

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XIX Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 13 dicembre 2010

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
10/C7

Istituto Superiore di Sanità

XIX Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 dicembre 2010. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2010, v, 138 p. ISTISAN Congressi 10/C7

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Quest'anno il Seminario si articola in due sessioni, che rappresentano le aree più rilevanti nel campo della ricerca sul farmaco in Italia. Nella prima sessione sarà presentato il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) sull'andamento della prescrizione nei primi nove mesi del 2010. Nella stessa sessione su "Uso e appropriatezza dei farmaci" verranno esposte esperienze locali di approfondimento su specifiche categorie di farmaci utilizzati nella pratica clinica corrente e su particolari gruppi di popolazione. Nella seconda sessione verranno presentati studi relativi alla valutazione della sicurezza di farmaci, vaccini e prodotti di origine naturale con particolare riguardo alla popolazione pediatrica. Il Seminario terminerà quest'anno con un approfondimento metodologico su un tipo di studio usato un farmacoepidemiologia per la valutazione della sicurezza dei vaccini, lo studio *case-series*.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Reazioni avverse da farmaci, Studio *case-series*.

Istituto Superiore di Sanità

XIX National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 13, 2010. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2010, v, 138 p. ISTISAN Congressi 10/C7 (in Italian)

This book includes the abstract that will be presented during the Seminar as oral communications or posters. This year the Seminar, divided in two sessions, will focus on some of the main research topics on drugs in Italy. In the first session the report on drug use in Italy, related to the first nine months of 2010, issued by the National Medicine Utilization Monitoring Centre (OsMed) will be presented. In the same session on "Use and appropriateness of drugs" local experiences on drug use on specific drug categories in the current clinical practice and on particular population groups will be reported. In the second session studies related to drug safety will be presented, with particular attention on the paediatric population. This year the Seminar will end with a methodological presentation on a particular study design "case-series", used for the evaluation of vaccine safety.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, Case-series study.

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

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

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

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

© 2010 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	v
Prima sessione	
L'uso e l'appropriatezza dei farmaci	1
Seconda sessione	
La valutazione della sicurezza dei farmaci	13
Poster	29
Indice degli autori	135

PROGRAMMA

Lunedì 13 dicembre 2010

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
Enrico Garaci
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
- 9.15 Presentazione del Seminario
Roberto Raschetti
- 9.30 *L'evoluzione delle idee di salute e malattia, tra utopia e realtà*
Gilberto Corbellini

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinatore: Luciano Sagliocca

- 10.15 *Il rapporto OsMED*
Roberto Raschetti
- 10.30 *Consumo di farmaci in pazienti adulti con bronco-pneumopatia cronica ostruttiva: differenze per posizione socioeconomica*
Nera Agabiti
- 10.45 *Possono gli inibitori di pompa protonica ridurre l'efficacia di clopidogrel?*
Paola Pilati
- 11.00 Intervallo
- 11.30 *Appropriatezza d'uso dei farmaci innovativi in oncologia: l'esperienza della Regione Abruzzo*
Natalia Castorino
- 11.45 *Valutazione (in termini di efficacia e sicurezza) dei percorsi diagnostici terapeutici dei bambini e degli adolescenti che utilizzano psicofarmaci*
Sara Amadei
- 12.00 *Esperienze di governo clinico, informazione indipendente e ricerca del miglioramento della appropriatezza prescrittiva nel "Laboratorio farmaci" di in un'azienda territoriale*
Paolo Da Col

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinatore: Achille Caputi

- 12.30 *Ruolo del farmacista nella segnalazione delle reazioni avverse da farmaci da parte dei cittadini: progetto pilota nella Regione Veneto*
Roberto Leone
- 12.45 *Aumento delle segnalazioni associato a revisione della pratica clinica: risultati dei progetti di farmacovigilanza della Regione Lombardia*
Giuseppe Vighi
- 13.00 *Il rischio di AESI (Adverse Events of Special Interest) e l'efficacia del vaccino pandemico in pediatria*
Giuseppe Traversa
- 13.15 Intervallo e visione poster
- 15.00 *Analisi di errori terapeutici inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza*
Carmela Santuccio
- 15.15 *Rischio di danno epatico indotto da farmaci nella popolazione pediatrica: data mining su dati elettronici*
Carmen Ferrajolo
- 15.30 *Rischio di reazioni avverse associate all'impiego di prodotti naturali, utilizzati a scopo dimagrante*
Annabella Vitalone
- 15.45 *Infarto del miocardio, edema maculare e fratture associate ai glitazoni: analisi del database di segnalazione spontanea FDA_AERS*
Carlo Piccinni
- 16.00 Intervallo
- 16.30 *Pillole metodologiche: modelli di studio case-series per eventi non ripetibili*
Gianpaolo Scalia Tomba
- 17.15 Discussione
- 18.00 Chiusura della giornata

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XIX Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". Alcuni di questi, che riguardano argomenti di particolare interesse, sono stati scelti per la presentazione orale. Per comodità di consultazione gli abstract delle comunicazioni orali sono presentati nell'ordine previsto dal programma all'interno di ciascuna sessione, mentre i poster sono raccolti in fondo al volume in ordine alfabetico del primo autore; i poster esposti sono contrassegnati dalla lettera "P".

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

Prima sessione
L'uso e l'appropriatezza
dei farmaci

Coordinatore
Luciano Sagliocca

CONSUMO DI FARMACI IN PAZIENTI ADULTI CON BRONCO-PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: DIFFERENZE PER POSIZIONE SOCIOECONOMICA

Agabiti Nera, Belleudi Valeria, Kirchmayer Ursula, Bauleo Lisa, Pinnarelli Luigi, Fusco Danilo, Davoli Marina

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

Introduzione. La Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è tra le più importanti cause di mortalità e disabilità ed è più frequente tra gli strati sociali più svantaggiati, dove è maggiormente diffusa l'abitudine al fumo di sigaretta, il principale determinante della malattia. Tuttavia anche il sistema sanitario può contribuire alle disuguaglianze nella salute attraverso vari meccanismi, tra cui un accesso limitato a trattamenti appropriati ed efficaci da parte delle persone di bassa classe sociale. Il trattamento farmacologico per la BPCO stabile, secondo Linee Guida basate sulle prove, comprende diversi principi attivi, tra i quali alcuni (es. farmaci inalatori a lunga durata d'azione) in grado di limitare l'aggravamento dei sintomi ed il peggioramento della funzione polmonare e di migliorare la qualità della vita, mentre altri (es. xantینici) hanno un'evidenza di efficacia più limitata. Lo studio si propone di: 1) valutare l'uso di farmaci in una popolazione di pazienti adulti dimessi dopo un episodio di BPCO riacutizzata; 2) testare l'ipotesi che farmaci di provata efficacia (inalatori) siano usati in misura minore tra le classi sociali più svantaggiate; 3) testare l'ipotesi che farmaci di efficacia meno certa (xantینici) vengano usati in misura maggiore tra le classi sociali svantaggiate.

