceutiche, perché la molteplicità degli attori coinvolti e la frammentazione dei percorsi assistenziali rendono difficile seguire nel tempo il grado di accesso alle cure. Inoltre, la differenziazione delle politiche regionali sul farmaco indotta dal decentramento, ha creato importanti disuguaglianze nei livelli di assistenza e di continuità delle terapie. Questo progetto mira a descrivere le variabilità nell'accesso ai farmaci erogati a carico del SSN tra le diverse popolazioni (immigrati e italiani) ed evidenziare, dal confronto con i dati epidemiologici, i bisogni inevasi a livello delle singole regioni rispetto alle politiche sanitarie adottate.

**Metodi.** Campione: assistibili delle ASL collaboranti all'Osservatorio ARNO-CINECA e della Regione Umbria (circa 11.000.000 assistibili), suddivisi, in base allo stato di nascita e cittadinanza nelle seguenti coorti:

- *Immigrati PFPM nati all'estero:* assistibili nati all'estero con cittadinanza straniera di Paesi a forte pressione migratoria (PFPM);
- *Immigrati PFPM nati in Italia:* nati in Italia con cittadinanza straniera di Paesi a forte pressione migratoria (PFPM);
- *Immigrati PSA:* nati all'estero o in Italia con cittadinanza straniera di Paesi a sviluppo avanzato (PSA);
- *Nuovi italiani:* assistibili nati all'estero con cittadinanza italiana;
- *Italiani:* assistibili nati in Italia con cittadinanza italiana (coorte di riferimento).

Periodo: 2009-2010. Tipo dato: prescrizioni della farmaceutica territoriale convenzionata.

**Risultati.** Risultati preliminari Regione Umbria: gli immigrati rappresentano il 12% della popolazione assistibile e circa l'8% degli utilizzatori di farmaci. Nel 2010 la prevalenza d'uso è stata per le cinque coorti oggetto dello studio pari rispettivamente a: 37%, 51%, 21%, 43% e 60%. L'età media delle coorti 1 e 2 è rispettivamente 37 e 7 anni, quella dei cittadini italiani è di 51 anni. Concentrandosi sulla popolazione pediatrica si osserva un maggior utilizzo di farmaci antimicrobici e del sistema muscolo-scheletrico nella popolazione immigrata rispetto all'italiana.

**Conclusioni.** I risultati preliminari confermano l'importanza di condurre approfondimenti sull'uso dei farmaci in popolazioni poco studiate sia in termini di accesso alle prestazioni che di appropriatezza prescrittiva. Il progetto prevede la restituzione alle ASL partecipanti dei dati ottenuti per una lettura contestualizzata alla tipologia di organizzazione assistenziale nello specifico territorio.

## **PROGETTO NAZIONALE PER LA FARMACOVIGILANZA DEGLI ERRORI TERAPEUTICI E DELLE REAZIONI AVVERSE BASATO SUI CASI ESAMINATI DAI CENTRI ANTIVELENI (FARVICAV)**

Davanzo Franca (a), Settimi Laura (b), Milanesi Giovanni (a), Sesana Fabrizio Maria (a), Vighi Giuseppe Danilo (c), Rivolta Alma Lisa (c), Casini Maria Luisa (d), Ferrazin Fernanda (d)  
(a) *Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano*  
(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*  
(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano*  
(d) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

**Premessa.** Il Centro Antiveleni (CAV) di Milano rileva annualmente circa 18.000 casi di esposizione pericolosa a farmaci, pari a circa il 40% dell'insieme della casistica esaminata su richiesta di utenti ospedalieri ed extra ospedalieri dislocati sul territorio nazionale. Tra questi casi, circa il 17% risulta vittima di Errore Terapeutico (ET) e il 3% presenta un quadro clinico riferibile a Reazione Avversa (RA). La disamina dei dati rilevati dal CAV di Milano ha permesso di segnalare e caratterizzare alcune problematiche emergenti e ha stimolato l'avvio di un piano regionale dedicato alla farmacovigilanza degli ET e delle Adverse Drug Reaction (ADR), cui hanno contribuito nel 2010 anche i Centri di Bergamo e Pavia. Gli strumenti operativi messi a punto e validati nell'ambito di questa progettualità sono ora disponibili per l'implementazione di un analogo piano di farmacovigilanza di rilevanza nazionale (FarViCAV).

**Strumenti e procedure.** Presso il CAV di Milano è stato predisposto un sito web cui possono accedere direttamente gli altri Centri collaboranti per l'inserimento di un set minimo di dati per i casi di interesse. A questo scopo, sono disponibili due schede in formato elettronico distinte per i casi di ET e di ADR. I dati confluiscono in un *database* centralizzato e vengono trasmessi con procedura automatizzata alle regioni che hanno aderito al progetto per i casi di loro competenza. Le informazioni acquisite dal *database* centralizzato sono condivise con l'Istituto Superiore di Sanità, cui viene demandata l'analisi descrittiva dell'insieme dei casi rilevati e la stesura di rapporti annuali.

**Risultati attesi.** Attualmente, hanno aderito al progetto, oltre alla regione Lombardia, da cui dipende il Centro di coordinamento, le Regioni Campania, Puglia, Toscana e Friuli-Venezia Giulia. Si prevede che il Sistema FarViCAV sarà in grado di rilevare su base annua informazioni dettagliate su circa 3.500 casi di ET e 800 casi di ADR. Per quanto riguarda gli ET, i dati disponibili permetteranno la caratterizzazione delle diverse modalità di incidente per tipologia di farmaco, prodotto commerciale, gravità degli effetti clinici rilevati. I casi di ADR potranno essere caratterizzati in modo analogo e fornire un contributo ai flussi informativi già disponibili per questa specifica tipologia di evento. Il *database* generato dal Sistema FarViCAV sarà disponibile per approfondimenti su problematiche specifiche di particolare rilevanza che potranno essere segnalate dallo stesso Sistema o da altre fonti informative nazionali e internazionali.



2010). Ciò ha comportato un incremento delle prescrizioni (6%) e della spesa (9,5%). Il farmaco più utilizzato è il pramipexolo, seguito da ropinorolo e rotigotina.

**Conclusioni.** I dati emersi hanno evidenziato un utilizzo di DA maggiore nella popolazione over 80, nonostante evidenze scientifiche. Il progetto ha permesso di trovare insieme ai clinici soluzioni volte all'ottimizzazione terapeutica attraverso la redazione di Linee Guida Aziendali e l'attivazione della distribuzione diretta dei farmaci, al fine di garantire la continuità assistenziale.

## PILLOLE TRA FACEBOOK E TWITTER: LA MEDICINA BASATA SULLE BIOGRAFIE

De Fiore Luca  
*Pensiero Scientifico Editore, Roma*

Prova a fare una ricerca che riguardi la cardiologia sul computer di un'adolescente: saprai tutto su Johnny Depp e poco sullo scompenso perché il nostro uso informa gli strumenti. Qualsiasi *device*, dal notebook al cellulare, è diventato personale: dal personal al *personalized* computer. Erano 100 milioni nel 1993, i PC, quando nascevano il web e la *Evidence Based Medicine*. Un miliardo nel 2008 e saranno 10 miliardi nel 2020, quando sarà scomparsa la distinzione tra i dispositivi e telefono, cinepresa e televisione saranno lo stesso oggetto. Oggi il 30 per cento dei medici statunitensi ha un iPad e il numero raddoppierà tra sei mesi. La tecnologia si diffonde perché si adatta alle esigenze di un'utenza che, scrive Clay Shirky, "dà valore di per sé all'essere connessi". In un contesto fortemente caratterizzato da due *driver*, personalizzazione e condivisione, gli spazi del *social network* saranno il luogo dove l'informazione su salute/malattia si tradurrà in conoscenza condivisa. Riguarda il medico, il farmacista o il dirigente: pensiamo alle esperienze di *e-learning* o ai primi embrionali progetti di ricerca condotti con la piattaforma inventata da Zuckerberg; così come alla presenza su Facebook del *Drugs & Therapeutics Bulletin* o alla attività delle *Sanford Guides* su YouTube e Twitter. Una volta "partecipati" dati e risultati della ricerca escono irrobustiti dal confronto tra pari. Si aprono così opportunità formative per il personale sanitario ma anche per il cittadino. Un paziente *empowered* che chiede e al tempo stesso offre risposte utili alla sua salute diventa alleato nel percorso verso l'appropriatezza. È un esercizio superfluo interrogarsi sulla "qualità" dei contenuti discussi nel social web; piuttosto, le istituzioni dovrebbero cogliere la sfida di misurarsi pariteticamente con la Rete, come esercizio di ascolto, valutazione della propria capacità persuasiva, trasparenza. Finito il tempo della "informazione" sui farmaci: l'unica strada è la "comunicazione" sulla salute. Interattiva, multi direzionale e nella quale l'"esperto" è l'outlier: quello che "vive" le cose, non che sostiene di conoscerle. Nato con l'EBM, il web, e anche in questo frangente ne favorisce la crescita invitando a prestare maggiore attenzione a quel "gradino" della medicina basata sulle prove troppe volte dimenticato: l'importanza primaria del valore che ciascuna persona assegna ai diversi elementi che definiscono il proprio benessere o malattia. Grazie al web tornano in gioco le biografie, di malati ma anche di medici, infermieri, dirigenti, contaminando in maniera feconda il dato biologico esito della clinica e della ricerca.

## FARMACI BIOLOGICI IN REUMATOLOGIA PEDIATRICA

De Maddi Gian Marco

*Servizio di Farmacia, Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, ASLNA1, Napoli*

**Introduzione.** Etarnecept, Infliximab e i più recenti Adalimumab, Certolizumab e Golimumab sono farmaci biologici attivi come inibitori del Fattore di Necrosi Tumoreale (TNF-alfa). Per il loro peculiare meccanismo di azione sono impiegati nel trattamento della malattia reumatica e delle patologie correlate nell'adulto. Il solo anti-TNF autorizzato in reumatologia pediatrica è l'Etarnecept impiegato per il trattamento dell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica nel bambino dai 4 ai 17 anni di età in caso di risposta inadeguata o intolleranza al Metotrexato. L'uso degli altri farmaci non è raccomandato nei bambini. Il farmacista ha riscontrato che tali farmaci, seppur controindicati, sono prescritti dallo specialista e pertanto ha inteso esaminare i dati di letteratura attualmente disponibili al fine di definirne efficacia e sicurezza in età pediatrica.

**Metodi.** Si è consultato PubMed/Medline, uno dei principali *database* bibliografico on line contenente informazioni sulla letteratura scientifica biomedica, con l'intento di rinvenire, dal 2007 a tutt'oggi, revisioni sistematiche, metanalisi e conclusioni di RCTs in cui fossero valutati esiti clinici e profilo di sicurezza in reumatologia pediatrica di Infliximab, Adalimumab, Certolizumab e Golimumab.

**Risultati.** Per Infliximab e Adalimumab sono state reperite tre *review*. I due farmaci sono impiegati nel trattamento dei disordini autoimmuni del bambino, presentando un favorevole profilo rischio/beneficio anche se la sicurezza nella terapia a lungo termine è ancora da stabilire. Adalimumab è stato autorizzato dalla FDA per l'impiego nell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica; è ben tollerato e relativamente sicuro (reazioni nel sito di iniezione e sviluppo di infezioni). Infliximab è attualmente in studio nonostante sia frequentemente usato con questa indicazione producendo reazioni all'infusione e di natura allergica. Le revisioni sottolineano che la risposta a tali farmaci è influenzata dall'uso concomitante di altri farmaci e dal grado di gravità della patologia in trattamento. Nessun articolo è stato rinvenuto circa l'impiego terapeutico in età pediatrica di Certolizumab e Golimumab.

**Conclusioni.** La disponibilità di dati sull'utilizzo degli anti-TNF nel trattamento delle patologie reumatiche nella popolazione pediatrica è tutt'ora limitata. Una letteratura ampia e approfondita può contribuire a rendere l'uso dei farmaci nel bambino sempre più efficace e sicuro. Si ritiene che il farmacista ospedaliero, per le proprie competenze farmacologiche, possa essere partecipe di tale ricerca al fine di erogare, con le altre figure professionali coinvolte, assistenza sanitaria nell'assoluto rispetto del diritto fondamentale alla salute di tutti i cittadini.

## **STUDIO DELLE INTERAZIONI TRA FARMACI TRAMITE LA CONSULTAZIONE DI BANCHE DATI NELL'AUSL DI FERRARA**

Delfino Marcello, Benini Angela, Barotto Marcella, Campi Anna, Castellani Sofia,  
Zammillo Gilda

*Unità Operativa di Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Dipartimento  
Farmaceutico Interaziendale, AUSL, Ferrara*

**Introduzione.** Per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e integrare i dati di prescrizione farmaceutica, è stata condotta un'analisi retrospettiva relativa al 2009-2010, per ridurre le potenziali Interazioni Farmacologiche (IF) note (presenti in scheda tecnica ed in letteratura). L'analisi dei dati consente ai prescrittori di individuare i pazienti a maggior rischio di IF e di minimizzare i rischi delle terapie. Sono state rilevate tutte le IF controindicate, maggiori, moderate e minori. Data la loro severità, sono state esaminate in particolare le interazioni controindicate e maggiori.

**Metodi.** Tramite un'analisi retrospettiva, è stato effettuato il *record linkage* della banca dati delle prescrizioni farmaceutiche con quella delle IF Micromedex Drug-Reax ® di THOMSON REUTERS. In particolare, nel 2010 è stato ampliato l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche territoriali AFT (ricette SSN) inserendo anche i dati della distribuzione per conto (DPC) e dell'Erogazione Diretta (ED). Per rilevare le potenziali IF, sono state considerate esclusivamente quelle relative ai farmaci consegnati dalle farmacie nell'arco di 30 giorni.

**Risultati.** Dall'esame dei dati del 2010 risulta che sul totale delle IF rilevate, il 77,3% sono moderate, il 17,8% maggiori, il 4,5% minori e lo 0,4% controindicate; sul totale dei pazienti coinvolti nelle IF rilevate, il 36,7% è potenzialmente a rischio di IF maggiori e l'1,9% è potenzialmente a rischio di IF controindicate; secondo la classificazione ATC1, i farmaci coinvolti nel maggior numero di IF sono quelli dei gruppi: C Apparato cardiovascolare (35,2%), N Sistema nervoso centrale (24,1%), B Sangue ed organi emopoietici (20,9%), M Sistema muscolo-scheletrico (5,9%); il 40,7% degli anziani  $\geq 65$  anni è in terapia con 4 o più farmaci, quindi a maggior rischio di insorgenza di IF e di sviluppare una reazione avversa a farmaci (ADR).

**Conclusioni.** È stato elaborato un elenco in formato elettronico delle IF controindicate e maggiori (anno 2010) e diffuso tramite *mailing list* e sito web aziendale. Inoltre, è stato predisposto ed inviato a tutti i MMG un tabulato personalizzato per medico e paziente con indicate le potenziali IF controindicate e maggiori (anno 2010). Il *report* è relativo ai soli pazienti cronici in terapia con 7 o più farmaci, quindi a maggior rischio di interazioni. Per fornire ai MMG informazioni più aggiornate sui pazienti critici, nel corso del 2011 saranno predisposti tabulati trimestrali personalizzati per medico e paziente nei quali lo studio delle interazioni sarà incentrato sulla popolazione assistita di ipertesi, diabetici e sui pazienti con asma e BPCO.





## **REPORT AI MEDICI OSPEDALIERI E DI MEDICINA GENERALE COME STRUMENTO DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA**

Di Giorgio Giovanna, Boltri Giuliana, Clemente Lucia, Pivano Sidro Laura  
*Struttura Organizzativa Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL BI, Biella*

**Introduzione.** La Struttura Organizzativa Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale prosegue, in collaborazione con le Strutture Ospedaliere del Presidio dell'ASL BI e con i Medici di Medicina Generale (MMG), un progetto di Appropriata Prescrittiva (AP) avviato dal 2007 dalla Regione Piemonte. Obiettivo è l'ottimizzazione della continuità terapeutica ospedale-territorio, considerato l'impatto delle prescrizioni specialistiche sulla spesa farmaceutica territoriale.

**Metodi.** L'attività si articola sul monitoraggio ospedaliero e territoriale delle prescrizioni, mediante reportistica per Specialisti Ospedalieri e MMG. In ambito ospedaliero, la rilevazione è stata effettuata su una parte delle lettere di dimissioni di 5 strutture nel 2007 a 14 nel 2010. Nel periodo 2007-2009 sono stati inviati ai reparti *reports* trimestrali riportanti dati formali e di monitoraggio su prescrizioni farmaci antipertensivi, Inibitori di Pompa Protonica (IPP), ipoglicemizzanti orali ed equivalenti. Nel 2010, considerate le indicazioni regionali su AP, la rilevazione è stata focalizzata sulle prescrizioni: percentuale farmaci a brevetto scaduto in generale e percentuale farmaci a brevetto scaduto classi C09 (Sartani-ACE inibitori) e IPP (obiettivi aziendali); il *report* elaborato è diventato trimestrale. Sul territorio coinvolti tutti i MMG (144), a cui venivano mandati *reports* trimestrali (2007-2009), riportanti indicatori di prescrizione relativi all'AP monitorati anche per gli specialisti; dal 2010, con l'inserimento degli obiettivi farmaceutici, in sede di definizione degli Accordi Aziendali per la Medicina Generale, il *report* è diventato mensile e le rilevazioni effettuate in DDD territoriali sulle classi di farmaci individuati dalla Regione.