Metodi. Dall'Archivio del Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) del Lazio (anni 2006-07) è stata identificata una coorte di pazienti con riacutizzazione di BPCO residenti a Roma di età 45-64 anni (diagnosi principale codici ICD-9-CM 490, 491, 492, 494, 496 o diagnosi principale condizioni correlate e BPCO in secondaria). Attraverso procedure di *record-linkage* la gravità della BPCO è stata valutata verificando, sia nel ricovero indice sia nei ricoveri dei precedenti due anni, la presenza di diagnosi di insufficienza respiratoria e di malattie respiratorie. Sulla base dei codici ICD-9-CM sono state definite diverse condizioni croniche concomitanti tra cui cardiopatie, diabete, ipertensione, insufficienza renale, demenze. Sulla base dei dati del sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche, è stata definita, come "esito" in studio, la prevalenza d'uso nell'anno successivo (almeno 1 prescrizione) dei seguenti gruppi farmacologici: 1) Gruppo A - inalatori a lunga durata d'azione (salmeterolo, formoterolo, tiotropio, cortisonici inalatori e combinazioni); 2) Gruppo B - inalatori a breve durata d'azione (salbutamolo, fenoterolo, terbutalina, ossitropio, ipratropio, e combinazioni); 3) Gruppo C - xantینici (teofillina, bamifillina). Un indicatore di posizione socioeconomica a 5 livelli basato su dati aggregati della sezione di censimento (SEP) è stato attribuito a ciascun paziente (SEP-I alto, SEP-V basso). È stata eseguita una regressione logistica per testare l'associazione tra SEP e uso di farmaci tenendo conto di genere, età, variabili *proxy* di gravità della BPCO e patologie concomitanti.

Risultati. Sono state studiate 779 persone, età media 58,1 anni (SD 5,1), 58% uomini. Oltre il 55% appartiene ai livelli SEP più bassi (IV e V). Le persone con livello SEP più basso hanno una elevata prevalenza di insufficienza respiratoria e altre malattie respiratorie (SEP-V 30,0% vs SEP-I 16,9%) e di patologie concomitanti (es. diabete SEP-V 12,9% vs SEP-I 5,6, cardiopatia ischemica SEP-V 12,1% vs SEP-I 5,6%, altre patologie del cuore SEP-V 31,8% vs SEP-I 25,4%). La prevalenza d'uso di farmaci è: Gruppo A 70%, Gruppo B 45%, Gruppo C 23%. Non si osserva una differenza statisticamente significativa tra i livelli SEP nell'uso di farmaci inalatori (Gruppo A: SEP-V vs SEP-I OR=1,20, 95% IC=0,67-2,16; Gruppo B SEP-V vs SEP-I OR=1,55, 95% IC=0,90-2,68), mentre si osserva un rischio di elevato uso di xantini nelle classi socioeconomiche più basse (SEP-V vs SEP-I OR=2,17, 95% IC=1,03-4,57; p *trend* <0,05).

Conclusioni. Lo studio dimostra che l'uso di trattamenti farmacologici raccomandati dalle Linee Guida in pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della BPCO trattata in ambiente ospedaliero tende ad essere disomogeneo nella popolazione adulta a Roma. Pazienti appartenenti ai livelli sociali più bassi, a parità di condizioni cliniche, hanno una maggiore probabilità di usare xantini, farmaci con efficacia meno certa nel trattamento della BPCO, mentre non si evidenzia un'associazione tra SEP e uso di inalatori. Un possibile limite dello studio potrebbe essere rappresentato dalla difficoltà di utilizzo dei dati SIO per definire la gravità della malattia. La conoscenza di disuguaglianze nell'uso dei farmaci nella BPCO è rilevante dal momento che i pazienti possono trarre beneficio da terapie appropriate ed idonee a limitare l'aggravamento e la comparsa di complicanze.

POSSONO GLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA RIDURRE L'EFFICACIA DI CLOPIDOGREL?

Andretta Margherita (a), Pilati Paola (b), Trentin Luca (b), Amadei Sara (b), Piastra Michele (c), Rossi Elisa (c), Pengo Vittorio (d), Stocco Andrea (e), Costa Enrico (f)

(a) Dipartimento Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona

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

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

(d) Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Padova

(e) Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Azienda ULSS 16, Padova

(f) Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Introduzione. Recenti studi hanno suggerito una diminuzione dell'efficacia di clopidogrel se associato a Inibitori Pompa Protonica (IPP), determinando un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Si ipotizza che gli IPP interagiscano con il citocromo P450 2C19, impedendo la conversione di clopidogrel nella sua forma biologicamente attiva. È stato dunque condotto uno studio caso-controllo retrospettivo allo scopo di valutare se l'utilizzo concomitante di IPP/clopidogrel aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e se l'interazione sia un effetto di classe o se invece esistano differenze nel rischio associato a ciascun IPP.

Metodi. Dati di prescrizione farmaceutica (convenzionata, distribuzione per conto e diretta) e delle schede di dimissione ospedaliera di assistibili di 5 ASL del Veneto (1.385.698) nel periodo 2006/2007 (database ARGO-CINECA).

- Casi: soggetti che iniziano il trattamento con clopidogrel (ATC=B01AC04) in associazione a IPP (ATC=A02BC) e che nei 30 giorni precedenti l'inizio della terapia hanno avuto un ricovero per *stent* (ICD IX=3606-3607).
- Controlli: soggetti che iniziano il trattamento con clopidogrel da solo o associato ad anti-H2 e che nei 30 giorni precedenti l'inizio della terapia hanno avuto un ricovero per *stent*.
- *Endpoint* primario combinato: angina, infarto del miocardio, stenosi dello *stent*.
- *Endpoint* secondari: ospedalizzazione per coronarografia, emorragie maggiori e minori, mortalità.
- *Follow-up*: dalla data di dimissione al verificarsi dell'*endpoint* primario o di uno degli *endpoint* secondari in corso di trattamento con clopidogrel, oppure alla data di ultima prescrizione di clopidogrel + numero di ultime compresse prescritte e comunque non oltre dicembre 2008. Per il calcolo dell'OR aggiustato è stata applicata la regressione di Cox.

Risultati. Di 1.385.698 assistibili, 4.372 (0,3%) hanno ricevuto una prescrizione di clopidogrel, di cui 3.602 (82,4%) sono nuovi trattati. Di questi ultimi, 1.389 (38,6%) hanno avuto un ricovero per *stent* nei 30 giorni precedenti l'inizio della terapia. Il 71,1% associa a clopidogrel un IPP. L'*endpoint* primario si verifica nel 15,5% dei casi vs 13,5% dei controlli (OR adj=1,14; p=NS); solo per l'infarto del miocardio il rischio aumenta in maniera statisticamente significativa (5,3% vs 2,5%; p=0,0238). Tutti gli IPP, escluso pantoprazolo, aumentano il rischio per l'*endpoint* primario rispetto ai controlli, ma non in maniera

significativa. Anche per tutti gli *endpoint* secondari non si registra un aumento del rischio associato agli IPP.

Conclusioni. L'utilizzo concomitante di clopidogrel/IPP non incrementa il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con impianto di *stent*. Ciononostante, considerato anche il diverso rischio associato ai singoli *outcome* che compongono l'*endpoint* primario, è opportuno valutare sul singolo paziente il ricorso agli IPP, eventualmente privilegiando pantoprazolo.

APPROPRIATEZZA D'USO DEI FARMACI INNOVATIVI IN ONCOLOGIA: ESPERIENZA DELLA REGIONE ABRUZZO

Castorino Natalia (a)*, Sichetti Daniela (a)*, Corrado Donatella (a)*, Belfiglio Maurizio (a)*, Romero Marilena (a)*, Orsini Antonio (b)*, Melena Stefania (c)*

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

(b) *Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL, Teramo*

(c) *Servizio di Assistenza Farmaceutica, Direzione Politiche della Salute, Regione Abruzzo, Pescara*

Introduzione. Nel 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha predisposto il monitoraggio dei farmaci oncologici innovativi in regime di Servizio Sanitario Nazionale (Registro Onco-AIFA) allo scopo di garantirne l'appropriatezza d'uso, anche ai fini della rimborsabilità, e di valutarne il profilo di sicurezza. Il registro consente di monitorare i pazienti che assumono tali farmaci secondo le indicazioni autorizzate. Di fatto nella pratica clinica quotidiana, in particolar modo in oncologia, tali farmaci sono utilizzati anche in/per condizioni diverse da quelle autorizzate che ancor più è necessario rilevare e monitorare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva. Ciò considerato il Servizio di Assistenza Farmaceutica della Regione Abruzzo, con il Consorzio Mario Negri Sud, ha realizzato il progetto PROMOFIA_Oncologici, per implementare il registro Onco-AIFA e per valutare nella normale pratica clinica tutti gli usi dei farmaci oncologici innovativi.

Metodi. Registro prospettico di tutti i pazienti trattati con farmaci oncologici innovativi con valutazioni clinico-terapeutiche al *baseline* e a 3, 6, 9, 12 mesi. I pazienti sono stati classificati in base all'eleggibilità nel registro Onco-AIFA e per i pazienti non eleggibili è stata effettuata la valutazione di appropriatezza riferita specificamente a usi *off-label* per patologia oncologica e/o relativo stadio, per strategia terapeutica e per modalità di somministrazione.

Risultati. Dal 1/1/2008 al 19/7/2010 sono stati inclusi nel PROMOFIA_Oncologici 2.547 pazienti e 1.068 (41,9%) sono risultati non eleggibili nel registro Onco-AIFA. Tra i pazienti non-eleggibili, i farmaci oncologici innovativi sono stati utilizzati per indicazioni *on-label* nel 60,8% (649/1.068): 44,7% per indicazioni approvate ma non monitorate nel registro Onco-AIFA e 16,1% in accordo alla legge 648/96. Il restante 39,2% (419/1.068) ha ricevuto questi farmaci in condizioni *off-label*. L'uso *off-label* è risultato più frequente per: bevacizumab (86,7%; 130/150), cetuximab (71,2%; 47/66), erlotinib (64,7%; 11/17), sunitinib (60%; 3/5), rituximab (43,5%; 10/23). Per 5 farmaci (nelarabina, carmustin, nilotinib, ibritumomab tiuxetano, gefitinib) non si sono registrati usi *off-label*. All'interno di tale uso, quello riferibile ad una patologia oncologica diversa da quella autorizzata si è verificato per 99 casi (23,6% dei 419), più frequentemente per erlotinib (54,5%, 6/11), rituximab (50%, 5/10), sorafenib (50%, 4/8), pemetrexed (40%, 4/10), oxaliplatino (36,6%, 49/134). Gli altri usi *off-label* hanno riguardato la strategia terapeutica (61,3%, 257/419) o lo stadio della malattia diverso da quello autorizzato (15,1%, 63/419).

Conclusioni. I risultati del nostro studio, sebbene ancora in corso, mostrano che l'uso dei farmaci oncologici innovativi fuori dalle indicazioni monitorate dall'AIFA è molto diffuso, così come l'impiego *off-label*, e suggeriscono che la sola regolamentazione è insufficiente a ridurre l'uso inappropriato di questi farmaci. È necessario una specifica attività di monitoraggio per controllare e valutare il rapporto rischio/beneficio di tutti gli usi dei farmaci oncologici innovativi.

**Per il Gruppo di lavoro PROMOFIA Oncologici: Mariangela Antenucci, Daniela Antonelli, Gabriella Caliendo, Pasquale Cioffi, Serena Corridoni, Francesca De Plato, Maria Pia Musa*

VALUTAZIONE (IN TERMINI DI EFFICACIA E SICUREZZA) DEI PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI DEI BAMBINI E DEGLI ADOLESCENTI CHE UTILIZZANO PSICOFARMACI

Clavenna Antonio (a), Bonati Maurizio (a), Pilati Paola (b), Gangemi Michele (c), Mezzalana Luigi (d), Andretta Margherita (d)

(a) Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

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

(c) Pediatria di Libera Scelta, Azienda ULSS 20, Verona

(d) Dipartimento Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona

Introduzione. La sicurezza e l'efficacia degli psicofarmaci nella popolazione pediatrica sono oggetto di dibattito, anche per lo scarso monitoraggio degli effetti a lungo termine. In particolare, è discussa la possibile associazione tra gli antidepressivi SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) e l'aumento del rischio di suicidio. In Italia, nel periodo 2000-2002 si è assistito ad un incremento nella prescrizione di psicofarmaci, in particolare SSRI negli adolescenti, mentre negli anni successivi la prevalenza si è stabilizzata intorno al 2%, con differenze tra contesti geografici e ASL. A tale riguardo, è stato condotto uno studio retrospettivo in un campione di bambini e adolescenti in terapia con psicofarmaci in un contesto geograficamente omogeneo (Azienda ULSS 20 di Verona) al fine di valutare i percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali.

Metodi. Sono stati selezionati i pazienti <18 anni che avevano ricevuto nel 2005-2006 almeno una prescrizione di psicofarmaci neurolettici (N05) o antidepressivi (N06). Al medico curante/prescrittore (Pediatria di Libera Scelta o Medico di Medicina Generale) e ai servizi di neuropsichiatria infantile è stato inviato un questionario al fine di raccogliere dati (terapie farmacologiche, eventuali comorbidità, anno della prima diagnosi, ricoveri, terapie non farmacologiche, esito dei trattamenti e presenza tra i parenti di primo grado di altri casi di disturbi psichici e/o di utilizzo di psicofarmaci) che permettessero di ricostruire il percorso diagnostico terapeutico assistenziale dei pazienti.

Risultati. Il campione dello studio è di 76.153 soggetti <18 anni. La prevalenza di prescrizione di psicofarmaci si aggira nel biennio attorno allo 0,8%, mentre l'incidenza allo 0,6%. I farmaci più prescritti sono sertralina, amitriptilina, paroxetina, mentre aloperidolo è il più prescritto tra gli antipsicotici. L'85% dei bambini ha ricevuto anche un supporto psicoterapico e il 29% ha genitori consumatori di psicofarmaci. Le diagnosi più frequenti sono ansia-depressione (39%) e ADHD (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*) (25%). Secondo i medici il 46% dei soggetti è migliorato abbastanza o molto, mentre il 35% poco o è stabile. Solo il 6% è peggiorato.