**Risultati.** Dal 2007 al 2010 analizzate 5.000 lettere di dimissione/*post* visita specialistica, realizzati 100 *reports* per le Strutture Ospedaliere e 3.450 per i MMG. Nel 2010 le DDD prescrizioni dei farmaci generici sono aumentate del 6,4%; le DDD farmaci a brevetto scaduto C09 e IPP hanno registrato rispettivamente un incremento pari a 8,6% e 4,9%. I farmaci generici nel 2010 hanno determinato una DDD pari a 56% e all'interno dei C09 e IPP rispettivamente 63% e 73%, con raggiungimento degli obiettivi aziendali.

**Conclusioni.** Il monitoraggio costante delle lettere di dimissione ospedaliera e l'invio periodico della reportistica, quale mezzo di autoverifica dell'andamento prescrittivo per ciascun medico, ha determinato una maggior sensibilità dei medici in merito all'AP ed all'utilizzo degli strumenti per razionalizzare/ottimizzare la spesa dei farmaci, con riguardo ai farmaci equivalenti. In concreto si è venuta a creare una maggior conoscenza dell'impatto sulle prescrizioni territoriali SSN da parte dei medici ospedalieri per i pazienti in dimissione e una più sviluppata consapevolezza nell'uso delle risorse da parte dei MMG.

## **EFFETTI DEL TRATTAMENTO EVIDENCE-BASED NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DELL'INFARTO MIocardICO ACUTO**

Di Martino Mirko, Kirchmayer Ursula, Bauleo Lisa, Agabiti Nera, Fusco Danilo, Davoli Marina  
*Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma*

**Introduzione.** Nella prevenzione secondaria dell'Infarto Miocardico Acuto (IMA) le linee guida raccomandano un trattamento farmacologico combinato di antiaggreganti, statine, betabloccanti e sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina. Tuttavia, queste raccomandazioni si basano su studi clinici sperimentali condotti sui singoli gruppi farmacologici. D'altronde, gli studi osservazionali disponibili sull'utilizzo congiunto dei diversi farmaci presentano importanti criticità metodologiche. Infatti, la misurazione simultanea di esposizione (il trattamento farmacologico) ed esiti nello stesso periodo di *follow-up* può comportare notevoli distorsioni. Oltre al già noto *immortal time bias*, esistono altre fonti di errore non ancora formalizzate in letteratura. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia della terapia combinata in pratica clinica, descrivere le potenziali distorsioni e proporre soluzioni in fase di disegno e di analisi.

**Metodi.** Sono stati inclusi nello studio i pazienti con primo IMA nel biennio 2006-2007. Il periodo di *follow-up* inizia con la data di dimissione ospedaliera e termina il 31/12/2009. La dinamica prescrittiva è stata ricostruita attraverso l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche. Per ciascun gruppo farmacologico, la copertura terapeutica è stata stimata sulla base delle dosi definite giornaliere. È stato applicato un disegno caso-controllo entro la coorte con campionamento a densità di incidenza. Quattro controlli sono stati appaiati ad ogni caso, per genere e classe di età. Dopo aver selezionato i potenziali fattori confondenti attraverso una procedura di *bootstrap stepwise*, l'effetto "aggiustato" della terapia combinata è stato stimato con un modello di regressione logistica condizionata.

**Risultati.** Sono stati analizzati 6.885 pazienti, 4.646 maschi e 2.239 femmine, con età medie di 63,7 e 72,5 anni, rispettivamente. La proporzione di soggetti in terapia combinata diminuisce progressivamente durante il periodo di *follow-up*, passando dal 44% nel primo semestre al 33% nel quarto. Questa riduzione nell'aderenza al trattamento determina una distorsione, mai descritta in letteratura, che induce una sistematica sottostima dell'effetto protettivo della politerapia: il *change in compliance bias*. La regressione logistica condizionata ha evidenziato che la terapia combinata determina una significativa riduzione nell'incidenza di successivi IMA, sia fatali che non fatali. Considerando "nessuna terapia" come riferimento, l'*odds ratio* aggiustato scende a 0,68 per "una terapia", 0,45 per "due terapie", 0,34 per "tre terapie", 0,22 per la "politerapia completa".

**Conclusioni.** La misurazione di esposizione ed esito nello stesso periodo di *follow-up* può comportare notevoli distorsioni nella stima dell'effetto dei trattamenti. Il campionamento a densità di incidenza, appaiando sul tempo di *follow-up*, risolve queste criticità attribuendo al caso e ai controlli la stessa "probabilità a priori di trattamento".



## **FOCUS FARMACOVIGILANZA: IL NUOVO SISTEMA DI INFORMAZIONE DEI CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA**

Dri Pietro (a), Magro Lara (b), Velo Giampaolo (c), Venegoni Mauro (d)

*(a) Zadig Editore, Milano*

*(b) Università degli Studi, Verona*

*(c) Università degli Studi e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

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

**Introduzione.** L'informazione in tema di farmacovigilanza è una delle leve fondamentali per ottenere un aumento delle segnalazioni di eventi avversi e una disseminazione della cultura della farmacovigilanza. D'altra parte le comunicazioni delle agenzie regolatorie sono spesso di non facile interpretazione per gli operatori sanitari. È quindi importante disporre di un'informazione indipendente sia dagli interessi delle aziende farmaceutiche sia dal "tono obbligato" delle comunicazioni ufficiali. Da molti anni il Centro di farmacovigilanza della Regione Veneto pubblica un bollettino di informazione sulla farmacovigilanza, FOCUS Farmacovigilanza. Nato nel maggio del 1994, su iniziativa del Gruppo Regionale Veneto di Farmacovigilanza, esso si proponeva come mezzo di informazione e collegamento tra operatori sanitari nel campo della sicurezza dei farmaci. Dal maggio del 1997 fa parte dell'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB). Partendo dall'esperienza maturata si è deciso di unire in una sorta di rete virtuale i Centri di Farmacovigilanza interessati (Campania, Lombardia, Toscana e Veneto per il momento) e di creare una partecipazione allargata al Bollettino tale da consentire un aumento di periodicità e foliazione (bimestrale di 8 pagine), accompagnato da un sito Internet dinamico e, nel prossimo futuro, da programmi di formazione a distanza sulla farmacovigilanza.

**Metodi.** Sono stati contattati i Centri regionali di farmacovigilanza, creando una struttura di collaboratori radicata sul territorio. È stato discusso e costruito un progetto editoriale che comprendesse una versione cartacea e un sito Internet.

**Risultati.** Sono già stati pubblicati i primi tre numeri del nuovo Focus Farmacovigilanza, con il contributo dei Centri regionali coinvolti. Il sito Internet ([www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)) contiene non solo la rivista cartacea consultabile, ma anche diversi servizi tra cui la pubblicazione periodica di news di farmacovigilanza, la pubblicazione in tempo reale delle notizie provenienti dalle più importanti agenzie regolatorie a livello internazionale e da altre fonti, una sezione dedicata alla discussione dei casi clinici, un sistema di ricerca che consente di trovare informazioni sul singolo principio attivo o sulla singola reazione avversa rispetto alle informazioni contenute nei segnali dell'ultimo decennio e degli articoli pubblicati finora.

**Conclusioni.** Si è dimostrata la realizzabilità di un progetto di informazione indipendente sulla farmacovigilanza. Non sono ancora disponibili i dati d'uso del sito Internet, ma la rivista cartacea viene stampata e distribuita gratuitamente in 12.000 copie. In futuro sono previste una versione in lingua inglese del sito Internet e la traduzione nella medesima lingua di articoli di FOCUS di particolare interesse. L'obiettivo è che tutti i Centri regionali di farmacovigilanza aderiscano all'iniziativa, in modo che lo strumento sia espressione delle realtà locali.

## PERCHÈ UN SERVIZIO DI INFORMAZIONE SULL'USO DI FARMACI IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Farina Maria Luisa, Eleftheriou Jorgos, Carrara Milena, Lorenzi Federica, Sangiovanni Anna  
*Unità Struttura Semplice Aziendale di Tossicologia Clinica, Centro Antiveleeni, Ospedali Riuniti, Bergamo*

**Introduzione.** Le malformazioni congenite sono degli eventi di gravità variabile, relativamente rari presentandosi nell'1-3% della popolazione generale; solo l'1-2% delle malformazioni congenite è imputabile all'esposizione a farmaci in gravidanza. Si stima che tra il 65% e il 95% delle donne in gravidanza assuma farmaci. Problemi metodologici rendono difficoltoso individuare i composti sicuri e quelli pericolosi, e di conseguenza incerta la valutazione del rapporto beneficio/rischio di un farmaco in gravidanza, rappresentando un rischio sia per l'interruzione non necessaria della gravidanza, sia per la negazione di terapie necessarie.

**Metodi.** Sono state analizzate le richieste pervenute al Servizio di informazione su Farmaci in gravidanza e allattamento (TIS = *Teratology Information Service*) del Centro Antiveleeni (CAV) di Bergamo nell'anno 2010. Per quanto concerne la gravidanza, le informazioni date riguardavano: 1) la stima del rischio di teratogenesi; 2) l'identificazione di farmaco/i con la stessa indicazione terapeutica, ma minor rischio per il feto; 3) l'opportunità di diagnostica prenatale.

**Risultati.** Nel 2010 il TIS di Bergamo ha ricevuto 18.098 richieste di consulenza, di cui 10.007 per farmaci in gravidanza (53%) e allattamento (47%). Per quanto concerne la gravidanza (5.289 totali), le richieste riguardavano l'uso di farmaci nel 94% dei casi; al primo posto si collocavano i farmaci attivi sul SNC, l'80% dei quali psicofarmaci (antidepressivi, benzodiazepine, antipsicotici, antiepilettici, ecc.), seguiti da antibiotici, antiasmatici, gastrointestinali, FANS, altri farmaci. L'anamnesi relativa al fumo era negativa nel 87% delle donne, il 4% ha smesso di fumare per la gravidanza, il 9% ha continuato a fumare. L'acido folico è stato assunto nei 1-2 mesi precedenti il concepimento nel 23% dei casi, dopo la diagnosi di gravidanza nel 45%, mentre non è stato assunto nel 32%. Le donne in terapia con farmaci antiepilettici hanno assunto l'acido folico prima della gravidanza nel 19%, dopo il concepimento nel 30% e non assunto nel 51% dei casi. Il rischio di teratogenesi stimato era non superiore all'atteso nel 71% dei casi, possibile, da valutare con diagnostica *ad hoc*, nel 22%, significativo nell'1%, mentre nel 6% dei casi non erano disponibili dati nella letteratura internazionale; per questi ultimi si rendeva necessario valutare farmaci con la stessa indicazione terapeutica e maggiore documentazione.

**Conclusioni.** Nella prescrizione di una terapia farmacologica in gravidanza la prima preoccupazione deve essere rappresentata dalla sicurezza del feto, che è imprescindibile dallo stato di salute della madre. Data la scarsa utilità dei fogli illustrativi dei farmaci, i TIS rappresentano un riferimento importante in quanto in grado di dare informazioni indipendenti sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento, basate sulla letteratura scientifica più accreditata.



sarebbe utile integrare la scheda con ulteriori dati, ad esempio: identificazione dell'antipsicotico tradizionale precedentemente prescritto, motivo della sua inefficacia, inserimento della voce "disturbi alimentari" tra i disturbi comportamentali, identificazione dei pazienti in terapia concomitante con farmaci anticolinesterasici. L'audit sarà un utile strumento per l'AUSL di Reggio Emilia per verificare con i clinici coinvolti l'adozione di azioni di miglioramento, al fine di poter disporre di dati completi (in particolare sulla sospensione terapia) e per la omogeneizzazione della metodologia del trattamento farmacologico comune per tutte le UVA.

## **QUALITÀ DELLA VITA E GLI EFFETTI DELLA DULOXETINA SUI SINTOMI SOMATICI NEI SOGGETTI ANZIANI DEPRESSI**

Franza Francesco, Fiorentino Nicoletta, Mazziotti di Celso Raffaella  
*Casa di Cura Neuropsichiatrica Villa dei Pini, Avellino*

**Introduzione.** Il Disturbo Depressivo Maggiore è una patologia frequente nei soggetti anziani, spesso associato a patologie organiche e ad un elevato tasso di mortalità che può determinare la riduzione della qualità e della soddisfazione della vita, il ritiro sociale, solitudine, l'aumentato utilizzo di servizi assistenziali e di cura, il declino cognitivo, il peggioramento nelle abituali attività quotidiane, l'incremento del tasso di suicidio e la aumentata mortalità non suicidaria. La duloxetina, un antidepressivo noradrenergico e serotoninergico può rappresentare una efficace e sicura strategia terapeutica in soggetti speso in polifarmacoterapia. Abbiamo valutato a livello ambulatoriale gli effetti della duloxetina in questa tipologia di pazienti.

**Metodi.** Sono stati valutati in un *setting* ambulatoriale 32 soggetti anziani ( $\geq 65$  anni) affetti da depressione maggiore (DSM-IV-TR). Sottoposti a valutazioni cliniche ripetute all'inizio del trattamento ( $T_0$ ) con duloxetina (60 mg/die), dopo 4 settimane ( $T_1$ ) e 3 mesi ( $T_2$ ), ad esami ematochimici, alla valutazione dei parametri vitali e ad ECG, ed eventuali interazioni con altri farmaci. Somministrate ai tempi  $T_0$ ,  $T_1$  e  $T_2$  le seguenti scale di valutazione: la GDS; la HAM-D-21); Fattore I Ansia/somatizzazione HAM-D; la MSPQ; il QLi. I dati sono stati analizzati statisticamente con il programma statistico EZAnalyze vers.3.

**Risultati.** I risultati conclusivi (27/32 pazienti) hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo dei punteggi complessivi in tutte le scale. I risultati ottenuti con la MSPQ e il QLi indicano un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa al terzo mese di trattamento. Il numero dei *drop-out* è stato basso (5/32 pazienti): effetti gastrointestinali (n. 3); cefalea (n. 2). Il concomitante utilizzo di altri farmaci in alcuni pazienti per patologie organiche associate non ha determinato interazioni significative con la duloxetina.

**Conclusioni.** I risultati osservati indicano una significativa efficacia della duloxetina con associata tollerabilità e sicurezza in questo gruppo di soggetti anziani, già dopo il primo mese di terapia. Questa osservazione è compatibile con precedenti studi che hanno evidenziato che la tollerabilità della duloxetina è paragonabile a quella di altri gruppi di popolazione. Il nostro lavoro con tutti i limiti del numero ristretto di soggetti analizzati e la assenza di un gruppo di controllo può essere, tuttavia, rappresentativo di una valutazione del *real world* in cui opera il clinico e può essere indicativo della possibilità di una nuova strategia terapeutica sicura ed efficace che rappresenta un momento indispensabile per un corretto approccio terapeutico nei soggetti anziani.



data indice più elevato per Infezioni Gastrointestinali (GI) e Influenza *Like Illness* (ILI) (incremento di rischio di circa 20 volte), seguito dalle infezioni delle alte vie respiratorie (rischio aumentato di circa 7 volte). La vaccinazione antinfluenzale stagionale nella stessa finestra di rischio risulta associata ad un incremento di rischio di minore entità (OR aggiustato 4,0; CI 95%: 1,4-11,1). Il Rischio Relativo stimato mediante il metodo SCCS è risultato pari a 2,13 per la vaccinazione stagionale antinfluenzale ( $p=0,014$ ), 11,1 per le URI ( $p<0,01$ ), 26,58 per le ILI ( $p<0,01$ ), 41,4 per le GI ( $p<0,01$ ).

**Conclusioni.** I dati del nostro studio dimostrano un rischio attribuibile di GBS nelle 6 settimane successive alla vaccinazione antinfluenzale stagionale pari a 4,5 per milione di vaccinati. Lo studio conferma inoltre una forte associazione tra GBS e precedenti episodi infettivi, in particolar modo GI e ILI. Allo stato attuale questi dati non modificano il profilo beneficio-rischio della vaccinazione anti-influenzale, ma impongono di proseguire il sistema di sorveglianza attiva per confermare e approfondire il dato. Per questo motivo lo studio è stato ri-finanziato per un secondo anno dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

## OXATOMIDE ED ERRORE TERAPEUTICO IN ETÀ PEDIATRICA

Gallo Mariapina, Contessa Maria Gioia, Sangiovanni Anna, Lorenzi Federica, Carrara Milena, Farina Maria Luisa

*Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica, Centro Antiveneni di Bergamo, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*

**Introduzione.** L'oxatomide, antistaminico H1 di prima generazione appartenente alla classe delle piperazine, è un farmaco largamente utilizzato in età pediatrica e frequentemente associato ad errore terapeutico per la presenza in commercio, fino allo scorso anno, di due diverse formulazioni.

**Metodi.** Sono state analizzate le richieste di consulenza specialistica pervenute al Centro Antiveneni di Bergamo relative ad errori terapeutici associati a oxatomide in età pediatrica. Per ciascun caso sono state considerate le caratteristiche demografiche, i dati anamnestici relativi alla posologia del farmaco, alla modalità di assunzione (dose singola o ripetuta), il decorso clinico e, quando disponibili, i livelli plasmatici di oxatomide.

**Risultati.** Nel biennio 02/2009-02/2011 sono stati registrati 35 casi di errore terapeutico associato all'uso di oxatomide in età pediatrica (0-14 anni, di cui 7 pazienti con età < a 1 anno). Gli errori terapeutici sono avvenuti in ambito extraospedaliero, hanno interessato una fascia di età compresa tra 3 mesi e 11 anni (mediana 24 mesi). Quindici pazienti, dei 35 casi totali, hanno presentato sintomi: effetti neurotossici (13 pazienti), allungamento dell'intervallo QTc (1 paziente), vomito spontaneo (3 pazienti); quattro pazienti sintomatici appartenevano alla fascia di età <1 anno. In 28 casi era stata somministrata una dose singola: la dose mediana era di 2,25 mg/kg/die in 10 pazienti sintomatici, mentre era di 1,55 mg/kg/die negli altri 18 pazienti, asintomatici. In 7 pazienti sono state somministrate dosi ripetute di farmaco: 5 pazienti hanno presentato sintomi (dose mediana 4,41 mg/kg/die per 3 giorni), 2 pazienti sono rimasti asintomatici (dose mediana 1,18 mg/kg/die per 2 giorni).

**Conclusioni.** I casi riportati evidenziano il rischio di errore terapeutico in età pediatrica e l'insorgenza sia di gravi effetti a carico del SNC, correlati all'utilizzo di un anti-H1 di vecchia generazione, sia l'effetto cardiottossico in termini di allungamento del QTc. Nonostante le modifiche apportate dall'AIFA (2009) alla prescrivibilità in età pediatrica (<1 anno) e alla posologia, l'oxatomide continua ad essere prescritta in una fascia di età in cui è controindicata. Alla luce della scarsità dei dati sul profilo tossicologico dell'oxatomide e alle segnalazioni di effetti neuro- e cardio-tossici sarebbe auspicabile una maggiore attenzione nella prescrizione e utilizzo di tale farmaco in età pediatrica.



Per completezza di informazione, la Nota ha comunicato l'aumento significativo della mortalità cardiovascolare dell'olmesartan rispetto al placebo emerso negli studi ROADMAP e ORIENT realizzati in pazienti con diabete di tipo 2.

**Conclusioni.** I MMG si sono resi disponibili a segnalare ulteriori criticità e ciò costituisce un incentivo a proseguire con la redazione di altre "Note Informative Indipendenti". L'intento è quello di promuovere e diffondere una cultura critica sui farmaci per un uso appropriato a tutela della sicurezza del paziente nel rispetto di un favorevole rapporto costo/beneficio.



## **STRATIFY JCV: UNO STRUMENTO INNOVATIVO PER LA TERAPIA PERSONALIZZATA DELLA SCLEROSI MULTIPLA**

Giannattasio Giorgio (a), Crema Barbara (b), Sabatella Guido (a)

(a) *Direzione Medica, Biogen Dompé, Milano*

(b) *Direzione Marketing, Biogen Dompé, Milano*

**Introduzione.** Natalizumab (Tysabri®; Biogen Idec/Elan) è l'anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'integrina  $\alpha 4\beta 1$  dei leucociti umani utilizzato per la terapia della Sclerosi Multipla (SM). Ad oggi natalizumab rappresenta il farmaco più efficace nel ridurre le manifestazioni cliniche e radiologiche della patologia. Tuttavia, il suo utilizzo è associato in casi non comuni (circa 1,6/1.000 pazienti trattati) con la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una severa infezione del Sistema Nervoso Centrale causata dalla riattivazione neurotropica del virus JC (JCV). Il JCV è un patogeno opportunistico che infetta circa metà dei pazienti, dando luogo, nella maggior parte dei casi, ad un'infezione asintomatica di reni ed organi linfoidi. La presenza del JCV costituisce quindi un fattore di rischio necessario, seppure non sufficiente, per lo sviluppo della PML.

**Metodi.** La misurazione degli anticorpi antiJCV nel sangue periferico rappresenta un metodo indiretto per determinare la presenza del virus. Gorelik ed i suoi collaboratori nel 2010 hanno descritto sviluppo e validazione scientifica del test ELISA a *2-steps* per valutare la presenza degli anticorpi antiJCV. Da maggio 2011 il test, diffuso con il nome commerciale di *Stratify JCV*, è disponibile per tutti i Centri che ne fanno richiesta e tutti i pazienti con SM possono essere testati gratuitamente presso un laboratorio di analisi indipendente. Biogen Dompé funge da facilitatore per l'accesso al test in Italia, provvedendo alle operazioni d'invio del materiale per la raccolta dei campioni e della loro spedizione al laboratorio ed analisi.

**Risultati.** Indipendentemente dal trattamento, nei pazienti SM la prevalenza degli anticorpi antiJCV è ~55%, aumentando con l'età ed essendo maggiore negli uomini. Il tasso di sieroconversione è ~2%/anno. Ad oggi, 76/76 campioni di siero ottenuti prima o al momento della diagnosi di PML sono risultati positivi al test. Nell'ultima versione della scheda tecnica di natalizumab (giugno 2011), la valutazione della presenza degli anticorpi antiJCV è stata inserita nell'algoritmo di stratificazione del rischio per il rischio PML dei pazienti SM, insieme agli altri due parametri di rischio già noti, la precedente terapia con immunosoppressori e la durata del trattamento con natalizumab.

**Conclusioni.** Lo *Stratify JCV* è un test altamente affidabile per misurare la presenza degli anticorpi antiJCV nei pazienti con SM. Il suo corretto utilizzo, insieme alla valutazione della storia clinica dei pazienti, consente di stratificare questi ultimi per il rischio di sviluppare PML e permette al Neurologo di selezionare quelli più appropriati per la terapia con natalizumab attraverso un'approfondita valutazione del profilo benefici/rischi.



## ANALISI DELLE SEGNALAZIONI ADR DEGLI ANNI 2009 E 2010

Laddomada Danilo (a), Cannarile Grazia (a), Capogrosso Antonia (a), Ferri Emanuele (b)  
(a) Progetto Regionale Farmacovigilanza, ASL TA, Taranto  
(b) Direttore Area Farmaceutica, ASL TA, Taranto

**Introduzione.** La Regione Puglia nel 2010 ha avviato specifico Progetto finalizzato alla promozione della Farmacovigilanza. I Farmacisti incaricati della ASL TA, a conclusione del primo anno di attività, hanno valutato quali-quantitativamente le *Adverse Drug Reaction* (ADR) pervenute nel 2010, tentando di cogliere elementi di confronto con quelle dell'anno precedente.

**Metodi.** È stata consultata la banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per ricavare il numero delle segnalazioni inserite dalla ASL TA negli anni 2009 e 2010. Analogo confronto è stato effettuato con il materiale cartaceo. L'analisi si è concentrata su: gravità dell'ADR, qualifica del segnalatore, sesso del paziente. È stato realizzato un *report* di pronta consultazione.

**Risultati.** Nel 2009 sono pervenute 22 schede ADR vs 26 risultanti dalla RNF. Delle segnalazioni visionate, 3 sono risultate gravi (14%), 19 non gravi (86%). 12 erano quelle non gravi ed attese, 3 delle quali attinenti a farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. I medicinali erano vaccini (2), farmaci H (13), A (6), OTC (1). Le segnalazioni provenivano da 13 operatori sanitari: 1 farmacista, 1 infermiere, 9 medici ospedalieri, 2 territoriali. Le schede ADR del 2010 sono risultate 26 (23 da RNF). Le reazioni avverse pervenute risultavano: 9 gravi (35%), 17 non gravi (65%). Le segnalazioni attese e non gravi erano 13, delle quali 3 riguardanti farmaci sottoposti a monitoraggio. Degne di nota sono 6 segnalazioni su vaccini e 6 riferite a chelanti del ferro. Anche nel 2010 si è osservato un numero maggiore di segnalazioni da parte di medico ospedaliero. Quattro segnalatori erano in comune con il 2009. Le schede complessivamente sono risultate compilate nei vari campi, eccetto qualche lacunosità, riferita all'origine etnica e alle azioni intraprese. Si è constatato inoltre che in 5 casi la scheda era stata inoltrata dal segnalatore all'Azienda Farmaceutica e non al Responsabile Locale di Farmacovigilanza. I dati hanno mostrato un aumento quantitativo delle ADR segnalate (30%), dei segnalatori (15%) ed il mantenimento di buona completezza compilativa. In entrambi gli anni si è riscontrata maggiore tendenza a reazioni avverse da farmaci nel sesso femminile, dato confermato dalla letteratura. Delle incongruenze schede cartacee/RNF è stata data comunicazione all'AIFA.

**Conclusioni.** L'esiguo numero di segnalazioni pervenute, nonostante il trend in crescita, dimostra che sono necessari sforzi ulteriori per arginare l'*under-reporting*. È evidente che gli strumenti forniti dall'Autorità Regolatoria (Registro Monitoraggio AIFA), la progettualità Regionale e il costante impegno del farmacista sono fondamentali per sensibilizzare gli operatori sanitari alla Farmacovigilanza.







## ANALISI DELLA PRESCRIZIONE DI STATINE IN REGIONE LOMBARDIA IN 10 ANNI

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

(a) Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

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

**Introduzione.** L'obiettivo dello studio è analizzare la prescrizione di statine a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dal 2000 al 2010 in Regione Lombardia, focalizzandosi su indicatori di appropriatezza e qualità d'uso del farmaco.

**Metodi.** I dati provengono dal *database* delle prescrizioni rimborsate dal SSN relative ai pazienti residenti in Regione Lombardia. Sono stati valutati gli andamenti temporali, con cadenza annuale, delle prescrizioni in termini di consumo in DDD/1000 abitanti *die* e di prevalenza d'uso, espressa come rapporto percentuale tra i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine e la popolazione residente. Come indicatori di appropriatezza d'uso, sono stati analizzati anche la durata mediana della terapia e la percentuale di utilizzatori sporadici, ovvero la quota di pazienti con una sola prescrizione sul totale dei soggetti con almeno una prescrizione. Sono stati considerati separatamente i medicinali a brevetto scaduto e quelli ancora coperti da brevetto.

**Risultati.** Nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2010 la prescrizione di statine è passata da 9,8 a 50,4 DDD/1.000 abitanti *die* e la prevalenza da 3,1% a 7,8%. Anche la durata mediana della terapia è aumentata progressivamente da 85 DDD nel 2000 a 210 DDD nel 2010. La percentuale degli utilizzatori sporadici è diminuita sensibilmente passando dal 21,5% nel 2000 al 12,4% nel 2010. Analizzando le diverse molecole, si osserva un aumento della prescrizione soprattutto di principi attivi a brevetto valido (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina + ezetimibe) mentre è complessivamente costante quella delle statine a brevetto scaduto, ad eccezione di simvastatina. Infatti, nonostante dopo il 2007 alcune statine abbiano perso il brevetto (simvastatina e fluvastatina nel 2007, pravastatina nel 2008), la loro incidenza sulla prescrizione è diminuita, passando dal 41,3% delle DDD totali per statine nel 2008 al 35,2% nel 2010.

**Conclusioni.** La prescrizione di statine in Lombardia è aumentata nel periodo 2000-2010, così come si è evidenziato nelle altre regioni. La durata mediana della terapia è aumentata e, contestualmente, la proporzione di pazienti con una sola prescrizione è diminuita, indicando un miglioramento nell'appropriatezza d'uso. La persistente maggiore prescrizione di statine coperte da brevetto negli anni è probabilmente un effetto della pressione promozionale ed è parzialmente in contrasto con le evidenze della letteratura.



chemioterapia antitumorale. Riguardo gli utilizzatori di eritropoietine biosimilari, 76 su 518 (15%) erano precedentemente trattati con originator.

**Conclusioni.** Negli anni recenti, nella popolazione della Provincia di Messina è stato documentato un elevato utilizzo di eritropoietina, soprattutto a causa di anemia secondaria ad insufficienza renale cronica, con un notevole impatto sulla spesa farmaceutica. L'utilizzo di biosimilari dell'eritropoietina è molto limitato.

## ESPOSIZIONE IN UTERO A CITALOPRAM E TOSSICITÀ NEONATALE

Lorenzi Federica, Carrara Milena, Sangiovanni Anna, Eleftheriou Jorgos, Farina Maria Luisa  
*Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica, Centro Antiveneni di Bergamo, Ospedali Riuniti, Bergamo*

**Introduzione.** La sindrome depressiva in gravidanza può comportare, se non trattata, rischi per la madre (malnutrizione, ridotta *compliance* per l'assunzione di farmaci se indicati, aumento del consumo di alcool e fumo, aumento della tendenza al suicidio), e per il nascituro (aborto spontaneo, ritardo nella crescita intrauterina, basso peso alla nascita, basso APGAR score, basso percentile); il suo trattamento è pertanto indispensabile. Gli inibitori del *re-uptake* della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRI*) sono, per quanto concerne il rischio di teratogenesi, relativamente sicuri in gravidanza, mentre possono essere associati a complicanze quali la sindrome d'astinenza neonatale o i problemi di adattamento/sofferenza neonatale, riportati da alcuni autori in circa il 30% dei neonati esposti al farmaco. A causa della sovrapposizione di molti sintomi, non è sempre agevole poter distinguere i due quadri. Per la diagnosi differenziale tra sindrome da astinenza e tossicità neonatale sono dirimenti il *timing* di insorgenza dei sintomi (dopo giorni nel primo caso, già presenti alla nascita nel secondo) e il dosaggio dei livelli plasmatici del farmaco nel neonato (negativi nel primo e positivi nel secondo caso).

**Case report.** Bimbo di 1 giorno di età, 3.860 grammi di peso, nato da parto vaginale alla 40 settimana di gestazione, APGAR 8, 8 e 10 rispettivamente a 1, 5 e 10 minuti. Madre in terapia dalla 32<sup>a</sup> settimana con citalopram 20 mg/die per una depressione maggiore: ultima assunzione 7 ore prima del parto. A 10 minuti dalla nascita comparsa di marcato ipertono; a 3 ore comparsa ipereccitabilità. Trattato con diazepam in dosi variabili (0,70-0,75-0,80 mg/die) in base alla risposta clinica, poi a scalare fino a sospensione). Ecografia cranica ed esami di laboratorio di *routine* nella norma ad eccezione delle CPK=1023 U/L (*range* normalità 37-186 U/L) nel primo giorno di vita. I sintomi si sono risolti in 14 giorni. A 31 ore dalla nascita i livelli di citalopram e desmetilcitalopram erano di 73 ng/ml e 26 ng/ml rispettivamente (i livelli normali di un adulto <200ng/ml), scesi a 20 ng/ml e 8,5 ng/ml rispettivamente dopo 98 ore dalla nascita, e a 18 ng/ml e 6,5 ng/ml rispettivamente a 146 e 218 ore, infine a livelli <10 ng/ml a 338 ore dalla nascita.

**Conclusioni.** Nel caso presentato, i livelli plasmatici neonatali del farmaco e la latenza temporale tra nascita e insorgenza dei sintomi suggeriscono come diagnosi più probabile la tossicità neonatale da citalopram. Il perdurare della sintomatologia dei sintomi può essere correlata alla lunga emivita del farmaco, nell'adulto di 33-37 ore, ma ipotizzabile sicuramente più lunga nel neonato a causa dell'imaturità dei sistemi di glucuronidazione.



## IL RAPPORTO OSMED 2011

Marata Anna Maria, Magnano Lucia

*Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Azienda USL, Modena*

L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali produce ogni anno due *report* sulla prescrizione dei farmaci in Italia, dati a 9 e 12 mesi, provenienti da diversi flussi informativi. Il *report* annuale si riferisce alla prescrizione territoriale (pubblica e privata) e a quella delle Strutture Sanitarie che comprende l'erogazione diretta e per conto; inoltre oggi è possibile un confronto temporale di tutti i dati prescrittivi. Il *report* dei 9 mesi, fino al 2010, ha monitorato esclusivamente la prescrizione territoriale pubblica e privata ed il suo andamento temporale, per i primi 9 mesi del 2011 invece sono disponibili anche dati sulla prescrizione dei farmaci a livello delle Strutture Sanitarie. I primi 9 mesi del 2011 mostrano, a livello territoriale, a differenza degli ultimi due anni una diminuzione della spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN (di circa il 3%) mentre la spesa privata aumenta in misura consistente (di circa il 6%); in particolare cresce la spesa privata per farmaci di fascia A. Il calo della spesa è principalmente attribuibile ad una diminuzione dei prezzi a fronte di un leggero aumento delle quantità. In particolare:

- per i farmaci dell'apparato cardiovascolare, che rappresentano la principale categoria terapeutica in termini di DDD prescritte per 1000 abitanti/*die* (circa il 50% del totale) e di spesa pro-capite (oltre 35%) si osserva un aumento dei consumi a fronte di una netta riduzione dei prezzi per la perdita del brevetto di principi attivi di largo impiego nell'uso cronico (ipertensione, scompenso e prevenzione secondaria cardiovascolare);
- per i farmaci dell'apparato gastrointestinale al secondo posto per spesa (15% del totale) si conferma un aumento delle quantità prescritte dovuto principalmente ai farmaci per il diabete (in particolare la metformina) e agli inibitori di pompa il cui uso continua inesorabilmente ad aumentare;
- anche per i farmaci del sistema nervoso centrale si osserva un aumento sia delle quantità prescritte; in questo caso un contributo significativo all'aumento della spesa è dovuto allo spostamento della prescrizione verso nuovi farmaci più costosi (antiepilettici, analgesici oppioidi).

Fra i 10 principi attivi a maggior spesa territoriale le statine continuano ad occupare il primo e secondo posto (rispettivamente con atorvastatina e rosuvastatina) mentre fra i primi 30 principi attivi a maggior prescrizione il ramipril continua a mantenere saldamente il primo posto seguito dall'acido acetilsalicilico. Per quanto riguarda la prescrizione regionale, per i farmaci di classe A-SSN si continua ad osservare un'ampia variabilità della spesa lorda pro capite e delle quantità prescritte rispetto alla media nazionale; la Provincia Autonoma di Bolzano conferma la spesa pro capite più bassa anche se in presenza di un lieve aumento delle quantità prescritte rispetto all'anno precedente e di un effetto mix positivo. Tale ampia variabilità è giustificata da numerosi fattori locali, tra questi di fondamentale importanza è la politica dei ticket e il diverso ricorso delle strategie di erogazione diretta e per conto.



relativamente efficace e sicuro, tuttavia non erano disponibili informazioni su aderenza alla terapia, dieta ed esercizio fisico. La terapia con farmaci cardiovascolari può essere attribuibile sia alla patologia diabetica che al trattamento con glitazoni.





coperture vaccinali per le vaccinazioni obbligatorie e proporre l'inserimento di nuovi vaccini riconosciuti efficaci e sicuri, il cui reale profilo benefici/rischi verrà meglio delineato dall'analisi delle ADRs pervenute al Centro di Vaccinovigilanza.