Conclusioni. Nonostante alcuni limiti (bassa numerosità del campione, scarsa risposta da parte dei medici) questo studio ha evidenziato come i disturbi neuropsichiatrici, pur avendo una bassa prevalenza, necessitano ancora di un appropriato percorso terapeutico. Nella maggior parte dei casi gli psicofarmaci sono stati prescritti direttamente dai medici di

famiglia senza la consulenza specialistica, utilizzando farmaci senza indicazione pediatrica. Sono necessari interventi educativi e formativi finalizzati a implementare l'uso razionale degli psicofarmaci in pediatria e interventi atti a implementare i percorsi assistenziali per i disturbi psichiatrici dell'età evolutiva

ESPERIENZE DI GOVERNO CLINICO, INFORMAZIONE INDIPENDENTE E RICERCA DEL MIGLIORAMENTO DELLA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL "LABORATORIO FARMACI" DI IN UN'AZIENDA TERRITORIALE

Da Col Paolo (a), Palcic Stefano (b), Broussard Pietro (b), Giraldi Tullio (c)

(a) *Distretto 1, ASSI Triestina, Trieste*

(b) *Struttura Complessa. Assistenza Farmaceutica, ASSI Triestina, Trieste*

(c) *Cattedra di Farmacologia, Università degli Studi, Trieste*

Introduzione. Viene presentata un'esperienza pluriennale condotta nell'Azienda per i Servizi Sanitari 1 "Triestina" (ASSI - Azienda "territoriale pura" priva di ospedali - 240.000 residenti) per il miglioramento dell'appropriatezza d'uso dei farmaci, della loro prescrizione e relativa spesa. Dal 2004 è stato avviato un percorso integrato di attività multiprofessionali-multisetoriali, comprendenti l'informazione indipendente sui farmaci, la diffusione di *report* ai prescrittori, l'analisi tra pari delle prescrizioni, la comunicazione alla cittadinanza.

Metodi. Le azioni intraprese contemporaneamente su più fronti sono così riassumibili:

- 1. ambito dell'informazione-comunicazione:
 - a) è stato realizzato un nuovo foglio informativo aziendale (intitolato "Così è se vi pare" - in totale 20 numeri) con cui, in base all'analisi della letteratura e degli elementi emersi dagli incontri con esperti ed opinion leaders locali, sulle principali aree di terapia (ACE-I, sartani, statine, inibitori di pompa, coxib, antidepressivi, ecc.) si sono fornite sintesi critiche delle evidenze disponibili (se del caso, divergenti rispetto ai comunicati delle aziende farmaceutiche), commenti a contingenti decisioni AIFA-Ministero, suggerimenti e raccomandazioni (per lo più di tipo positivo, talora negativo); la diffusione è avvenuta via sito web aziendale ed inoltre cartaceo ed informatico ad ogni medico aziendale;
 - b) incontri informativi periodici con la popolazione a livello distrettuale, per presentare il farmaco come bene di salute e scoraggiarne l'uso consumistico.
- 2. ambito del confronto multidisciplinare:
 - a) istituzione di un gruppo di lavoro (medici del territorio e dell'ospedale, specialisti universitari, farmacisti, infermieri) denominato "Laboratorio farmaci", che in riunioni settimanali (costituite come eventi di formazione sul campo ai fini ECM) metteva a fuoco gli elementi propedeutici per il foglio informativo ed i *report*;
 - b) analisi critica delle prescrizioni locali, con invio di *report* ai singoli MMG, chiamati a confrontarsi tra pari;
 - c) riesame clinico congiunto di singoli pazienti sottoposti a specifiche terapie farmacologiche per cui si ipotizzava elevata inappropriatezza. Nel contempo è proseguita la routinaria attività istituzionale di monitoraggio d'uso dei farmaci.

Risultati. I *feed-back* verso la redazione dei lettori del bollettino "Così è se vi pare" sono costantemente aumentati (da 100 ad oltre 500 per numero); crescenti anche le richieste extra-aziendali. Si sono svolti 21 di incontri con la popolazione (farmaci equivalenti, cardiovascolari e diabetologici) e 80 incontri con oltre 100 professionisti nell'ambito del "Laboratorio farmaci". Nel periodo 2004-2007, gli interventi aziendali nel campo dei "farmaci cardiovascolari" (circa il 50% delle DDD totali erogate nell'ASS1), ed in particolare delle statine, si sono associati ad un miglioramento nella *compliance* dei pazienti. Si è ridotta quella "insufficiente" (*range* 25%-50%), calata dal 26% del 2004 al 17% del 2007, mentre è aumentata quella "adeguata" (*range* 75%-100%), dal 48% al 57%.

Farmaci del sistema nervoso centrale: a) farmaci anticolinesterasici: si è valutata caso per caso la reale efficacia, ottenendo una riduzione dei consumi del 22% tra il 2006 ed il 2007); b) farmaci antipsicotici atipici: l'associazione fra due o più neurolettici è scesa dal 25% al 20% dei casi; c) farmaci antidepressivi: in continua crescita dal 2001 al 2008 (+120% di DDD/1.000 abitanti/*die* a Trieste vs media Italiana +408%), dal 2008 al 2009 si è osservata per la prima volta una diminuzione nei consumi totali (-6,7%).

Farmaci del sistema respiratorio: sono stati rivalutati 313 pazienti in cui si registrava una prescrizione superiore a 15 confezioni/anno di salbutamolo, individuata quale soglia di eccesso d'uso ed indice di cattivo controllo, ma anche fonte potenziale di effetti collaterali cardiovascolari rilevanti. Analogo percorso è stato intrapreso per i pazienti in terapia con tiotropio bromuro (se inferiori a 6 confezioni/paziente/anno rispetto al *gold standard* di 12).

Medicinali a brevetto scaduto: dal 26% del 2006 si è passati ad oltre il 37% delle erogazioni nel 2007, divenute il 44% nel 2008 e 46% nel 2009. L'argomento è stato approfondito dal "Laboratorio farmaci", con specialisti, generalisti, con la cittadinanza e le associazioni di malati.

Conclusioni. Pur in assenza di una certa relazione causa/effetto tra le azioni intraprese ed i cambiamenti osservati, riteniamo fondata l'idea del loro impatto positivo quale "successo di governo", in quanto alcuni risultano più incisivi nella nostra Azienda che in Regione, anche in termini di spesa farmaceutica territoriale. Quest'ultima è in costante calo dal 2007 ad oggi; dal 2006 si registra il maggior decremento del costo medio per ricetta della Regione (-13,5% ASS1, -11,8% media regionale). In base a questi dati si sottolinea l'importanza di avviare meccanismi partecipativi multidisciplinari e multipli finalizzati ad elevare consapevolezza, motivazione, qualità degli strumenti di governo sia nei professionisti territoriali che ospedalieri, senza trascurare l'importanza della comunicazione al grande pubblico. In particolare, si è voluta presentare l'esperienza del "Laboratorio Farmaci", gruppo di lavoro "misto" sorto in una precisa e consapevole logica di autogoverno dei clinici di enti diversi. Infine, attraverso il riesame capillare e collaborativo di singole situazioni in singoli pazienti, si è ottenuta personalizzazione di alcune specifiche terapie, miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, riduzione dei potenziali effetti avversi, valorizzando nel contempo la capacità di usare in modo più efficiente le risorse assegnate (disponibili), erogando prestazioni più efficaci, meglio rispondenti alla domanda di salute e concorrenti al miglioramento dell'equità, eticità e sostenibilità del sistema sanitario pubblico. Globalmente, pur non "misurabile oggettivamente", oggi si osserva negli operatori un progresso del clima collaborativo e propositivo verso un uso ragionato dei farmaci, del senso di appartenenza aziendale (ed al servizio pubblico); nella cittadinanza si coglie crescente fiducia verso l'istituzione sanitaria ed accettazione dei suoi provvedimenti.