## RISCHIO DI TUMORE E FARMACI ANTIDIABETICI

Nicotra Federica (a,b), Soranna Davide (a), Scotti Lorenza (a), Arfè Andrea (a), Ghirardi Arianna (a), Zambon Antonella (a), Filippi Alessandro (c), Corrao Giovanni (a)

(a) *Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano*

(b) *Dipartimento di Metodi Quantitativi per le Scienze Economiche ed Aziendali, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano*

(c) *Società Italiana di Medicina Generale, Area Cardiovascolare, Milano*

**Introduzione.** Nonostante il potenziale legame tra il diabete di tipo 2 e l'insorgenza di tumore, poche evidenze sono disponibili sull'effetto dei farmaci antidiabetici su quest'ultima patologia. Alcuni trattamenti per il diabete, come le sulfoniluree e analoghi dell'insulina, sembrano essere associati ad un aumentato rischio di tumore, altri trattamenti, come la metformina, sembrano ridurre tale rischio. L'obiettivo dello studio è quello di stimare il rischio di tumore nei soggetti trattati con antidiabetici, in prevenzione cardiovascolare primaria, residenti in Regione Lombardia. Al fine di esplorare il ruolo di alcune variabili cliniche nel confondere le relazioni in studio sono state esplorate alcune tecniche basate sulle informazioni cliniche contenute negli archivi dei medici di medicina generale per correggere le stime ottenute dai modelli basati sui dati provenienti dagli Archivi Sanitari Automatizzati (ASA).

**Metodi.** Dagli ASA della Regione Lombardia sono stati identificati tutti i soggetti di età 40-80 anni che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci antidiabetici nel periodo 2002-2004. Sono stati esclusi coloro che nei due anni precedenti l'ingresso nello studio hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci per diabete, patologie del cuore e/o sono stati ricoverati con diagnosi di diabete, malattia cardiovascolare o tumore. I rimanenti pazienti sono stati seguiti fino al primo dei seguenti eventi: ricovero per qualsiasi tumore, emigrazione, morte, fine del *follow-up* (31 dicembre 2008). La relazione tra l'uso di specifici antidiabetici e il rischio di tumore è stata indagata tramite il modello di regressione di Cox. I dati provenienti dall'archivio clinico Health Search/Thales hanno permesso di verificare la consistenza delle stime della relazione d'interesse ottenute prima dell'aggiustamento (potenzialmente distorte dall'effetto di confondenti non disponibili negli ASA), e dopo l'aggiustamento mediante l'applicazione della Monte Carlo *Sensitivity Analysis*.

**Risultati.** La coorte di 61.042 pazienti trattati per la prima volta con antidiabetici ha cumulato 310.610 anni-persona di *follow-up* e ha generato 6.660 casi di tumore. I tassi di incidenza per specifici farmaci antidiabetici di ingresso sono pari a 195, 199, 233, 218 e 205 per 10.000 anni-persona (*p-value* per l'omogeneità <0,0001) rispettivamente per insuline, biguanidi, sulfonamidi, altri antidiabetici e combinazioni.

**Conclusioni.** I risultati preliminari delle analisi effettuate sui dati provenienti dagli ASA della Regione Lombardia sembrano evidenziare differenze nell'incidenza di tumore tra farmaci antidiabetici prescritti dal medico all'inizio del trattamento farmacologico.



IC95% 1,05-1,46), in particolare vertigini, sonnolenza, agitazione e confusione mentale, e a livello del sito di applicazione (OR 5,05; IC95% 4,33-5,88); segnalano di meno i disordini metabolici (OR 0,70; IC95% 0,50-0,98), le ADR cardiovascolari (OR 0,74; IC95% 0,56-0,97), ematologiche (OR 0,26; IC95% 0,17-0,39), muscolo-scheletriche (OR 0,34; IC95% 0,21-0,55) ed epatiche (OR 0,18; IC95% 0,09-0,33). Sei dei primi 10 farmaci segnalati dagli infermieri (amoxicillina+acido clavulanico, amoxicillina, aspirina, ketoprofene, iomeprolo, nimesulide) si ritrovano anche nella *top ten* dei medici ospedalieri.

**Conclusioni.** Lo studio evidenzia come la partecipazione degli infermieri italiani alla farmacovigilanza, pur se aumentata nel tempo, sia ancora lontana da quella di altri Paesi europei. Inoltre l'incremento di segnalazioni registrato in alcuni anni risulta legato a specifici progetti, di cui non è ancora possibile valutare la ricaduta nel tempo. Complessivamente la qualità delle segnalazioni provenienti dagli infermieri appare elevata, anche se l'attenzione è concentrata soprattutto sulle reazioni cutanee e su quelle riguardanti il SNC. Gli infermieri hanno un ruolo fondamentale nella gestione delle terapie farmacologiche e un loro inserimento nella segnalazione delle ADR non solo è auspicabile per il miglioramento del sistema italiano di farmacovigilanza ma anche per ottenere una maggiore attenzione alla prevenzione delle ADR. È necessario, quindi, continuare sulla strada intrapresa, in particolare coinvolgendo gli infermieri in progetti di formazione e di ricerca nel campo delle reazioni avverse da farmaci e della farmacovigilanza.

## VALUTAZIONE DELLE SCHEDE TECNICHE DEL BESILESOMAB DISTRIBUITO NEI VARI PAESI EUROPEI

Padovano Margherita (a), Iuele Francesca (b), Altieri Maria Lucrezia (b), Artor Niccoli Asabella (b), Rubini Domenico (b), Rubini Giuseppe (b), Lattarulo Michele (a)

(a) *Raggruppamento Unità Operative di Farmacia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bari*

(b) *Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università degli Studi Aldo Moro, Bari*

**Introduzione.** Nella prospettiva dell'utilizzo di radiofarmaci non ancora registrati in Italia, abbiamo posto attenzione alle discordanze delle schede tecniche nei vari Paesi europei. L'attenzione si è indirizzata verso un radiofarmaco che ha come principio attivo il besilesomab, immunoglobulina murina IgG1 che si lega specificatamente con l'antigene NCA95. L'unica possibilità attualmente di utilizzo di questo radiofarmaco è l'importazione dalla Svizzera con la compilazione della lettera di responsabilità, ai sensi del DM 11/02/97, da parte del medico nucleare.

**Metodi.** In attesa dell'AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio) Italiana per questo radiofarmaco, abbiamo confrontato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) distribuito in Francia ed in Svizzera. Abbiamo valutato: indicazioni terapeutiche, posologia e modalità di somministrazione, controindicazioni e avvertenze speciali. Abbiamo escluso dall'analisi le proprietà farmacologiche, in quanto il principio attivo è identico con identica forma farmaceutica.

**Risultati.** Nelle indicazioni terapeutiche, la scheda tecnica francese limita l'uso del radiofarmaco all'immunoscintigrafia delle ossa periferiche negli adulti; nel RCP elvetico il prodotto può essere utilizzato per le immunoscintigrafie delle infiammazioni (senza specificare organi o sedi) e per la scintigrafia del midollo osseo, per sospetta metastasi. Sono esclusi i pazienti al di sotto di 18 anni solo nel RCP francese. La modalità di somministrazione e le dosi sono identiche in entrambe per quel che attiene le immunoscintigrafie delle infiammazioni. La scheda tecnica svizzera per la valutazione del midollo osseo, indica una dose inferiore. Per il besilesomab, come per altri radiofarmaci con anticorpi anti-granulociti marcati, deve essere dosato sul siero del paziente l'anticorpo umano anti-anticorpo murino (HAMA), poiché è un farmaco immunogenico (previsto per entrambi gli RCP). Il prodotto registrato in Svizzera non esclude la possibilità di somministrarlo durante la gravidanza, purché giustificato da indicazioni diagnostiche vitali per la paziente. L'RCP francese sottolinea la possibilità di interazione del principio attivo con antibiotici e corticosteroidi. L'ente regolatorio svizzero, invece, consiglia l'utilizzo di corticosteroidi e antistaminici, nel caso di reazioni allergiche alle proteine murine presenti nel prodotto.

**Conclusioni.** Le incongruenze delle schede tecniche di uno stesso prodotto portano a confusione il medico nucleare che deve utilizzarlo in base al Paese d'importazione. Uno stesso paziente, ad esempio, valutato con un prodotto proveniente dalla Svizzera può non

essere rivalutato nel *follow-up* con un prodotto importato dalla Francia. Si resta in attesa della registrazione italiana di questo radiofarmaco e della scheda tecnica ad esso correlata, per una più completa e chiara definizione dell'uso diagnostico del prodotto.

## USO DI FARMACI ANTIDEPRESSIVI NELLA ASL DI CASERTA: ANALISI PRELIMINARE FINALIZZATA ALLA STESURA DI UN PERCORSO DI APPROPRIATEZZA DIAGNOSTICO TERAPEUTICA

Pagliaro Claudia (a), Arcoraci Vincenzo (b), Lombardi Innocenzo (a), Linguiti Claudio (a), Marcello Giuseppe (a), Lagnese Pietro (c), Andreoli Barbara (c), Tari Michele Giuseppe (a)  
(a) Servizio Controllo Interno di Gestione, ASL, Caserta  
(b) Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina  
(c) Dipartimento di Salute Mentale, ASL, Caserta

**Introduzione.** I farmaci del Sistema Nervoso Centrale rappresentano, nel 2010, il 10% circa del consumo nell'ASL CE con una spesa totale pari a € 15.899.419; di cui il 36,4% per antidepressivi. A fronte del notevole uso, le prescrizioni effettuate frequentemente risultano inappropriate.

**Metodi.** Dal database della farmaceutica territoriale (fonte dati Sogei e Megaride) del Servizio Informatico CIG sono stati selezionati i pazienti che, nel periodo gennaio 2010-marzo 2011 hanno iniziato un trattamento (*wash-out* 180gg) con Antidepressivi (AD) Variabili considerate: codice paziente, nota AIFA 04, sesso, età, persistenza alla terapia, principio attivo, switch, prescrizione suggerita.

**Risultati.** Su un totale di 52.337 pazienti in terapia con AD, i nuovi utilizzatori sono 26.147 (67,3% donne) ed il 37,5% comincia la terapia avendo più di 65 anni. Il 4,4% delle nuove prescrizioni risultano suggerite. L'appropriatezza terapeutica è stata valutata in termini di persistenza e principio attivo prescritto: il 41% dei pazienti abbandona la terapia dopo la prima prescrizione; il 15% dopo 2/3 mesi; il 9,4% dopo 4/5 mesi; il 24% ha una terapia di almeno sei mesi. La molecola più prescritta è l'escitalopram (35,5%); segue paroxetina (23,0%), citalopram (14,8%), trazodone e venlafaxina (8,0%), sertralina (7,8%). La percentuale di pazienti che abbandona la terapia dopo la prima prescrizione è lievemente maggiore tra coloro che iniziano con paroxetina (48,3%), citalopram (47,6%), escitalopram (44,5%); più bassa invece per venlafaxina (39,6%), trazodone e sertralina (41,5% e 41%). Lo switch ad altro principio attivo si considera appropriato non prima delle 8 settimane; tra i nuovi utilizzatori il 31,6% cambia terapia prima di 50 giorni, di questi il 34,2% passa ad escitalopram. Tra i pazienti >65 anni il 32,6% inizia con l'escitalopram; di questi il 64,5% abbandona la terapia dopo la prima prescrizione.

**Conclusioni.** Solo il 24% dei pazienti mantiene la terapia per un periodo minimo adeguato. Ciò può essere dovuto a diagnosi errata di depressione, insorgenza di effetti collaterali, monitoraggio inadeguato del paziente con maggiore rischio di ricadute. I dati di consumo locali evidenziano che l'escitalopram copre la quota di prescrizioni più elevata fra gli SSRI a fronte di un profilo di persistenza al trattamento sovrapponibile agli altri AD e nonostante rappresenti la voce più elevata di spesa per classe di farmaci. A fronte dei risultati ottenuti, le criticità emerse sono state oggetto di un percorso diagnostico-terapeutico per MMG e Specialisti ASL finalizzato al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

## MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ANTIPSICOTICI ATIPICI E FARMACI PER LE DEMENZE NELLA ASL CASERTA

Pagliaro Claudia (a), Arcoraci Vincenzo (b), Linguiti Claudio (a), Civiletti Stefano (a), Marcello Giuseppe (a), Lagnese Pietro (c), Andreoli Barbara (c), Lombardi Innocenzo (a), Tari Michele Giuseppe (a)

(a) *Controllo Interno di Gestione, ASL, Caserta*

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

(c) *Dipartimento di Salute Mentale, ASL, Caserta*

**Introduzione.** Gli antipsicotici atipici ed i farmaci per le demenze presenti nel prontuario PHT costituiscono il 10% della spesa Ospedaliera (ordinato 1° semestre: € 3.248.918) e lo 0,6% in convenzionata. I Centri Prescrittori di tali specialità sono sottoposti a monitoraggio da parte dell'ASL Caserta, in adempimento del Decreto 15/2009 Regione Campania. Obiettivo di questo studio è valutare la variazione dei consumi I° semestre 2010/2011 e l'appropriatezza prescrittiva.

**Metodi.** *Record linkage* di banche dati: Farmaceutica Territoriale, Flusso Distribuzione Diretta, DPC, Consumo Ospedaliero, Portale SaniARP delle prescrizioni specialistiche online; variabili considerate: codice paziente, ICD9, principio attivo, dose, durata trattamento, costo terapia.

**Risultati.** Nel 1° semestre 2011 la spesa per antipsicotici/farmaci per l'Alzheimer in Distribuzione Diretta e per Conto aumenta di € 311.970,1; di questa, gli antipsicotici incidono per il 70%. Il consumo totale aumenta di 74.428 unità prescritte di cui il 40% è dovuto alla quetiapina, mentre il risperidone diminuisce del 3,3%. In Distribuzione Diretta (dato DPC non completo 1° semestre) il numero di pazienti trattati con antipsicotici e/o farmaci per demenza nel 2011 è aumentato del 10,6% rispetto al 1° semestre 2010; di questi, i pazienti in trattamento concomitante sono aumentati del 19,7%. Dall'analisi effettuata sulle prescrizioni del Portale SaniARP (che copre il 50% dei Centri UVA autorizzati) sono emerse prescrizioni di antipsicotici atipici effettuate a 35 su 187 pazienti con diagnosi di Alzheimer. Di questi, 22 pazienti con demenza sono nuovi utilizzatori di antipsicotici e l'82% comincia con quetiapina. In totale la quetiapina copre l'85% delle prescrizioni di antipsicotici nell'Alzheimer e l'olanzapina il 5,7%; clozapina e risperidone (antipsicotici genericati, *off-patent*) coprono rispettivamente solo il 5,7% e il 2,9% del totale. Le prescrizioni *off-label* rappresentano il 13,4% di tutte le prescrizioni di antipsicotici atipici, escluso il risperidone.

**Conclusioni.** L'aumento delle prescrizioni di antipsicotici atipici rispetto al I° semestre 2010 sembrerebbe dovuto ad un incremento dell'utilizzo *off-label* di questi farmaci. Ciò a fronte della mancanza di chiare evidenze sulla sicurezza o efficacia rispetto ai vecchi antipsicotici. La quetiapina, l'antipsicotico maggiormente prescritto, nei trials clinici non ha dimostrato superiorità rispetto a clorpromazina e aloperidolo. Tuttavia, nella demenza tipo Alzheimer, risulta vantaggiosa nelle formulazioni a basso dosaggio. La prescrizione di

antipsicotici atipici è chiaramente orientata verso molecole non genericate e quindi a più alto costo nonostante, nella maggior parte dei casi, non sembri giustificata da una superiorità in termini di efficacia o sicurezza. Tale evidenza si riscontra anche per patologie diverse dalla demenza in cui vengono prescritti antipsicotici atipici.

## **DISTURBI PSICHICI E MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO IN AMBITO LAVORATIVO**

Pellegrino Ferdinando, Di Munzio Walter

*Dipartimento Salute Mentale, ASL Salerno, ex SAI, Nocera Inferiore, Salerno*

**Introduzione.** Con la Legge 81/2008 la tutela della salute mentale in ambito lavorativo è diventata oggetto di particolare rilevanza poiché viene previsto l'obbligo della valutazione del rischio psicosociale e la promozione del benessere all'interno delle Aziende; ciò comporta anche la necessità della valutazione e del monitoraggio di quadri clinici, come l'ansia e la depressione, correlati a situazioni di stress lavorativo.

**Metodi.** Nel mese di settembre del 2010 il Dipartimento di salute mentale dell'ASL Salerno (ex SA1) ha istituito un Ambulatorio afferente al "Centro per lo studio, la prevenzione e la clinica del disadattamento lavorativo" per la valutazione diagnostica e terapeutica delle problematiche e delle patologie psichiche correlate al mondo del lavoro. In tale contesto sono state analizzate le prescrizioni farmacologiche relative a 100 pazienti al fine di valutare l'appropriatezza prescrittiva e definire le modalità di monitoraggio del programma terapeutico; l'uso di farmaci come gli antipsicotici o gli antidepressivi, va tarato infatti in rapporto al quadro clinico e alla tipologia lavorativa poiché la comparsa di effetti collaterali come la sedazione, possono interferire con il lavoro ed essere potenzialmente rischiosi. Inoltre è importante considerare che tali farmaci vengono spesso prescritti in un contesto di politerapia con necessità di valutare l'appropriatezza rispetto alle interazioni tra le diverse molecole.