Seconda sessione

La valutazione della sicurezza dei farmaci

Coordinatore

Achille Patrizio Caputi

RUOLO DEL FARMACISTA NELLA SEGNALEZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI DA PARTE DEI CITTADINI: PROGETTO PILOTA NELLA REGIONE VENETO

Leone Roberto (a), D'Incau Paola (a), Magro Lara (a), Moretti Ugo (a), Sottosanti Laura (b), Bacchini Marco (c), Costantini Davide (a), Donati Monia (a), Opri Sibilla (a), Conforti Anita (a)
(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto, Verona
(b) Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma
(c) Federfarma Veneto, Venezia Mestre

Introduzione. Le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction* - ADR) sono un importante problema sanitario come evidenziato dai dati della letteratura. Circa il 5-10% della popolazione che assume farmaci va incontro ad una ADR spesso di gravità tale da comportare il ricovero in Ospedale, si stima infatti che circa il 5% dei ricoveri ospedalieri sia dovuto ad una ADR arrivando fino ad oltre il 15% nel caso di pazienti anziani. Tra i diversi sistemi per sorvegliare i farmaci in commercio un posto di rilievo ha la farmacovigilanza, regolata in Italia dalla legge 95 del 2003. Uno dei problemi più rilevanti della farmacovigilanza è la sottosegnalazione delle ADR, problema che riguarda tutti i Paesi del mondo ma ancora particolarmente presente nel nostro Paese nonostante il notevole aumento nel tasso di segnalazione registrato negli ultimi anni. Per affrontare la sottosegnalazione, oltre ad incrementare le attività informative/formative nei confronti dei medici e degli altri operatori sanitari, in molti Paesi del mondo si è cercato di favorire la segnalazione diretta da parte dei cittadini. Negli USA, ad esempio, circa il 45% delle segnalazioni di ADR provengono dai cittadini, tra i Paesi europei quelli con il maggior numero di segnalazioni da cittadini sono la Svezia, l'Olanda e la Danimarca. Diversi studi hanno evidenziato che i cittadini segnalano reazioni che gli operatori sanitari normalmente non riportano, che segnalano di più e più velocemente e che la qualità delle loro segnalazioni è simile a quella dei professionisti. In Italia la segnalazione delle ADR da parte dei cittadini è consentita ed esiste un'apposita scheda (modello B ministeriale del 1991), tuttavia dal 2001 al 2009 sono pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) soltanto 251 segnalazioni, con un lieve incremento negli ultimi anni senza mai superare, però, le 50 segnalazioni/anno. Questo dato non è sorprendente visto che non sono finora mai state messe in atto misure per stimolare e favorire la segnalazione di ADR da parte dei cittadini. Sulla base di queste considerazioni abbiamo deciso di svolgere, in accordo con l'AIFA e in collaborazione con la Federfarma del Veneto, uno studio pilota nella Regione Veneto sul ruolo dei farmacisti come promotori della segnalazione di ADR da parte dei cittadini.

Obiettivi. Scopi del presente progetto sono: valutare la capacità dei cittadini di individuare e segnalare sospette reazioni avverse da farmaci; valutare la qualità delle segnalazioni a confronto con quelle degli operatori sanitari; valutare le difficoltà dei cittadini in relazione alla scheda utilizzata per il progetto; valutare l'efficacia di un modello formativo e di ricerca allo

scopo di riprodurlo in altre Regioni; aumentare la comunicazione tra farmacista e cittadino sulla gestione complessiva del farmaco a partire dalla farmacovigilanza.

Metodi. Lo studio, della durata di 4 mesi con inizio il 13 aprile nella provincia di Verona e il 14 giugno nelle altre province, è stato organizzato sotto forma di un progetto di formazione sul campo rivolto ai farmacisti (pre-accreditato dalla Commissione ECM della Regione Veneto con 36 crediti formativi). Ciascun farmacista partecipante deve intervistare circa 25 cittadini alla settimana (obiettivo massimo 400 cittadini totali) di età >18 anni che abbiano preso almeno un farmaco nell'ultimo mese. Su un'apposita scheda vengono registrati dal farmacista gli eventuali problemi farmaco-correlati riferiti dal cittadino, con l'indicazione del farmaco ritenuto responsabile. A tutti i soggetti che hanno riferito eventi avversi viene consegnata la scheda per la segnalazione delle ADR, leggermente modificata rispetto al vecchio modello B con tutti i campi necessari per l'inserimento delle schede nella RNFV. I cittadini, una volta compilata la scheda, possono consegnarla al farmacista o in alternativa inviarla direttamente per posta, via fax o tramite internet al Centro Regionale di FV di Verona.

Risultati. Al progetto hanno aderito 265 farmacisti delle diverse province del Veneto. Alla data del 15 luglio sono stati intervistati 8.277 cittadini, di questi 952 (11%) hanno riferito di avere avuto dei problemi a causa dei farmaci assunti. Sono state consegnate 754 schede di segnalazione di ADR ad altrettanti cittadini. Circa il 21% dei cittadini con problemi farmaco-correlati ha rifiutato la scheda nella maggioranza dei casi perché dichiarava di avere già riferito il problema al proprio medico curante. Sono pervenute 551 schede di segnalazione, che rappresentano il 73% di quelle consegnate e il 58% dei cittadini che hanno riferito dei problemi. Il 16% delle schede pervenute non sono state inserite nella RNFV in quanto mancavano di dati essenziali per l'inserimento. La stragrande maggioranza delle schede di segnalazioni (93%) sono state riconsegnate in farmacia, il 5% sono arrivate via internet e solo il 2% via posta o fax direttamente dai cittadini. Farmaci maggiormente indicati dai cittadini come causa di problemi sono stati antibatterici, farmaci antiinfiammatori e cardiovascolari. Soltanto l'1% delle segnalazioni riportavano eventi avversi da noi valutati come gravi.

Conclusioni. I primi risultati dello studio mostrano che i cittadini, quando stimolati, hanno una notevole propensione alla segnalazione delle ADR. La qualità delle segnalazioni è complessivamente accettabile tanto da consentire l'inserimento in RNFV della maggioranza delle segnalazioni pervenute. Il fatto che la farmacia nella quasi totalità dei casi sia stata la via prescelta per l'invio delle schede di segnalazione, unitamente all'elevato tasso di segnalazione, conferma l'ipotesi che il farmacista possa svolgere un ruolo determinante per la segnalazione di ADR da parte dei cittadini. La scheda di segnalazione utilizzata in questo studio risulta complessivamente adeguata, anche se necessita di qualche piccolo aggiustamento. I risultati positivi ottenuti ci portano a concludere che questa esperienza deve essere estesa alle altre Regioni italiane e soprattutto deve essere mantenuta nel tempo.

AUMENTO DELLE SEGNALAZIONI ASSOCIATO A REVISIONE DELLA PRATICA CLINICA: RISULTATI DEI PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE LOMBARDIA

Vighi Giuseppe, Magistro Lucrezia, Venegoni Mauro, Rivolta Alma Lisa
Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Premessa. Con i fondi dell'Agenzia Italiana del Farmaco 2007 nella Regione Lombardia sono stati finanziati numerosi progetti di farmacovigilanza, di farmaco utilizzazione, studi di appropriatezza prescrittiva. Molti progetti prevedevano il coinvolgimento diretto dei medici di diagnosi e cura.