**Risultati.** Il 90% delle prescrizioni effettuate in ambulatorio per i disturbi dello spettro ansioso-depressivo hanno riguardato gli antidepressivi in monoterapia; laddove era presente una componente ansiosa è stato sufficiente adottare una preventiva informazione del paziente in merito all'opportunità di prescrivere un solo farmaco, limitando ad un numero ristretto di casi l'associazione di una benzodiazepina. La scelta dell'antidepressivo è stata operata in rapporto al profilo di tollerabilità del farmaco, al quadro clinico e alla presenza di altre patologie fisiche in trattamento farmacologico. Nel 5% dei casi è stata prescritta una benzodiazepina, ma limitatamente ad un periodo di circa tre settimane, sufficiente per controllare quadri di acuzia sintomatologica – e reattivi a specifici eventi stressanti - in soggetti con una buona struttura di personalità. Una particolare attenzione e monitoraggio è stata rivolta ai soggetti in trattamento per patologie organiche come l'ipertensione ed il diabete.

**Conclusioni.** Nel ritenere di cruciale importanza il monitoraggio attivo dei pazienti in trattamento farmacologico e che svolgono una qualsiasi attività lavorativa, gli Autori riportano i dati relativi all'esperienza clinica dell'Ambulatorio "Clinica del disadattamento lavorativo" riflettendo sulla necessità di optare per trattamenti in monoterapia.

## ☐ GASTROLESIVITÀ DA FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI: STUDIO DI COORTE E CASO CONTROLLO INNESTATO IN FRIULI-VENEZIA GIULIA

Pisa Federica (a), Castellsague Jordi (b), Rosolen Valentina (c), Riera-Guardia Nuria (b), Giangreco Manuela (c), Drigo Daniela (c), Clagnan Elena (d), Tosolini Francesca (e), Zanier Loris (d), Barbone Fabio (a,c), Perez-Gutthann Susana (b)

*(a) Istituto di Igiene ed Epidemiologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine*

*(b) Research Triangle Park, Health Solutions, Barcelona, Spagna*

*(c) Istituto di Igiene ed Epidemiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi, Udine*

*(d) Servizio di Epidemiologia, Direzione Centrale della Salute, Integrazione Socio Sanitaria e Politiche Sociali, Regione Friuli-Venezia Giulia, Udine*

*(e) Servizio Assistenza Farmaceutica, Direzione Centrale della Salute, Integrazione Socio Sanitaria e Politiche Sociali, Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste*

**Introduzione.** Diversi studi hanno stimato il rischio di complicazioni del tratto gastroenterico superiore associato a Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS), pochi invece hanno valutato i singoli FANS, e in particolare la nimesulide, i dati italiani risalgono agli anni '90. Uno studio di coorte e caso controllo innestato è stato condotto nella popolazione del Friuli-Venezia Giulia (FVG) (1,2 milioni di abitanti).

**Metodi.** Tutti i residenti in FVG per almeno un anno, con almeno una prescrizione di FANS dal 01/01/2001 al 31/12/2008, senza criteri di esclusione, sono stati selezionati e seguiti dalla prima prescrizione di FANS fino al primo tra: ricovero per UGIC; emigrazione; decesso; fine dello studio. È stato definito come "caso" un ricovero per emorragia, perforazione, ostruzione in stomaco e/o duodeno, confermato da evidenze cliniche e/o strumentali. I casi sono stati identificati tramite i codici ICD-9-CM primari e secondari: ulcera gastrica (531), duodenale (532), peptica (533), gastrodigiunale (534), ematemesi (578,0), melena (578,1), sanguinamento gastrointestinale (578,9). L'esposizione a FANS è stata classificata nelle categorie mutualmente esclusive di uso "corrente", "recente", "passato" e "non uso". Per ciascun caso sono stati selezionati 10 controlli. Gli Odds Ratios (ORs) e gli Intervalli di Confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati con la regressione logistica condizionata.

**Risultati.** Sono stati inclusi nella coorte 588.827 soggetti; 3.623.341 prescrizioni di FANS e 3.031 casi confermati. Il tasso di incidenza grezzo di UGIC è risultato 1,02 (IC 95%, 0,99-1,06) casi per 1.000 anni-persona, 3,28 (IC 95%, 3,01-3,55) nel periodo corrente e 0,76 (IC 95%, 0,72-0,80) nel periodo di non uso. Le incidenze aumentano con l'età, sono più elevate nei maschi e nei soggetti con precedente ulcera peptica e decrescono dal 2001 al 2008. Nello studio caso controllo sono stati analizzati 2.735 casi e 27.011 controlli. L'OR di sviluppare una UGIC associata all'uso di un qualsiasi FANS nel periodo di uso corrente rispetto al periodo di non uso è risultato 3,28 (IC 95%, 2,86-3,76). Nel periodo di uso corrente l'OR del totale dei FANS, è risultato 2,83 (IC 95%, 2,43-3,29), con range da un

OR di 0,84 (IC 95%, 0,41-1,74) per il rofecoxib a un OR di 21,76 (IC 95%, 11,93-39,70) per il ketorolac. Per la nimesulide è stato stimato un OR di 1,53 (IC 95%, 1,08-2,18).

**Conclusioni.** I risultati confermano il decremento dei tassi di incidenza per complicazioni del tratto gastroenterico superiore osservato in altri Paesi, il ruolo dell'età, del genere e della storia di ulcera peptica quali fattori di rischio e il *ranking* del rischio relativo per i singoli FANS riportato da altri studi.

## **SOPORE DA OXATOMIDE: IMPORTANZA DELLO STATO INFIAMMATORIO SUL METABOLISMO DEL FARMACO**

Radice Sonia Antoniazzi Stefania, Cattaneo Dario, Perrone Valentina, Carnovale Carla, Milani Greta, Clementi Emilio

*Unità Operativa Farmacologia Clinica, Polo Universitario, Ospedale Luigi Sacco, Milano*

**Introduzione.** L'alterazione di breve durata dello stato di coscienza nei bambini è uno degli effetti più noti in seguito ad intossicazione con oxatomide. A causa della gravità di questi eventi AIFA ha emanato dei correttivi ben precisi sull'uso di Tinset® in pediatria. È interessante invece sottolineare che in letteratura è noto solo un caso pediatrico di alterazione dello stato di coscienza associato a distonia prolungata imputabile a questa molecola.

**Caso clinico.** Si descrive il caso di un bambino di 3 anni in trattamento a dosi congrue con Tinset® gocce (7 gt/2 volte *die*) per congiuntivite. Alla sesta dose vi è stata la comparsa di sopore con difficoltà al risveglio e scarsa risposta allo stimolo doloroso. TAC encefalica, rachicentesi, emogasanalisi, equilibrio idrosalino, funzionalità renale ed epatica e carbossemoglobina sono risultati negativi. L'esame delle urine ha dato esito negativo sia per la ricerca di metaboliti di sostanze voluttuarie e farmaci ipnoinducenti, sia per la ricerca di antigeni solubili di *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, GBS e *N. Meningitis*. Dagli esami ematologici è stato possibile riscontrare un aumento dei leucociti (12,77/ $\mu$ l), riconducibile ad una lieve gastroenterite in corso da qualche giorno. L'esito dei test di farmacogenetica eseguiti per evidenziare eventuali polimorfismi a livello dei geni codificanti per i CYP3A4 e 2D6, responsabili del metabolismo del farmaco, ha evidenziato che il paziente non risulta portatore di varianti alleliche. Il decorso clinico è stato caratterizzato da graduale e progressiva regressione dei sintomi neurologici, con ripresa graduale della normale attività e vitalità dopo 48 ore.

**Conclusioni.** Di seguito alle analisi eseguite i medici hanno escluso un processo encefalitico acuto, valutando l'episodio come possibile reazione avversa da oxatomide, pur somministrata a dosi congrue. In base ai risultati di farmacogenetica si può escludere che la tossicità da Tinset® sia riconducibile ad un difetto nel metabolismo del farmaco su base genetica. È ipotizzabile quindi che la reazione avversa grave da noi riportata sia ascrivibile allo stato infiammatorio in corso che ha verosimilmente causato una diminuzione della attività dei citocromi coinvolti nel metabolismo del farmaco, come già noto in letteratura per altre molecole, alterando di conseguenza la cinetica dell'oxatomide. Da questo caso emerge chiaramente quanto i ricercatori ed i clinici debbano prestare estrema attenzione all'impatto che uno stato infiammatorio, anche se lieve come nel caso da noi descritto, può esercitare sulla biodisponibilità dell'oxatomide in modo da migliorare l'utilizzo e la *safety* di questa molecola nella pratica clinica in pediatria.

## © SINDROME DI STEVENS-JOHNSON ASSOCIATA A FARMACI E VACCINI IN PEDIATRIA

Raucci Umberto (a), Rossi Rossella (a), Menniti Ippolito Francesca (b), Traversa Giuseppe (b), Da Cas Roberto (b), Rafaniello Concita (c), Mores Nadia (d), Bersani Giulia (d), De Nisco Alessia (d), Pirozzi Nicola (a), Gruppo di Studio Multicentrico sulla Sicurezza di Farmaci e Vaccini in Pediatria

(a) *Dipartimento di Emergenza Accettazione ARCO, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

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

(c) *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia L. Donatelli, Seconda Università, Napoli*

(d) *Istituto di Farmacologia, Istituto di Pediatria, Università Cattolica S. Cuore, Roma*

**Introduzione.** Le reazioni avverse dermatologiche costituiscono le reazioni avverse più comuni nei bambini. La maggior parte di queste sono rappresentate da reazioni non gravi, anche se una proporzione consistente sono causa di ricorso al medico e nel 2% dei casi possono essere gravi e mettere in pericolo di vita il paziente. La Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono reazioni cutanee gravi caratterizzate da esteso distacco epidermico ed erosioni delle membrane della mucosa. Dal 1999 è attiva in Italia una sorveglianza attiva sul ruolo di farmaci e vaccini nella insorgenza di alcune condizioni specifiche (tra le quali malattie muco-cutanee) causa di ospedalizzazione nei bambini. Lo studio coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità coinvolge al momento 10 ospedali/dipartimenti pediatrici. Lo scopo dello studio era stimare una possibile associazione tra farmaci e vaccini e insorgenza di SJS nei bambini.

**Metodi.** Sono stati inclusi nello studio tutti i bambini ospedalizzati tramite pronto Soccorso per una SJS, indipendentemente dalla loro esposizione a farmaci o vaccini. Per la stima dei rischi di insorgenza di SJS in associazione a farmaci o vaccini è stata condotta un'analisi di tipo caso-controllo. L'esposizione a farmaci o vaccini nei bambini ricoverati per una SJS (casi) è stata confrontata con l'analoga esposizione nei bambini ricoverati per problemi neurologici (controlli). L'esposizione a farmaci e vaccini è stata recuperata tramite intervista ai genitori durante il ricovero ospedaliero dei figli.

**Risultati.** Da novembre 1999 ad aprile 2011 sono stati inclusi nello studio 36 casi di SJS and 1.386 bambini con problemi neurologici (escludendo le convulsioni). Come già riportato in letteratura gli antiepilettici hanno presentato il rischio più elevato di insorgenza di SJS (OR=18,2; IC 95% 6,0-55,1). Un aumento di rischio è stato osservato anche per gli antibiotici (OR=4,9; IC 95% 2,4-9,7), molto simile tra le diverse categorie di antibiotici. L'antibiotico con il rischio più elevato era il cefacloro (OR=7,0; IC 95% 1,9-25,5). Tra i farmaci antiinfiammatori non steroidei l'acido niflumico ha presentato il rischio più elevato (OR=3,9, IC 95% 0,9-17,7). Tutti gli OR sono stati aggiustati per uso concomitante di un qualsiasi altro farmaco.

**Conclusioni.** Questo studio conferma il ruolo eziologico di specifiche categorie di farmaci nell'insorgenza di SJS anche nei bambini.

## **APPROPRIATEZZA DI TRATTAMENTO DELLE MALATTIE CRONICHE: L'IMPIEGO DEGLI INIBITORI DEL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA NELLO SCOMPENSO CARDIACO**

Riccomi Silvia (a), Capelli Oreste (a), Maestri Emilio (a), Scarpa Marina (b), Lorenzini Monica (c), Federzoni Lucia (d), Marata Anna Maria (a)  
*(a) Centro di Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena*  
*(b) Medico di Medicina Generale, Modena*  
*(c) Regione Emilia-Romagna, Modena*  
*(d) Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Le attuali Linee Guida sulla terapia dello Scompenso Cardiaco (SC) raccomandano l'utilizzo di un Inibitore del Sistema Renina - Angiotensina (ISRA) nei pazienti sintomatici e con riduzione della Frazione di Eiezione-FE- (40-50% a seconda degli studi). Gli inibitori dell'Enzima convertitore dell'Angiotensina (ACEI) sono considerati, insieme a beta-bloccanti e diuretici, farmaci di prima scelta, sostituibili da un Sartano solo in caso di intolleranza. A seguito del documento promosso dalla Regione Emilia-Romagna per implementare le raccomandazioni delle Linee Guida, alcuni Medici di Medicina Generale (MMG) modenesi hanno avviato un progetto di sorveglianza prescrittiva nello SC, finalizzato ad ottimizzare l'appropriatezza d'uso degli ISRA. Il *database* costruito raccoglie informazioni anagrafiche, antropometriche e cliniche, dati strumentali e biomorali e terapie croniche di pazienti con scompenso sintomatico, classe NYHA II-IV. Periodo di osservazione: 1/1/10-30/6/11. La popolazione è assistita da 18 MMG e costituita da 651 pazienti, di cui il 74,5% ultrasessantacinquenni. Nel 90,8% dei casi la FE è <50% (nell'85,4% è <40%). Il 61% dei pazienti è trattato con betabloccanti. Il 69% della coorte è trattata con ISRA, con picchi nelle sottopopolazioni ipertese o diabetiche (75% e 77,4%). La differenza % di ISRA tra diabetici e non diabetici è significativa (80 vs 69%,  $p=0,05$ ) Sul totale degli ISRA, il 22,2% è costituito da sartani (34,2% negli ipertesi e 24,2% nei diabetici). La stratificazione per età mostra che la fascia >75 anni riceve significativamente meno ISRA di quella 66-75 (66% vs 80%  $p=0,002$ ); ugualmente avviene anche nel sottogruppo iperteso. I maschi sono trattati con ISRA più delle femmine (74,2% vs 64,8%,  $p=0,009$ ). Il 5,2% della popolazione riceve sia ACEI che sartani, unitamente ad altri farmaci cardiovascolari per lo SC. L'88% ha una stadiazione NYHA registrata [II: 64%; III: 30%; IV: 6%] e l'intensità di trattamento con ISRA diminuisce al progredire della classe (da 71,9% in classe II a 64,5% in classe IV). Il confronto tra la sottopopolazione ipertesa e il dato OSMED 2010 mostra una maggiore prescrizione di ISRA (75% vs 68,3%) e una sovrapponibile percentuale di sartani (34,2% vs 33,4%). Poiché considerati farmaci salvavita, ISRA e betabloccanti dovrebbero essere maggiormente prescritti. Il decremento di prescrizione osservato all'aumentare dell'età e della gravità dello scompenso (condizioni spesso sovrapposte) sarà oggetto di riflessione per il gruppo di lavoro. Anche se lo SC è patologia grave per ospedalizzazione e decesso si osserva una accentuazione di prescrizione di ISRA, associata condizioni che dovrebbero suscitare meno preoccupazione a confronto con lo scompenso. Tenuto conto della letteratura, la quota di sartani non dovrebbe superare il 20% delle prescrizioni.

## ROSUVASTATINA E GINECOMASTIA: ANALISI DEL SEGNALE DALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Roberto Giuseppe, Biagi Chiara, Suzzi Caterina, Buccellato Elena, Motola Domenico  
*Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna*

**Premessa.** La ginecomastia è una condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di ipertrofia mammaria benigna in soggetti di sesso maschile. Circa 1/5 dei casi riportati è di natura iatrogena e riguarda farmaci di uso comune. La sorveglianza *post-marketing* ha contribuito a rendere nota la ginecomastia per alcune statine, quali atorvastatina e lovastatina, mentre risulta una reazione inattesa per la più recente rosuvastatina, in quanto non è presente nelle schede tecniche dei prodotti di riferimento. L'analisi della letteratura ha permesso di individuare 2 *case-report* al riguardo. L'obiettivo della presente ricerca è stato raccogliere ulteriori informazioni sulla possibile relazione causale tra rosuvastatina e ginecomastia attraverso l'utilizzo della segnalazione spontanea in Italia.

**Metodi.** Sulla base dei *report* inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) alla data del 31/12/2010, è stato calcolato il *Proportional Reporting Ratio* (PRR) per la coppia rosuvastatina-ginecomastia come misura di disproporzionalità (approccio quantitativo). Al fine di stabilire la plausibilità dell'associazione farmaco-reazione avversa da farmaco (ADR) è stata consultata la letteratura pertinente.