Obiettivi. Obiettivo della ricerca è valutare i risultati dei progetti di farmacovigilanza che, oltre all'obiettivo di incrementare la quantità e la qualità delle segnalazioni spontanee, avessero obiettivi di valutazione e di miglioramento della pratica clinica.

Metodi. Con i fondi della farmacovigilanza a disposizione della Regione Lombardia (circa 3 milioni di euro) sono stati finanziati anche otto progetti multicentrici con il coinvolgimento dei clinici: il progetto FARMAMICO, sugli effetti avversi da anticoagulanti; il progetto FARMAMONITO, con un monitor d'ospedale per rilevare le ADR; il progetto FARMAREL, sulle reazioni avverse da farmaci in Ematologia, il progetto FARMAONCO sulle ADR da farmaci oncologici, il progetto FARVICAV sugli errori con i farmaci rilevati nei tre centri antiveneni della Regione, il progetto MEAP, sulle reazioni avverse in Pediatria, il progetto MEREAFaPS, sulla rilevazione delle ADR (*Adverse Drug Reaction*) in Pronto Soccorso (PS) in 33 PS lombardi e adesso 9 PS di altre 4 Regioni, il progetto REACT sulla rilevazione e gestione dei casi di Sindrome di Steven Johnson e Sindrome di Lyell.

Risultati. I progetti hanno ottenuto buoni risultati nella raccolta delle segnalazioni di ADR, per cui nel 2009 il tasso di segnalazione in Lombardia è stato di oltre 600 segnalazioni per milione di abitanti. Il progetto che ha dato maggiori risultati è il MEREAFAPS, con 4.776 segnalazioni in 15 mesi, di cui il 46% di reazioni gravi. Importanti risultati sono venuti anche dagli altri progetti, che si occupano di categorie di farmaci, come gli oncologici, dove normalmente vi sono scarse segnalazioni. La novità è stata però che i progetti sono stati gestiti in prima persona dai clinici, che hanno aggiunto altri obiettivi (es. un protocollo comune per la gestione dei casi di Sindrome di Lyell e Steven Johnson nel progetto REACT, una riflessione sul profilo di sicurezza dei farmaci oncologici ed ematologici rispettivamente nei progetti Farmaonco e Farmarel, la produzione di materiale informativo/educativo per i pazienti in TAO nel progetto Farmamico).

Discussione. I progetti di farmacovigilanza della Regione Lombardia hanno dimostrato che è possibile unire alle attività per il miglioramento della segnalazione spontanea quelle di verifica dell'attività clinica, coinvolgendo direttamente i clinici in questo tipo di attività. Questo approccio permette di colmare le distanze tra l'attività regolatoria, svolta dalle Agenzie Nazionali, e la pratica clinica quotidiana.

RISCHIO DI AESI (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST) E EFFICACIA DEL VACCINO PANDEMICO IN PEDIATRIA

Traversa Giuseppe*

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Lo studio è stato condotto fino all'estate del 2009 in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici, e ha permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci. Si è ritenuto utile nel corso della campagna vaccinale dell'autunno-inverno 2009-2010 utilizzare la rete degli stessi ospedali, allargata ad altri quattro centri di grandi dimensioni. L'allargamento dello studio è stato effettuato per approfondire il profilo beneficio-rischio del vaccino per la prevenzione dell'influenza A-H1N1. Lo studio è stato inserito nel "Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e dei farmaci in corso di pandemia influenzale" ed è stato finanziato dall'AIFA. I due obiettivi principali sono:

- stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti;
- stimare l'efficacia del vaccino anti A-H1N1 nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza da virus A-H1N1 confermato con test di laboratorio.

Allo studio hanno partecipato i seguenti Centri: Istituto Giannina Gaslini, Genova; Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Policlinico Agostino Gemelli, Roma; Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli; Ospedale Pediatrico Di Cristina, Palermo. I Centri sono stati scelti in modo da comprendere i maggiori ospedali/dipartimenti pediatrici italiani distribuiti su tutto il territorio nazionale. L'esperienza dello studio condotto ha presentato diversi punti di forza e alcune criticità. Fra i punti di forza vanno segnalati innanzitutto la capacità dimostrata in Italia di predisporre in tempi rapidi uno studio in grado di rispondere ai quesiti di sicurezza emersi a livello internazionale e fornire segnali tempestivi di eventuali nuovi rischi. Un secondo punto di forza è rappresentato dal fatto che è stata potenziata la rete di ospedali pediatrici già attiva dal 1999 nella sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria, e che tale rete rappresenta un patrimonio a disposizione per eventuali nuovi studi. Va anche segnalato che lo studio ha raggiunto la numerosità di pazienti previsti dal protocollo, sia per quanto riguarda le quattro patologie che per le sindromi simil influenzali. Per quanto concerne le criticità, lo studio ha presentato una potenza insufficiente per effettuare stime affidabili sia di efficacia che di sicurezza. I motivi principali sono riassumibili nei seguenti punti:

- Lo studio è iniziato a novembre 2009 nei 4 centri che già partecipavano alla sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. I nuovi 4 centri, che sono stati inclusi

per questa nuova fase dello studio, hanno iniziato ad arruolare bambini da gennaio ai primi di marzo 2010.

- Il livello di copertura vaccinale con il vaccino pandemico è stato molto limitato, intorno al 4% della popolazione generale (un livello simile a quello osservato nel nostro studio).
- La campagna vaccinale è stata effettuata in gran parte nel corso del mese di novembre 2009, mentre inizialmente si prevedeva l'estensione della vaccinazione fino ai mesi di febbraio-marzo 2010. Pertanto, la maggior parte di ricoveri per diagnosi compatibili con le AESI (*Adverse Events of Special Interest*) inclusi nello studio sono, inevitabilmente, avvenuti al di fuori della finestra di rischio successiva alla vaccinazione.
- L'epidemia di influenza si è in gran parte esaurita con la prima parte di dicembre 2009. Dato che l'incidenza e la gravità dell'influenza da virus A-H1N1 sono state inferiori dell'atteso, solo una piccola parte dei bambini ricoverati per ILI (circa il 10%) ha effettuato il test per la conferma sierologica del virus, secondo le indicazioni date nelle diverse Regioni.

Come conseguenza di tutti questi punti sopra elencati si comprende come non sia stato possibile effettuare una stima dell'efficacia del vaccino nella popolazione pediatrica. Anche per quanto riguarda la sicurezza la potenza dello studio è stata insufficiente. Tuttavia, non sono stati evidenziati segnali specifici: nessuno dei 192 eventi di ricovero con diagnosi di AESI registrati nel corso dello studio è risultato associato al vaccino anti A-H1N1. Anche per i 6 ricoveri per AESI nei quali era presente un'anamnesi positiva per il vaccino pandemico, l'ospedalizzazione è avvenuta al di fuori del periodo di rischio considerato potenzialmente associato al vaccino.