**Risultati.** Su un totale di 423 segnalazioni di sospette ADR da rosuvastatina presenti nel *database*, 4 *report* riguardavano eventi di ginecomastia, con un PRR statisticamente significativo (3,1; CI 95% 1,1-8,1). L'analisi condotta sulle singole segnalazioni ha portato all'esclusione di una scheda con date di somministrazione e di insorgenza giudicate inattendibili. Nei restanti 3 casi, riguardanti pazienti di età compresa tra i 57 e i 68 anni, la rosuvastatina era l'unico farmaco sospetto e solo in un *report* erano presenti farmaci concomitanti, tra cui l'amlodipina per la quale la ginecomastia è un evento noto. La reazione è insorta con un tempo di latenza compreso tra 2 e 5 mesi e, in seguito al dechallenge del farmaco sospetto, l'ADR è migliorata in 2 casi e si è risolta completamente nel restante caso. L'applicazione dell'algoritmo di Naranjo per indicare il nesso causale tra farmaco e reazione osservata ha dato come risultato probabile in 2 casi e possibile in 1 caso.

**Conclusioni.** L'analisi delle segnalazioni presenti nella RNF, unitamente alla consultazione della letteratura scientifica, ha messo in evidenza una correlazione causale tra assunzione di rosuvastatina e comparsa di ginecomastia, evento già noto per altre statine. I dati disponibili suggeriscono la necessità di aggiornare gli stampati dei prodotti a base di rosuvastatina e di effettuare ulteriori indagini per tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.

## TEST DI IPOTESI PER VALUTARE DIFFERENZE DI GENERE NELLA PRESCRIZIONE DELL'ERITROPOIETINA IN DIALISI

Ruggiero Rita (a), Famiglietti Vincenzo (b), Coccia Giuliana (c)

(a) *Farmacia, Distretto 57 Torre del Greco, ASL Napoli 3 SUD, Napoli*

(b) *Master Fonti, Strumenti e Metodi per la Ricerca Sociale, Università di Roma Sapienza, Roma*

(c) *ISTAT, Rapporti ISTAT-Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Roma*

**Introduzione.** L'eritropoietina è il farmaco di scelta nell'anemia che insorge nel 95% dei pazienti in trattamento dialitico. Le molecole disponibili sono l'eritropoietina  $\alpha$  e  $\beta$  (epo  $\alpha$  e  $\beta$ ), la darbepoietina  $\alpha$  (darb  $\alpha$ ), le eritropoietine biosimilari, l'eritropoietina peghilata (epo-peg). L'epo  $\alpha$  e  $\beta$  sono somministrate due/tre volte a settimana, la darb  $\alpha$  una volta a settimana, la epo-peg una volta al mese. Questo lavoro ha lo scopo di analizzare attraverso test statistici se esistono differenze di genere in termini di prescrizione dell'eritropoietina.

**Metodi.** Vengono analizzati i piani terapeutici di prescrizione dell'eritropoietina su un campione di 187 pazienti in dialisi nel 2009, di cui 106 maschi (M) e 81 femmine (F). La coorte è composta da pazienti in trattamento dialitico afferenti a tre centri di dialisi presi come riferimento e sono escluse le prescrizioni provenienti da altri centri. Il piano terapeutico riporta i seguenti dati: centro prescrittore e medico prescrittore; per il paziente: nome e cognome, data di nascita, codice fiscale, ASL di residenza, medico curante; per il farmaco prescritto: nome del farmaco o principio attivo, dosaggio, durata prevista del trattamento. Il file dati viene elaborato con programma statistico Pasw Statistics 18.0.2.

**Risultati.** La darb  $\alpha$  è prescritta a 40 F e 47 M; la epo  $\alpha$  a 28 F e 29 M; la epo  $\beta$  a 13 F e 30 M. La dose media totale in un anno è rispettivamente: darb  $\alpha$  836,75 mcg nelle F e 888,51 mcg nei M; epo  $\alpha$  353.642,86 UI nelle F e 458.689,66 UI nei M; epo  $\beta$  364.923,08 UI nelle F e 413.333,33 UI nei M. L'intervallo di confidenza al 95% della media è rispettivamente per la darb  $\alpha$ : (-273,078 mcg; 373,599 mcg); epo  $\alpha$ : (-81.627,306 UI; 291.720 UI), epo  $\beta$ : (-156.602,049 UI; 219.130,785 UI).

**Conclusioni.** Il test t di Student per confrontare la media di due campioni indipendenti, M e F, ha evidenziato che non vi sono differenze di genere nella prescrizione dell'eritropoietina in dialisi. Lo stesso test applicato ai tempi di esposizione al trattamento con eritropoietina ha evidenziato che non vi sono differenze di genere per periodo di trattamento, tranne epo  $\beta$ , in cui le F hanno una esposizione minore rispetto ai M di un mese.

## FARMACOUTILIZZAZIONE DELL'ERITROPOIETINA NEL PAZIENTE IN DIALISI

Ruggiero Rita (a), Famiglietti Vincenzo (b), Coccia Giuliana (c)

(a) *Farmacia, Distretto 57 Torre del Greco, ASL Napoli 3 SUD, Napoli*

(b) *Master Fonti, Strumenti e Metodi per la Ricerca Sociale, Università di Roma Sapienza, Roma*

(c) *ISTAT, Rapporti ISTAT-Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Roma*

**Introduzione.** Il 90% dei pazienti (pz) in dialisi va incontro ad anemia che viene trattata con agenti che stimolano l'eritropoiesi, ESA (epo  $\alpha$ , epo  $\beta$ , darb  $\alpha$ ). Il 90% dei pz risponde al trattamento con ESA. Il presente lavoro ha lo scopo di analizzare differenze prescrittive di ESA in termini di dosaggio, tempi di esposizione al trattamento, differenze di genere.

**Metodi.** Vengono analizzati i piani terapeutici di prescrizione dell'eritropoietina su un campione di 199 pz in dialisi nel 2009, di cui 109 maschi (M) e 90 femmine (F). Il file dati, che riporta per ogni pz codice ATC dell'eritropoietina prescritta, dosaggio settimanale e mesi di trattamento, viene elaborato con programma statistico Pasw Statistics 18.0.2.

**Risultati.** La darb  $\alpha$  è prescritta a 92 pz, 44% F e 56% M; la epo  $\alpha$  a 58 pz, 50% M e F, la epo  $\beta$  a 49 pz, 30% F e 70% M. Il tempo medio di esposizione per tutte le eritropoietine è di 6 mesi. Il Dosaggio Medio di Trattamento (DMT) con darb  $\alpha$  è 858 mcg in un intervallo di dosaggio da 80 mcg a 3.200 mcg; con epo  $\alpha$  DMT è 405.586 UI in un intervallo da 16.000 UI a 1.440.000 UI, con epo  $\beta$  DMT è 399.510 UI in un intervallo da 32.000 UI a 1.440.000 UI. Il 25% dei pz è trattato per 3 mesi con darb  $\alpha$  270 mcg, con epo  $\alpha$  90.000 UI, con epo  $\beta$  132.000 UI. Il 50% dei pz è trattato per 6 mesi con darb  $\alpha$  600 mcg, epo  $\alpha$  344.000 UI, epo  $\beta$  360.000. Il 75% dei pz è trattato per 10 mesi con darb  $\alpha$  1200 mcg, epo  $\alpha$  e  $\beta$  576.000 UI. Sia nelle F che nei M i dosaggi totali più frequenti di darb sono 120 e 240 mcg. Dosaggi alti (>500.000 UI) di epo  $\alpha$  e epo  $\beta$  sono frequenti nei M.

**Conclusioni.** La darb  $\alpha$  è la epoetina più prescritta con dosaggi uguali per entrambi i sessi. La epo  $\alpha$  è prescritta per entrambi i sessi ma con dosaggi più alti nei M. La epo  $\beta$  è preferita nel 70% dei M e i dosaggi sono più alti nei M. I tempi di esposizione delle F sono in genere di 3 mesi, dei M superano di 3 mesi quelli delle F.

## PRESCRIZIONE DEI FARMACI NEL PAZIENTE DIALITICO

Ruggiero Rita (a), Famiglietti Vincenzo (b), Coccia Giuliana (c)

(a) *Farmacia, Distretto 57 Torre del Greco, ASL Napoli 3 SUD, Napoli*

(b) *Master Fonti, Strumenti e Metodi per la Ricerca Sociale, Università di Roma Sapienza, Roma*

(c) *ISTAT, Rapporti ISTAT-Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Roma*

**Introduzione.** Il paziente (pz) dialitico è un malato complesso che richiede trattamenti a più livelli. Scopo del presente lavoro è una analisi di frequenza delle prescrizioni farmaceutiche nel pz in dialisi al fine di individuare le aree terapeutiche di maggiore intervento farmacologico.

**Metodi.** Vengono analizzate le prescrizioni farmaceutiche di un campione di 199 pz in dialisi nell'anno 2009, di cui 109 maschi (M) e 90 femmine (F). Il *data-entry* elaborato riporta per ogni medicinale prescritto: ATC, principio attivo, dosaggio, costo lordo e netto, numero di confezioni distribuite. Il file dati viene elaborato con programma statistico Pasw Statistics 18.0.2.

**Risultati.** L'età media del campione è 76 anni ed i risultati delle prescrizioni sono di seguito elencate. Anti-H2 94% dei pz, di cui lansoprazolo 34% (36% F, 64% M), omeprazolo 29% (50% F, 50% M) e pantoprazolo 20% (34% F, 66% M). Il 28% dei pz è diabete insulino dipendente (71% M). Ipoglicemizzanti orali 18%. Il 47% dei pz, (30% F, 17% M), assume vitamine e loro associazioni, di cui calcitriolo 87%. Calcio 12,5% (50% F, 50% M). Antitrombotici 80% (39% F, 61% M). Solfato ferroso 22% (52% F, 48% M). FANS 38%, diclofenac (9% F, 19% M), ketoprofene (13% F, 0,4% M), nimesulide (13% F, 11% M). Antigottosi 55% (40% F, 60% M) ed il più prescritto è allopurinolo. Fibrati 9%, (27% F, 73% M). Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache, nitrati 23% (27% F, 73% M) di cui il gliceril trinitrato il 76%. Diuretici 46%, (42% F, 58% M), di cui furosemide 90% e torasemide 10%. Beta bloccanti 37% di cui bisoprololo 50%. ACE inibitori 32% (32% F, 68% M), di cui ramipril 64%, (28% F, 72% M), lisinopril 17%, enalapril 12%. Ca Antagonisti 31%, di cui amlodipina 59%. Associazioni ACE Inibitori e diuretici 7%. Antagonisti della'Angiotensina II 31%, di cui losartan 30% (57% F, 43% M), Valsartan 22% (28% F, 72% M) Irbersartan 22% (50% M e F). Associazioni sartani e diuretici 13%. Ipocolesterolemizzanti inibitori HMGC-reduccasi 43%, di cui atorvastatina 40%, simvastatina 16% (28% F, 72% M). Beta lattamici 32%, cefalosporine di seconda generazione 41%, fluorochinoloni 46%. Sistema respiratorio: glicocorticoidi 13%, beta 2 adrenergici 16%, antistaminici 5%. Antiglaucoma 8%.

**Conclusioni.** I farmaci maggiormente prescritti in base alle loro indicazioni terapeutiche riguardano diabete, colesterolemia, malattie cardiovascolari, gotta, farmaci per disturbi gastrici, farmaci di esclusivo uso nella IRC. Diabete e malattie cardiovascolari sono fattori di rischio noti che possono portare ad una insufficienza renale terminale. Il 36% del campione analizzato non assume altri farmaci al di fuori dell'eritropoietina per l'anemia indotta da dialisi. Campagne di prevenzione sui fattori di rischio possono ridurre la comorbidità dei pazienti che vanno incontro prima a IRC per un processo fisiopatologico legato all'età, e successivamente in dialisi.

# **VALUTAZIONI FARMACOECONOMICHE, FARMACOEPIDEMIOLOGICHE E DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA CATEGORIA ATC R03 PER IL TRATTAMENTO DELLA BPCO NELL'AMBITO DELLA POPOLAZIONE AFFERENTE ALLA ASL RMC: ANALISI DEI DATI DI PRESCRIZIONE 2009-2010**

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

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

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

(c) *Azienda Farmasociosanitaria Capitolina Farmacap, Roma*

**Introduzione.** La Broncopneumopatia Cronica-Ostruttiva (BPCO) è una patologia progressiva ed irreversibile, caratterizzata da ostruzione delle vie aeree e difficoltà respiratoria, che, spesso, viene sottostimata e non trattata, con gravi rischi per il paziente. L'analisi delle prescrizioni di farmaci per la BPCO consente un inquadramento farmacoeconomico/farmacoepidemiologico, nonché valutazioni sull'appropriatezza prescrittiva e dell'impatto sulla spesa farmaceutica di tale patologia.

**Metodi.** Estrazione/analisi dei dati di spesa/consumo delle prescrizioni della ASL-RMC di farmaci per la BPCO (ATC:R03) dalla banca-dati (Cosisan) relative ai semestri: gennaio-giugno/2009-gennaio-giugno/2010.

**Risultati.** Si riscontra un *trend* negativo dei dati di spesa/consumo:

- il numero di confezioni è passato da 182.168 (gennaio-giugno/2009) a 167.165 (gennaio-giugno/2010): -8,23%;
- la spesa è passata da 4.964.238,60€ (gennaio-giugno/2009) a 4.614.125,00€ (gennaio-giugno/2010): -7,05%.

Il principio attivo più prescritto per ciascuna formulazione è:

- erogatore: salmeterolo+fluticasone;
- compressa: montelukast;
- soluzione orale: teofillina;
- aerosol: salbutamolo.

Non risultano prescrizioni recanti l'esenzione per BPCO (057); risultano, invece, prescrizioni recanti l'esenzione 024 (insufficienza respiratoria), 007 (asma). Relativamente all'esenzione 024:

- gennaio-giugno/2009: 1.583 confezioni (0,87%); 50.467,74€ (1,02%);
- gennaio-giugno/2010: 1.612 confezioni (0,78%); 41.632,92€ (0,90%).

Relativamente all'esenzione 007:

- gennaio-giugno/2009: 5.703 confezioni (3,13%); 215.874,11€ (4,35%);
- gennaio-giugno/2010: 5.723 confezioni (3,42%); 223.715,39€ (4,85%).

La distribuzione delle prescrizioni con esenzioni 007/024 rispecchia l'andamento delle prescrizioni dell'ATC R03, con le seguenti eccezioni:

- le prescrizioni recanti l'esenzione 024 si differenziano per la presenza del tiotropio come principio a maggior spesa e consumo;
- le prescrizioni recanti l'esenzione 007 contengono più antileucotrienici (zafirlukast/montelukast: 16,86% delle prescrizioni con esenzione 007, 5,42% delle prescrizioni totali).

Sono stati rintracciati 208 pazienti con esenzione 024 (età  $\geq 38 \leq 94$  anni; oltre l'80% con età  $>60$ ) a cui a gennaio-giugno/2009 sono state prescritte 1.583 confezioni (7,61/paziente), così raggruppabili: beta-agonisti-a-lunga-durata-d'azione (LABA)+cortisonici (ICS) (20%), anticolinergici-a-lunga-durata-d'azione (LAAC) (18%), anticolinergici-a-breve-d'azione (SAAC) (8%), beta-agonisti-a-lunga-durata-d'azione (LABA) (7%), teofillinici (7%), beta-agonisti-a-breve-durata-d'azione (SABA) (9%). Sono presenti prescrizioni recanti l'esenzione 024 di principi attivi indicati non per la BPCO, bensì per l'asma: cortisonici diversi da fluticasone (14%), antileucotrienici (6%), cromoni (1,3%).

**Conclusioni.** Dal confronto tra dati di spesa/consumo emerge una riduzione delle prescrizioni dei farmaci a costo ridotto e uno switch verso nuove molecole a costo elevato (es. tiotropio). Le formulazioni in erogatore sono le più prescritte. L'assenza di prescrizioni recanti l'esenzione 057 e la minore rappresentatività delle prescrizioni recanti l'esenzione 024 rispetto a quelle recanti l'esenzione 007 (rapporto 1:4) confermano che la frequenza della BPCO è sottostimata. Le prescrizioni recanti l'esenzione 024 di principi attivi autorizzati non per la BPCO bensì per l'asma sono indicative di pazienti affetti anche da asma e di un possibile nesso causale tra le due patologie.

## ANTI TNF ALFA E MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Sangiorgi Elisa (a), Mazzetti Ilaria (a), Puccini Aurora (a), Marata Anna Maria (b), Magrini Nicola (b), Carati Daniela (a), Martelli Luisa (a)

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

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

**Introduzione.** Gli anti TNF-alfa, indicati per il trattamento di patologie reumatiche, dermatologiche e gastroenterologiche, sono farmaci molto costosi, il cui profilo beneficio/rischio è ancora oggetto di indagine, e dovrebbero essere utilizzati solo dopo il fallimento terapeutico o l'intolleranza ai farmaci tradizionali. La Regione Emilia-Romagna ha adottato politiche per il miglioramento dell'appropriatezza e il governo della spesa farmaceutica, quali la redazione di linee guida e *database* informatici per la prescrizione.

**Metodi.** Sono stati analizzati consumi e spesa dei farmaci anti TNF-alfa nel periodo 2008-2010 nella banca dati AFO (Assistenza Farmaceutica Ospedaliera). La Regione Emilia-Romagna ha istituito gruppi di lavoro sui farmaci biologici in reumatologia e in dermatologia, formati da clinici, farmacisti e metodologi, al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e contenere, ove possibile, la spesa. I tavoli hanno prodotto due Linee Guida con criteri EBM, condivise con gli altri specialisti e presentate a livello regionale, contenenti le modalità d'utilizzo dei biologici e di monitoraggio dell'applicazione delle stesse. Sono stati creati due *database* informatici per il monitoraggio delle prescrizioni e un registro per i pazienti affetti da artrite reumatoide e trattati con biologici, che potrà fungere anche per la redazione dei piani terapeutici, vincolanti per l'erogazione dei farmaci. La disciplina ospedaliera di impiego del farmaco risulta di difficile attribuzione nell'analisi dei consumi. A questo fine, per l'anno 2010, è stato somministrato un questionario alle farmacie ospedaliere su consumi e spesa dei farmaci biologici utilizzati in reumatologia, gastroenterologia, dermatologia.