** Per lo Studio Multicentrico "Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria".*

Studio Multicentrico "Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria" (elenco dei partecipanti a ottobre 2010): Francesca Menniti-Ippolito, Giuseppe Traversa, Roberto Da Cas (ISS); Fernanda Ferrazin, Carmela Santuccio, Lorian Tartaglia, Francesco Trotta (AIFA); Pasquale Di Pietro, Salvatore Renna, Rossella Rossi, Francesco Trovato, Stefania Gamba, Bianca Domenichini (Genova - Gaslini); Pier-Angelo Tovo, Manuela Bianciotto, Carmelina Calitri, Clara Gabiano, Irene Raffaldi, Antonio Urbino (Torino - Regina Margherita); Liviana Da Dalt, Laura Giordano, Eleonora Lorenzon, Valentina Favero, Giorgio Perilongo, Federica Bertuola, Silvia Vendramin (Padova - Dipartimento Pediatria, Università); Monica Frassinetti, Anna Maria Calvani, Elena Chiappini, Maurizio De Martino, Claudia Fancelli, Francesco Mannelli, Rachele Mazzantini, Sara Sollai, Elisabetta Venturini (Firenze - Meyer); Nicola Pirozzi, Umberto Raucci, Antonino Reale, Rossella Rossi (Roma - Bambino Gesù); Nadia Mores, Costantino Romagnoli, Antonio Chiaretti, Giulia Bersani, Alessia De Nisco, Riccardo Riccardi (Roma - Gemelli); Vincenzo Tipo, Annalisa Capuano, Michele Dinardo, Elisabetta Parretta, Concita Rafaniello, Luciano Sagliocca (Napoli - Santobono); Fortunata Fucà, Eleonora Di Rosa (Palermo - Di Cristina).

ANALISI DI ERRORI TERAPEUTICI INSERITI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Santuccio Carmela, Ferrazin Fernanda, Morlino Danilo, Tartaglia Lorian, Trotta Francesco
Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. Il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi. I dati sulle reazioni avverse sono raccolte tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) attivata nel 2001. A volte la reazione avversa deriva da un errore terapeutico e rappresenta un evento prevenibile ed evitabile. Al fine di identificare e quantificare questi casi, a settembre del 2009, è stato introdotto un *flag* relativo alla presenza/assenza di errore nella pagina del farmaco sospetto della scheda inseribile in rete dal responsabile di FV.

Obiettivi. Questa analisi ha l'obiettivo di descrivere i casi di errore nell'uso dei farmaci, segnalati nella RNFV, a partire dall'introduzione di un *flag* dedicato, avvenuta nel settembre 2009. Inoltre, sarà effettuato un confronto tra gli errori segnalati prima e dopo l'introduzione del *flag* al fine di valutarne l'utilità.

Metodi. Sono state selezionate le schede di segnalazione spontanea (letteratura esclusa) inserite in rete tra il 24 settembre 2009 ed il 20 luglio 2010, che avevano popolato il *flag* "errore" nella sezione del farmaco sospetto. Tutte le schede sono state poi singolarmente esaminate per classificarle in base alla tipologia di errore riportato. Inoltre, per valutare l'efficacia dell'introduzione del *flag* "errore", sono state elaborate e confrontate anche tutte le schede inserite dal 2001 in cui la reazione era stata codificata con un *Preferred Term* (PT) MedDRA afferente al *High Level Group Term* (HLGT) "errore terapeutico".

Risultati. Dal 2001 al 23 settembre 2009 sono state inserite in rete 65 segnalazioni nelle quali almeno una reazione era stata codificata con un PT MedDRA afferente al HLGT "errore terapeutico"; con l'introduzione del *flag* sono state invece identificate, al 20 luglio 2010, 119 segnalazioni per le quali è stato riportato un errore di terapia; 35 sono pervenute nel 2009 e 84 nel 2010. L'analisi effettuata si riferisce solo a queste 119 schede. Relativamente all'età, 22 casi si sono verificati in minori di 18 anni, 48 negli adulti e 49 negli anziani, nel 60% dei casi la reazione è stata grave; la risoluzione o il miglioramento è stato riportato nella maggior parte dei casi 91%. La maggior parte dei casi proviene dalla Lombardia ed in misura minore da altre 10 Regioni. Tipologie di errore: gli errori di somministrazione rappresentano la categoria di errore terapeutico più frequente, in particolare l'esposizione a sovradosaggio per errore vero e proprio, o per problemi inerenti la specifica confezione (es. calcio carbonato, Contramal con erogatore); tra gli errori di somministrazione sono stati anche identificati casi di errore riconducibili al mancato rispetto delle controindicazioni e delle istruzioni per l'uso (ad esempio ricorso ad una via di somministrazione diversa da quella autorizzata, velocità di somministrazione differente da quella raccomandata, non corretta osservazione delle modalità di interruzione del trattamento, ecc.). Un'ulteriore tipologia di errore terapeutico riguarda i casi segnalati di esposizione accidentale o volontaria. Infine, sono stati identificati anche errori terapeutici dovuti a scambio di farmaci. È stata anche riscontrata una quota di schede in cui viene

segnalata la presenza di un errore terapeutico la cui tipologia non desumibile sulla base dalle informazioni riportate. Tra i farmaci maggiormente coinvolti nei casi di errore troviamo l'insulina (sostituzione di una insulina di base con una rapida, somministrazione non seguita dal pasto, ecc.), con situazioni che vanno dall'ipoglicemia semplice al coma ipoglicemico; seguono alcuni antibiotici ed antinfiammatori per usi diversi da quelli previsti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, numerosi farmaci del Sistema Nervoso Centrale e l'oxatomide. Le tre tipologie di reazioni avverse più frequentemente segnalate, associate all'errore terapeutico sono, in ordine decrescente di frequenza, le reazioni del sistema nervoso centrale, i disturbi psichiatrici e le reazioni cutanee.

Conclusioni. L'introduzione di un semplice elemento identificativo nella rete nazionale di farmacovigilanza ha permesso di recuperare ed analizzare più facilmente i casi di reazioni avverse da errori terapeutici. I casi segnalati evidenziano come la maggior parte delle reazioni siano prevenibili (ed evitabili) e che il maggior numero di segnalazioni proviene da Regioni che hanno una forte tradizione nel campo della farmacovigilanza. I risultati di questa analisi hanno permesso di evidenziare alcuni casi di errore come ad esempio contramal con erogatore, Calcio Carbonato, in cui si rendono necessari ulteriori approfondimenti per valutare l'opportunità di interventi regolatori mirati, a tutela dei pazienti, così come già di recente effettuato a seguito di esposizione accidentale ad oxatomide.

RISCHIO DI DANNO EPATICO INDOTTO DA FARMACI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: DATA MINING SU DATABASE SANITARI

Ferrajolo Carmen (a,b), Verhamme Katia MC (b), Trifirò Gianluca (b), Capuano Annalisa (a), Oteri Alessandro (b), Picelli Gino (c), Rossi Francesco (a), Sturkenboom Miriam (b)

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

(b) *Unità di Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Informatica Medica e Epidemiologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda*

(c) *Centro di Ricerca Internazionale di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia, Desio, Monza e Brianza*

Background. L'incidenza di danno epatico da farmaci nella popolazione generale è stimata tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti. Non esistono, ad oggi, stime relative alla popolazione pediatrica. Al fine di valutare l'incidenza di danno epatico da farmaci comunemente prescritti in bambini ed adolescenti, è stato condotto uno studio di coorte utilizzando anche dati sanitarie di due Paesi europei.