**Risultati.** La spesa complessiva regionale per gli anti-TNF nel 2010 è stata di € 36.309.986 (+12,64% rispetto al 2009), € 32.234.247 nel 2009 (+14,2 rispetto al 2008) e € 28.236.354 nel 2008 (+12,3 rispetto al 2007), con una variazione media annua del 13,01%. Per quanto riguarda i consumi, si nota una variazione media annua del 9,09% nel periodo 2008-2010, con un consumo in DDD di 1.202.490 nel 2010 (+10,73% rispetto al 2009), di 1.085.982 nel 2009 (+10,03% rispetto al 2008) e di 986.973 nel 2008. Il questionario ha evidenziato che, per l'anno 2010, la spesa è stata prevalentemente a carico della reumatologia (67% del totale), che consuma circa 24 milioni di euro, seguita dalla dermatologia, 6,5 milioni di euro (19%), e dalla gastroenterologia (14%), 5 milioni di euro.

**Conclusioni.** Le politiche adottate dalla Regione Emilia-Romagna, con l'interazione tra le diverse professionalità e la creazione di strumenti per migliorare l'utilizzo dei farmaci, hanno permesso di contenere l'incremento della spesa farmaceutica.

## **SARTANI E ACE INIBITORI: SOSTENIBILITÀ ECONOMICA E APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

Sangiorgi Elisa (a), Mazzetti Ilaria (a), Puccini Aurora (a), Marchi Andrea (a), Marata Anna Maria (b), Carati Daniela (a), Magrini Nicola (b), Martelli Luisa (a)

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

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

**Premessa.** Il Servizio Sanitario Nazionale deve assicurare l'erogazione di servizi garantendo la qualità delle prestazioni e mantenendo al tempo stesso la sostenibilità del sistema. Principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva è che, a parità di efficacia documentata e dopo valutazione della possibilità d'impiego nel singolo paziente di farmaci diversi, sia da preferire quello di minore costo, all'interno delle indicazioni d'uso registrate. La Regione Emilia-Romagna, avvalendosi della Commissione Regionale del Farmaco, ha ritenuto opportuno fornire un contributo scientifico per la scelta dei farmaci inibitori del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) in quattro scenari clinici: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare, sulla base delle migliori evidenze della letteratura di riferimento.

**Metodi.** Sono stati analizzati i dati di consumo e spesa di ACE-Inibitori e sartani per l'anno 2010, utilizzando la banca dati regionale delle prestazioni farmaceutiche erogate dalle farmacie convenzionate AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale). Alla luce di un possibile risparmio ottenibile modificando le attitudini prescrittive e privilegiando farmaci di minor costo, ma di eguale efficacia e sicurezza, la Regione Emilia-Romagna ha istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare per elaborare un documento di indirizzo sull'uso dei farmaci inibitori del Sistema Renina Angiotensina (SRA).

**Risultati.** Nel 2010 la spesa per ACE-I e sartani è stata pari al 17% della spesa farmaceutica convenzionata. A fronte di un maggiore utilizzo complessivo di ACE-I, da soli o associati al diuretico, rispetto ai sartani (circa un terzo in più: 123,6 *vs* 77,7 DDD/1000 abitanti *die*), si rileva una spesa due volte maggiore per i sartani (20 *vs* 10 € circa procapite). Il rapporto in termini di spesa per DDD consumate fra sartani e ACE-I è di circa 3:1. Il consumo territoriale di ACE-I e sartani presenta un'elevata variabilità fra le diverse province della regione.

**Conclusioni.** Il gruppo di lavoro ha concluso che in tutti gli scenari clinici in cui è richiesta un'inibizione del SRA gli ACE-inibitori sono i farmaci da preferire, come trattamento iniziale. A parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. A tale scopo i farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare. Non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli ACE-inibitori e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro. Si prevede che l'applicazione delle indicazioni contenute del documento regionale possa contribuire al contenimento della spesa farmaceutica per i farmaci inibitori del SRA.

## RISULTATI E PROSPETTIVE DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELL'EMILIA-ROMAGNA

Sangiorgi Elisa (a), Biagi Chiara (b), Trapanese Maria (a), Roberto Giuseppe (b), Marchi Andrea (a), Motola Domenico (b), Carati Daniela (a), Martelli Luisa (a), Montanaro Nicola (b)

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

(b) CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

**Introduzione.** Il Centro di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna (CRFV), istituito nel luglio 2008, è impegnato nel consolidamento di un sistema di raccolta di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaco (ADR), di informazione/formazione agli operatori sanitari e di coordinamento dei progetti regionali di farmacovigilanza. Il Centro, costituito da due strutture, il CReVIF del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Bologna e il Servizio Politica del Farmaco della Regione, collabora, per la vigilanza sui vaccini, con il Servizio di Sanità Pubblica della Regione.

**Metodi.** L'aumento del numero di segnalazioni e della qualità dei dati inseriti nella Rete Nazionale è stato promosso attraverso quattro corsi regionali di Farmacovigilanza ai Responsabili Aziendali (RAFV), un seminario sulla qualità del dato (corretta codifica della reazione, attribuzione della gravità, inserimento della notorietà) e un corso itinerante ai farmacisti al pubblico. Il Centro pubblica trimestralmente il bollettino "Pillole di sicurezza" e coordina i progetti di farmacovigilanza finanziati con i fondi AIFA, con l'obiettivo di promuovere l'uso sicuro e appropriato dei farmaci. La procedura per il finanziamento dei progetti è stata trasparente e condivisa tra le Aziende sanitarie. Le cinque tematiche scelte hanno riguardato luoghi privilegiati di osservazione di ADR e di valutazione dell'appropriatezza: le unità operative di oncematologia e di pronto soccorso, le residenze sanitarie assistite, i reparti di pediatria e la popolazione anziana sottoposta a politerapie. Ogni progetto è coordinato da un responsabile scientifico scelto dalle Aziende sanitarie partecipanti.

**Risultati.** Dal 2008 ad oggi, le segnalazioni sono progressivamente aumentate. A fronte di 899 segnalazioni di sospette ADR nel 2008, si è avuto un incremento del 35,5% (n=1218) nel 2009 e un ulteriore incremento del 7,6% nel 2010, (n=1311). Le segnalazioni di ADR gravi sono aumentate, passando dal 23% del 2009 al 30% del 2010. Considerando la popolazione della Regione Emilia-Romagna (4.432.439 abitanti), è molto vicino il *gold standard* dell'OMS di 300 ADR/milione di abitanti, che invece è stato raggiunto per la percentuale di reazioni gravi.

**Conclusioni.** Il lavoro di sensibilizzazione svolto dal CRFV ha contribuito ad aumentare la consapevolezza sull'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, come dimostra il trend positivo del numero della segnalazioni. I progetti e le ulteriori iniziative in corso mirano a consolidare il sistema e a rafforzare la rete dei professionisti coinvolti.

## TERAPIA ANTIDEPRESSIVA IN EMILIA-ROMAGNA: FARMACOUTILIZZAZIONE E ADERENZA

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

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

(b) CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

(c) Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali, Bologna

**Introduzione.** L'Emilia-Romagna è tra le Regioni a maggior consumo di antidepressivi (oltre 40 dosi su 1.000 abitanti/*die* nel 2009), con un incremento del 76% nel periodo 2001-2009 e una variazione media annua del 15,6%. Aumenta il consumo dell'escitalopram, l'unico coperto da brevetto tra gli SSRI (+11,5% rispetto al 2008). La somministrazione dovrebbe essere continuativa; i primi risultati si manifestano solo dopo 4-6 settimane e, per una risposta adeguata, occorre un trattamento di 4-9 mesi dalla remissione clinica. Scopo di questa analisi è la valutazione dell'aderenza alla terapia nella Regione Emilia-Romagna.

**Metodi.** Sono state analizzate le prescrizioni di antidepressivi nell'anno 2009 del flusso AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale), che comprende i farmaci di fascia A, ai pazienti residenti in Emilia-Romagna, di età maggiore di 18 anni, incidenti nel trimestre aprile-giugno 2009, in monoterapia, che non avessero ricevuto nessuna erogazione nei primi tre mesi del 2009. Sono state analizzate le prescrizioni per i successivi sei mesi ed è stato calcolato il periodo intercorso tra una prescrizione e un'altra. Per valutare l'aderenza, è stato calcolato il rapporto tra il numero di DDD ricevute nel periodo dal singolo paziente e il numero teorico di dosi. Se tale rapporto è superiore all'80% e non ci sono intervalli maggiori di 3 mesi tra due erogazioni consecutive, il paziente è considerato aderente. Sono stati individuati i pazienti con un'unica erogazione di farmaco e quelli che hanno cambiato terapia.

**Risultati.** I pazienti incidenti in monoterapia nel periodo indicato erano 46.945, di cui 32.338 femmine (68,9%) e 14.603 maschi (31,1%). Gli SSRI erano prescritti al 73,3% dei pazienti, i triciclici all'8,6% e gli SNRI al 9,2%. Al restante 9% dei pazienti era prescritto bupropione, trazodone e mianserina. La quota di pazienti incidenti che hanno cambiato principio attivo dopo una sola prescrizione è pari a 5.871 pazienti. I pazienti che hanno ricevuto una sola erogazione di farmaco e poi hanno sospeso il trattamento sono 17.580 su 46.945 (37,4%). Per ognuno dei 46.945 pazienti della coorte è stata calcolata l'aderenza, che così risulta pari al 21,3% (10.003 casi).

**Conclusioni.** Solo un quinto dei pazienti assume i farmaci in maniera continuativa e coerente con le raccomandazioni. Il 37% dei pazienti sospende il farmaco dopo una sola erogazione e 1 paziente su 9 cambia il farmaco in corso di trattamento. Tale dato dimostra che è necessario un intervento rivolto ai prescrittori per migliorare aderenza e appropriatezza e favorire l'utilizzo di molecole ugualmente efficaci e sicure ma di minor costo.

## UNA MIGLIORE COMPLIANCE AI FARMACI ANTIPERTENSIVI RIDUCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Scotti Lorenza (a), Parodi Andrea (a), Nicotra Federica (a), Zambon Antonella (a), Arfè Andrea (a), Ghirardi Arianna (a), Soranna Davide (a), Merlino Luca (b), Mancia Giuseppe (c), Corrao Giovanni (a)

(a) Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

(b) Unità Operativa dei Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

(c) Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Milano

**Introduzione.** L'ipertensione è un importante fattore di rischio reversibile per le malattie cardiovascolari. Un abbassamento del livello pressorio, infatti, riduce il rischio di eventi fatali e non fatali. Tuttavia, la capacità del trattamento antipertensivo nel controllare la pressione dipende dalla compliance del paziente alla terapia stessa, che nella pratica clinica corrente è generalmente inferiore a quella riportata negli studi sperimentali. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'effetto della compliance al trattamento antipertensivo sul rischio di evento cardiovascolare nell'ambito della prevenzione primaria utilizzando i dati provenienti dai *database* amministrativi della Regione Lombardia.

**Metodi.** La coorte oggetto di studio è rappresentata da 242,594 pazienti di età maggiore o uguale di 18 anni, residenti in Lombardia, trattati per la prima volta con antipertensivi tra il 2000 e il 2001. Sono stati esclusi coloro che: a) nei tre anni precedenti l'ingresso nello studio hanno ricevuto una prescrizione di antipertensivo o sono stati ricoverati per evento cardiovascolare, b) coloro che non hanno raggiunto un anno di *follow-up* e c) coloro che non hanno rinnovato la prescrizione nel primo anno di *follow-up*. I pazienti sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione fino al primo dei seguenti eventi: ricovero per evento cardiovascolare, morte, migrazione, fine del *follow-up* (30 giugno 2007). Sono stati identificati i ricoveri per evento cardiovascolare e l'esposizione ai farmaci antipertensivi durante il periodo di *follow-up*. Modelli di regressione di Cox sono stati implementati per valutare l'associazione tra persistenza (definita come utilizzo continuo del farmaco durante il *follow-up*, ovvero senza episodi di discontinuità -gap di almeno 90 giorni tra due prescrizioni successive) o aderenza (definita come proporzione di giorni di *follow-up* coperti dal trattamento antipertensivo, PDC) alla terapia antipertensiva ed evento.

**Risultati.** Durante il *follow-up* 12,016 pazienti hanno sviluppato l'evento di interesse. Rispetto ai pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di discontinuità, in quelli persistenti si osserva una riduzione del 37% del rischio di evento cardiovascolare (intervallo di confidenza al 95% 34-40%). Confrontati con i pazienti con aderenza molto bassa (PDC  $\leq 25\%$ ), quelli con aderenza intermedia (51-75%) e alta ( $>75\%$ ) avevano una riduzione del rischio rispettivamente pari al 20% (16-24%) e 25% (20-29%). Effetti simili sono stati osservati considerando separatamente gli eventi coronarici e cerebrovascolari.

**Conclusioni.** Nella pratica clinica corrente un miglioramento dell'aderenza al trattamento antipertensivo è associato alla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nell'ambito della prevenzione primaria.

## PROGETTO DIDOSVR: LA DISTRIBUZIONE DIRETTA COME STRUMENTO DI VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO-BENEFICI DEI FARMACI PER L'OSTEOPOROSI SEVERA

Trentin Luca (a), Braga Vania (b), Torbol Marika (a), Amadei Sara (a), Pilati Paola (a), Mezzalana Luigi (c), Bovo Chiara (d), Bonavina Maria Giuseppina (e), Andretta Margherita (f)  
(a) *Unità di Informazione sul Farmaco, Coordinamento del Farmaco Regione Veneto, Verona*  
(b) *Centro Osteoporosi, Azienda ULSS 20, Verona*  
(c) *Servizio Farmaceutico, Regione Veneto, Verona*  
(d) *Direzione Sanitaria, Azienda ULSS 20, Verona*  
(e) *Direzione Generale, Azienda ULSS 20, Verona*  
(f) *Unità Operativa Complessa, Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona*

**Introduzione.** Nelle forme più gravi di osteoporosi complicate da fratture vertebrali e/o di femore è previsto l'impiego di teriparatide e ormone paratiroideo, farmaci anabolizzanti rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) su prescrizione specialistica. Il loro impiego presenta alcuni problemi: inappropriately prescrittiva, modesta aderenza alla terapia, determinata anche alla complessità della somministrazione, e costi elevati, dal momento che questi farmaci non essendo nel PHT sono distribuiti prevalentemente in convenzionata, con notevole aggravio per il Sistema Sanitario Nazionale. Un progetto pilota nell'Azienda ULSS 20 (DIDOSVR) si propone di superare queste criticità mediante rigidità nei criteri di inclusione al trattamento, addestramento dei pazienti all'autosomministrazione e all'aderenza alla terapia, distribuzione diretta in occasione dei controlli.

**Metodi.** Popolazione: pazienti affetti da osteoporosi severa in trattamento con teriparatide od ormone paratiroideo secondo i criteri previsti dalla Nota 79. *Follow-up*: 18 mesi. Valutazione aderenza ed esiti: questionari somministrati dal medico al paziente a 0-3-6-9-12-15-18 mesi. *Linkage* con i *database* amministrativi della farmaceutica e delle Schede di Dimissione Ospedaliera. Quantificazione risparmio: differenza tra costo SSN in convenzionata e il costo d'acquisto Azienda ULSS.

**Risultati.** Dal 2009 sono stati arruolati 48 pazienti, di questi il 25% ha terminato il *follow-up*. L'età media è 77 anni, l'88,9% sono donne. L'età media della menopausa è 49 anni, nell'87,5% dei casi spontanea, nel 12,5% dopo interventi chirurgici. I principali fattori di rischio sono fumo e familiarità per frattura (11,1%). Il 55,6% ha saltato almeno un'iniezione (80,0% per decisione personale, 20,0% per dimenticanza). La *compliance* al trattamento è del 99,3%. Durante il *follow-up* sono stati valutati: fosfatasi alcalina totale-ALP, densità minerale ossea-BMD e scala analogica del dolore a livello del rachide dorso-lombare-VAS. Nei 12 pazienti che hanno concluso il *follow-up* si è osservato: un aumento significativo dei valori di ALP (+12,0%  $p<0,05$ ) e di BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (+8,4%  $p<0,001$ ) e un calo di VAS (-28%  $p<0,05$ ) rispetto ai valori pre-

trattamento. I principali effetti collaterali sono stati astenia e vertigini (33,3%). La comparsa di questi eventi avversi ha determinato la sospensione del trattamento in 2 casi. Al termine del progetto, che prevede l'arruolamento di 50 pazienti, la possibilità di distribuire direttamente i farmaci genererà un risparmio di circa 87.000 euro, circa il 20% del costo dei farmaci.

**Conclusioni.** Il progetto DIDOSVR mediante la distribuzione diretta promuove un sostanziale miglioramento del rapporto rischio-beneficio. Da un lato migliora l'aderenza alla terapia e offre la possibilità di monitorare l'efficacia e la tollerabilità e dei farmaci, dall'altro abbate i costi.

## INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON ANTIDEPRESSIVI NELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA: VALUTAZIONE PROSPETTICA VS RETROSPETTIVA

Trifirò Gianluca (a), Tillati Silvia (b), Mazzaglia Giampiero (c), Simonetti Monica (c), Spina Edoardo (a), Loiacono Chiara (a), Cricelli Claudio (d), Samani Fabio (e), Caputi Achille Patrizio (a)

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

(b) *Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia, Udine*

(c) *Health Search, Società Italiana di Medicina Generale, Firenze*

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

(e) *Azienda Sanitaria Locale, Trieste*

**Introduzione.** Negli ultimi decenni l'uso di Antidepressivi (AD) è cresciuto enormemente nella popolazione italiana. Linee guida di terapia raccomandano un trattamento con AD di almeno 6 mesi in pazienti depressi in quanto permane un alto rischio di ricaduta 6 mesi dopo un episodio depressivo. Precedenti studi osservazionali hanno dimostrato che quasi il 50% dei pazienti depressi in trattamento con AD sospende il trattamento nei primi tre mesi di terapia. Obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare il tasso di sospensione di terapia con AD valutato tramite analisi retrospettiva e prospettica nella popolazione generale Italiana.

**Metodi.** Sono state condotte due analisi indipendenti all'interno della popolazione generale Italiana: a) analisi retrospettiva della banca dati di medicina generale *Health Search*; b) analisi prospettica di una coorte di 1.377 nuovi utilizzatori di AD, arruolati da 276 Medici di Medicina Generale (MMG), distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale. Informazioni su caratteristiche del paziente e trattamento con AD sono state raccolte tramite questionari *ad hoc* da parte dei MMG durante visite al *baseline* (inizio della terapia con AD) e di *follow-up* (3, 6, 9 e 12 mesi successivi) e trasmesse ad una banca dati centrale. In entrambe le analisi sono stati inclusi soltanto i nuovi utilizzatori di AD con almeno un anno di *follow-up* ed è stata considerata come interruzione di trattamento con AD, una sospensione della terapia di almeno 90 giorni.

**Risultati.** Per quanto riguarda la valutazione prospettica, in totale il 27,5% (n=378) dei nuovi utilizzatori di AD sospendeva la terapia durante il primo anno di trattamento, ed in particolare il 17,6% durante i primi tre mesi di terapia. Paroxetina ed escitalopram erano associate al più alto tasso di interruzione di terapia. Nell'analisi retrospettiva, rispetto all'analisi prospettica è stato riscontrato un tasso di sospensione alla terapia significativamente maggiore sia nel corso del primo anno (63%;  $p<0,05$ ) che dei primi tre mesi di trattamento (48%;  $p<0,05$ ). La proporzione più alta di discontinuers nel primo anno di terapia è stata osservata nei soggetti esposti alla fluoxetina (73,2%).

**Conclusioni.** Tuttora permane un alto tasso di interruzione precoce della terapia con antidepressivi nella popolazione generale Italiana. Un attento monitoraggio del paziente da

parte del medico è richiesto nelle prime settimane di terapie con antidepressivi per aumentare la compliance del paziente. In questo studio è stato dimostrato che un monitoraggio attivo potrebbe ridurre il numero di pazienti che interrompono precocemente la terapia.

## ASSOCIAZIONE TRA ALCUNI FATTORI SOCIOECONOMICI E INCIDENZA DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE ANTIPERTENSIVE E IL LORO MANTENIMENTO

Zambon Antonella (a), Arfè Andrea (a), Scotti Lorenza (a), Parodi Andrea (a), Nicotra Federica (a), Ghirardi Arianna (a), Soranna Davide (a), Merlino Luca (b), Mancina Giuseppe (c), Corrao Giovanni (a)

(a) Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

(b) Unità Operativa dei Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

(c) Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Milano

**Introduzione:** Nonostante l'ampia disponibilità di trattamenti farmacologici efficaci, l'ipertensione è tuttora un importante problema di sanità pubblica. Nella letteratura sono emerse evidenze sul fatto che alcuni fattori socioeconomici possono influenzare l'accesso alla terapia farmacologica e la sua discontinuità. Per investigare tale associazione è stato condotto uno studio di coorte con base di popolazione.

**Metodi.** Tramite *record linkage* (su record individuali anonimizzati) degli archivi sanitari automatizzati della Regione Lombardia (anagrafe assistiti, prescrizioni farmaceutiche, dimissioni ospedaliere), sono stati selezionati i residenti di Milano (età 40-80 anni) che nel periodo 1999-2002 hanno iniziato per la prima volta un Trattamento Farmacologico Antipertensivo (TFA) e che hanno rinnovato la prescrizione almeno una volta durante il *follow-up*. I pazienti reclutati sono stati seguiti fino alla prima discontinuità (assenza di copertura farmacologica per almeno 90 giorni), alla censura (morte, ospedalizzazione o emigrazione) o per al più 12 mesi. Le informazioni riguardanti lo stato socioeconomico dei reclutati sono state ricavate utilizzando informazioni provenienti dall'Agenzia delle Entrate. È stato valutato l'effetto del reddito mensile individuale equivalente (in quintili), dell'etnia (italiani, immigrati da Paesi occidentali, immigrati da Paesi non occidentali) e del nucleo familiare (1 o  $\geq 2$  individui) su: a) l'incidenza di TFA (analisi stratificata dei Tassi Standardizzati di Incidenza - TSI); b) la probabilità di iniziare il TFA con più farmaci (combinazione); c) il rischio di discontinuare la terapia iniziale. Le stime di associazione sono state aggiustate per genere, età e anno di inizio trattamento mediante regressione logistica e un modello di regressione di Cox.

**Risultati.** I TSI (per 1.000 mesi-persona) nei pazienti con reddito basso ( $\leq 625$  €/mese) e medio (1.083-1.500 €/mese) erano rispettivamente di 3,70 e 4,22, mentre i TSI negli immigrati da Paesi non occidentali e negli italiani erano rispettivamente di 2,46 e 2,97. Rispetto agli individui con più alto reddito ( $> 2.333$  €/mese), quelli con reddito basso avevano un rischio maggiore di iniziare il trattamento con più farmaci antipertensivi (OR: 1,10; IC 95%: 1,04-1,17) ma non di discontinuare il TFA entro l'anno (HR: 1,02; IC 95%: 0,98-1,05). Rispetto agli italiani, gli immigrati da Paesi non occidentali avevano un rischio

maggiore di iniziare la terapia combinata (OR: 1,18; IC 95%: 1,04-1,34) oltre ad avere un rischio maggiore di discontinuare il TFA (HR: 1,11; IC 95%: 1,04-1,19).

**Conclusioni.** Nonostante la copertura universale erogata dal Servizio Sanitario Nazionale italiano, le disparità socioeconomiche influenzano l'accesso e la discontinuità delle terapie farmacologiche antipertensive.



## INDICE DEGLI AUTORI

Abbinante Micaela .....	5	Brocca Teresa .....	8; 9
Agabiti Nera .....	34; 48	Buccellato Elena .....	82
Alberti Maurizio .....	38	Busani Corrado .....	38; 44
Altieri Maria Lucrezia .....	71	Campi Anna .....	10; 11; 13; 30; 59
Amadei Sara .....	94	Cananzi Pasquale .....	17; 18
Ancona Domenica .....	5	Cannarile Grazia .....	19; 20; 49; 50; 51
Andreoli Barbara .....	73; 74	Cannata Angelo .....	54
Andretta Margherita .....	94	Capelli Oreste .....	81
Antifora Rosa Maria Paola .....	3; 5	Capogrosso Antonia .....	19; 20; 49; 50; 51
Antonelli Vanna .....	6	Cappai Giovanna .....	48
Antoniazzi Stefania .....	79	Caputi Achille Patrizio .....	54; 96
Arcà Massimo .....	48	Carati Daniela .....	46; 88; 89; 90
Arcoraci Vincenzo .....	54; 73; 74	Carletti Rossella .....	15; 59
Arfè Andrea .....	68; 92; 98	Carnovale Carla .....	79
Artor Niccoli Asabella .....	71	Carrara Milena .....	21; 37; 43; 56
Assisi Francesca .....	67	Cascone Liliana .....	22; 52
Ballo Piercarlo .....	8; 9	Casini Maria Luisa .....	25
Balzi Daniela .....	8; 9	Castellani Sofia .....	10; 11; 13; 30; 59
Barbone Fabio .....	77	Castellsague Jordi .....	77
Barchielli Alessandro .....	8; 9	Catapano Luca .....	11
Barotto Marcella .....	10; 11; 13; 30	Cattaneo Dario .....	79
Basso Barbara .....	12	Cecchella Sergio .....	38
Bauleo Lisa .....	34; 48	Chiarenza Antonino .....	38
Beghi Ettore .....	41	Chiari Corrado .....	44
Benedetti Maria Donata .....	41	Chiò Adriano .....	41
Benini Angela .....	10; 11; 13; 30	Ciarlante Annalisa .....	6
Bersani Giulia .....	80	Ciarlante Fernando .....	6
Berti Elena .....	35	Civiletti Stefano .....	74
Bertipaglia Carolina .....	57	Clagnan Elena .....	77
Biagi Chiara .....	82; 90	Clemente Lucia .....	32; 33
Bianchi Carmela .....	14	Clementi Emilio .....	79
Bianchi Stefano .....	15; 59	Clo Massimo .....	91
Bianchini Erica .....	15	Coccia Giuliana .....	83; 84; 85
Bin Anna .....	59	Collini Giorgia .....	38
Bisogno Alfredo .....	22; 52	Comanducci Tiziana .....	26
Bissoli Maurizio .....	67	Conforti Anita .....	65; 69
Boltri Giuliana .....	32; 33	Contessa Maria Gioia .....	43
Bomben Lucio .....	12	Conti Valentino .....	53
Bonavina Maria Giuseppina .....	94	Coppolino Salvatore .....	54
Borghini Rossana .....	67	Corrao Giovanni .....	68; 92; 98
Bovo Chiara .....	94	Corsetti Ivan .....	23
Braga Vania .....	94	Costa Enrico .....	24

Crema Barbara .....	47	Furlan Anna .....	12
Cricelli Claudio .....	96	Fusco Danilo .....	34; 48
D'Alessandro Roberto .....	41	Gabrielli Antonio .....	12
D'Arenzo Loreta .....	12	Galeotti Francesca .....	41
D'Avella Rosella .....	26	Gallo Mariapina .....	43
Da Cas Roberto .....	80	Gallucci Giovanna .....	86
Davanzo Franca .....	25; 67	Gandolfi Alberto .....	44
Davoli Daniela .....	44	Gardini Andrea .....	38
Davoli Marina .....	34; 48	Gatti Maria Giulia .....	46
De Filippo Alfredo .....	6	Georgatus Joannes .....	67
De Fiore Luca .....	28	Ghidoni Enrico .....	38
De Maddi Gian Marco .....	29	Ghirardi Arianna .....	68; 92; 98
De Nisco Alessia .....	80	Giangreco Manuela .....	77
Del Din Giovanna .....	38	Giannattasio Giorgio .....	47
Del Pizzo Vincenzo .....	52	Gigliobianco Andrea .....	44
Del Pup Emanuela .....	12	Goldoni Carlo Alberto .....	46
Delfino Marcello .....	10; 11; 13; 30	Gruppo di Studio Multicentrico sulla Sicurezza di Farmaci e Vaccini in Pediatra .....	80
Denti Paola .....	44	Insacco Emilio .....	12
Dettori Annalisa .....	31	Iuele Francesca .....	71
Di Giorgio Giovanna .....	32; 33	Kirchmayer Ursula .....	34; 48
Di Lorenzo Angela .....	12	Laddomada Danilo .....	19; 20; 49; 50; 51
Di Martino Mirko .....	34; 48	Lagnese Pietro .....	73; 74
Di Munzio Walter .....	76	Lattarulo Michele .....	71
Di Pizzo Arianna .....	32	Leo Emilio .....	22; 52
Dimasi Valeria .....	67	Leone Roberto .....	66; 69
D'Incau Paola .....	69	Leoni Olivia .....	53
Donati Monia .....	65	Linguiti Claudio .....	73; 74
Draghi Eva .....	35	Logroscino Giancarlo .....	41
Dri Pietro .....	36	Loiacono Chiara .....	54; 96
Drigo Daniela .....	77	Lombardi Innocenzo .....	73; 74
Eleftheriou Jorgos .....	21; 37; 56	Lora Riccardo .....	66
Famiglietti Vincenzo .....	83; 84; 85	Lorenzi Federica .....	21; 37; 43; 56
Farina Maria Luisa .....	21; 37; 43; 56	Lorenzini Monica .....	81
Fedele Daniela .....	59	Luberto Ferdinando .....	38
Federzoni Lucia .....	81	Maestri Emilio .....	81
Ferrazin Fernanda .....	25; 65; 69	Magistrali Chiara .....	31
Ferretti Alessandra .....	38; 44	Magistro Lucrezia .....	53
Ferretti Tiziano .....	44	Magnani Mirna .....	57
Ferri Emanuele .....	19; 20; 49; 50; 51	Magnano Lucia .....	58
Ferruzzi Marcello .....	67	Magrini Nicola .....	88; 89
Filippi Alessandro .....	68	Magro Lara .....	36
Filippini Graziella .....	41	Mancia Giuseppe .....	92; 98
Fiorentino Nicoletta .....	40	Mansueto Silvana .....	17
Franchini Paola .....	19; 20	Manzoli Marco .....	57
Franconi Flavia .....	8; 9		
Franza Francesco .....	40		

Marata Anna Maria .....	58; 81; 88; 89	Pivano Sidro Laura .....	32; 33
Marcello Giuseppe .....	73; 74	Poluzzi Elisabetta .....	91
Marchi Andrea .....	89; 90	Potenza Simona .....	65; 69
Marconi Bettina .....	44	Puccini Aurora .....	88; 89
Maresca Carmen .....	31	Pugliatti Maura .....	41
Marra Anna .....	15; 59	Radice Sonia .....	79
Martelli Luisa .....	15; 88; 89; 90	Rafaniello Concita .....	80
Massari Marco .....	41	Raschetti Roberto .....	41
Mazzaglia Giampiero .....	41; 96	Raucci Umberto .....	80
Mazzetti Iliara .....	88; 89	Riccò Daniela .....	38; 44
Mazziotti di Celso Raffaella .....	40	Riccomi Silvia .....	81
Mazzolani Mauro .....	15	Riera-Guardia Nuria .....	77
Menniti Ippolito Francesca .....	80	Rivolta Alma Lisa .....	25
Merlino Luca .....	92; 98	Roberto Giuseppe .....	82; 90
Mezzalira Luigi .....	94	Roghi Alessadra .....	26
Milanesi Giovanni .....	25; 67	Rosa Franco .....	12
Milani Greta .....	79	Rosolen Valentina .....	77
Milano Gianna .....	61	Rossi Rossella .....	80
Minore Claudia .....	62; 64	Rubini Domenico .....	71
Miselli Mauro .....	38; 44	Rubini Giuseppe .....	71
Modena Tiziana .....	23	Ruggiero Rita .....	83; 84; 85
Montanaro Nicola .....	90	Sabatella Guido .....	47
Mores Nadia .....	80	Salotti Rita .....	86
Moretti Ugo .....	65; 66; 69	Samani Fabio .....	96
Moro Paola Angela .....	67	Sangiorgi Elisa .....	46; 88; 89; 90; 91
Motola Domenico .....	82; 90	Sangiovanni Anna .....	21; 37; 43; 56
Navazio Alessandro .....	44	Santagati Marco .....	86
Nicotra Federica .....	68; 92; 98	Santelia Sonia .....	22; 52
Opri Sibilla .....	69	Santuccio Carmela .....	41; 66
Padovano Margherita .....	71	Satalino Rosa .....	19
Pagano Paola .....	57	Savica Vincenzo .....	54
Pagliaro Claudia .....	73; 74	Scanavacca Paola .....	59
Pagliuca Maria Pia .....	26	Scanavacca Paola .....	15
Palermo Mario .....	62; 64	Scarpa Marina .....	81
Parodi Andrea .....	92; 98	Scoccia Eleonora .....	31
Pascucci Maria Grazia .....	46	Sconza Franco .....	14
Pellati Morena .....	38; 44	Scotti Lorenza .....	68; 92; 98
Pellegrino Ferdinando .....	76	Scotto Stefania .....	53
Perez-Gutthann Susana .....	77	Sesana Fabrizio .....	67
Perrone Valentina .....	79	Sesana Fabrizio Maria .....	25
Picciolini Susanna .....	26	Settimi Laura .....	25
Piergentili Paolo .....	12	Sgroi Carmela .....	54
Pilati Paola .....	94	Simonetti Monica .....	96
Pinato Samuela .....	35	Sisto Rosario .....	12
Pirozzi Nicola .....	80	Soranna Davide .....	68; 92; 98
Pisa Federica .....	77	Sottosanti Laura .....	65; 69

Spernanzoni Guglielmo.....	31	Trifirò Gianluca .....	54; 96
Spina Edoardo .....	96	Trotta Francesco.....	41; 66
Stanzione Annamaria.....	22; 52	Turco Lucia.....	8; 9
Suzzi Caterina .....	82	Velo Giampaolo .....	36
Tari Michele Giuseppe.....	73; 74	Venegoni Mauro .....	36; 53
Tartaglia Loriana .....	41; 66	Viaroli Mario .....	44
Tillati Silvia.....	96	Vighi Giuseppe Danilo .....	25; 53
Torbol Marika .....	94	Zambon Antonella .....	68; 92; 98
Tosolini Francesca .....	77	Zammillo Gilda.....	10; 11; 13; 30
Trapanese Maria.....	90	Zanier Loris.....	77
Travaglia Angelo.....	67	Zanoni Giovanna.....	65
Traversa Giuseppe .....	80	Zogno Maria Gabriella.....	35
Trentin Luca .....	94	Zuppiroli Alfredo.....	8; 9
Tricca Marcella .....	26		

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

*Roma, ottobre-dicembre 2011 (n. 4) 15° Suppl.*