Metodi. Sono state utilizzate la banca dati olandese di medicina generale, *Integrated Primary Care Information* (IPCI), e Pedianet, banca dati italiana di pediatri di libera scelta che contiene le informazioni cliniche relative alla popolazione pediatrica dalla nascita fino a 14 anni da tutto il territorio italiano. In Olanda il medico di medicina generale ha in cura anche la popolazione pediatrica. Sono stati selezionati tutti i bambini/adolescenti con ≤ 18 anni e diagnosi di danno epatico registrati in IPCI nel periodo 1996-2007 e in Pedianet nel periodo 2001-2008. I casi di danno epatico sono stati identificati tramite una ricerca automatizzata dei codici di ICPC e ICD9-CM relativi a danno epatico e di parole chiave per il testo libero dei suddetti registri. Tutti i potenziali casi sono stati successivamente validati attraverso revisione manuale dei *record* elettronici da parte di due ricercatori, all'oscuro dello stato di esposizione. È stato definito come caso certo la diagnosi di danno epatico confermata da alterazione dei test di funzionalità epatica od altri esami diagnostici, dallo specialista o dal referto di dimissione ospedaliera. Tramite il *software* Jerboa sviluppato nel Progetto Europeo EU-ADR (<http://www.euadr-project.org/>), è stato calcolato il tasso crudo di incidenza di danno epatico (*Incidence Rate*) insieme all'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) in tutta la popolazione pediatrica e il rischio relativo crudo e aggiustato per età e sesso di danno epatico per ogni farmaco rispetto a tutti gli altri farmaci di esposizione ed al non-uso di farmaci.

Risultati. Nella coorte pediatrica di Pedianet, costituita da 139.599 bambini di età 0-14 anni, con un *follow-up* di 552.927 anni persona, sono stati identificati 227 casi incidenti di danno epatico. Il tasso crudo di incidenza di danno epatico è 4,1/10.000 anni persona (IC 95%: 3,6-4,7). Dall'analisi stratificata per età si evidenzia un incremento dell'incidenza da 2,7/10.000 anni persona nella prima infanzia a 8/10.000 anni persona nei bambini con 10-14 anni. I farmaci associati ad un rischio significativo di epatotossicità maggiore rispetto a tutti gli altri farmaci di esposizione sono stati: trazodone (RR 870,9; $P < 0,05$),

carbamazepina (RR 37,4; P<0,05), fenobarbitale (RR 35,0; P=0,001), lamotrigina (RR 30,5; P=0,04) e topiramato (RR 25,2; P=0,04) tra gli antiepilettici, ceftibuten (RR 31,2; P=0,02), sulfametossazolo-trimetoprim (RR 26,7; P=0,03) e claritromicina (RR 6; P=0,03) tra gli antibiotici e aciclovir (RR 17,3; P=0,04). Su una coorte complessiva di 93.234 individui selezionata in IPCI, con ≤ 18 anni e un *follow-up* di 259.484 anni persona, sono stati identificati 46 casi incidenti di danno epatico. La stima cruda di incidenza di danno epatico è 0,2/10.000 anni persona (IC 95%: 0,05-0,8). La stratificazione per età evidenzia un incremento dell'incidenza da 0,3/10.000 anni persona nella prima infanzia a 5,4/10.000 anni persona negli adolescenti. I farmaci associati ad un rischio significativo maggiore rispetto a tutti gli altri farmaci sono stati pantoprazolo (RR 328,2; P<0,05), paracetamolo (RR 158,3; P=0,006), feneticillina (RR 52,2; P=0,02) e minociclina (RR 42,4; P=0,02).

Conclusioni. L'epatotossicità è un evento raro in bambini ed adolescenti. Il tasso di incidenza aumenta con l'età. Sono in corso analisi caso-controllo per analizzare le stime di rischio per i singoli farmaci all'interno delle classi terapeutiche e limitare i potenziali fattori di confondimento.

RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE ALL'IMPIEGO DI PRODOTTI NATURALI, UTILIZZATI A SCOPO DIMAGRANTE

Vitalone Annabella (a), Menniti Ippolito Francesca (b), Moro Paola Angela (c), Santuccio Carmela (d), Firenzuoli Fabio (e), Raschetti Roberto (b), Mazzanti Gabriela (a)

(a) Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università di Roma Sapienza, Roma

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

(c) Centro Antiveleeni, Ospedale Niguarda, Milano

(d) Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(e) Centro di Medicina Naturale, Ospedale San Giuseppe, Empoli, Firenze

L'obesità ed il sovrappeso sono in continuo incremento ed affliggono circa i due terzi della popolazione mondiale. Molte persone utilizzano i prodotti naturali (integratori alimentari, prodotti erboristici, omeopatici, ecc.) per controllare il proprio peso corporeo, come forma di automedicazione, esponendosi al rischio di effetti indesiderati. Le reazioni avverse potenzialmente associate all'uso di tali prodotti non possono essere inserite nel sistema di farmacovigilanza attivo in Italia, che raccoglie solo segnalazioni riguardanti prodotti registrati come farmaci. Al fine di raccogliere maggiori informazioni sulla sicurezza dei prodotti naturali, nell'aprile 2002 è stato attivato un sistema di sorveglianza sulle sospette reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali ed integratori alimentari, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco. La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti di origine naturale è scaricabile da diversi siti web (www.epicentro.iss.it, www.siphar.it). Tra aprile 2002 e agosto 2010 sono pervenute all'Istituto Superiore di Sanità 489 segnalazioni. Scopo dell'approfondimento qui presentato è stato quello di descrivere e analizzare le sospette reazioni avverse associate a prodotti naturali usati a scopo dimagrante. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a prodotti utilizzati a scopo dimagrante risultano le più numerose (insieme a quelle dovute a prodotti utilizzati nel trattamento di patologie respiratorie). Le segnalazioni sono state principalmente effettuate da medici ospedalieri e farmacisti. Le reazioni avverse hanno riguardato il sistema cardiovascolare, la cute, l'apparato digerente, il sistema nervoso centrale e il fegato. In numerosi casi l'insorgenza della reazione avversa si è verificata in concomitanza di altre terapie (con altre piante medicinali e/o farmaci) o è avvenuta in presenza di altre condizioni patologiche o predisponenti. Numerose sono state le reazioni gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione o che hanno messo in pericolo la vita del paziente. L'imputabilità delle reazioni al trattamento, valutata secondo quanto stabilito dal *World Health Organization - Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC)*, è stata giudicata nella maggior parte dei casi possibile. In molti casi è emerso un uso improprio dei prodotti utilizzati e l'esistenza di fattori concomitanti e/o condizioni predisponenti. Nel complesso, dall'esame delle segnalazioni emerge che molte reazioni avverse potevano essere prevedibili e conseguentemente evitabili. La presenza di un grande numero di ingredienti

all'interno di uno stesso prodotto commerciale non ha consentito, in generale, di attribuire ad un singolo componente la reazione avversa. Le informazioni ottenute sono comunque sufficienti a fare prestare maggiore attenzione all'uso di prodotti "naturali" a scopo dimagrante. È altamente consigliabile basare le scelte prescrittive e di uso su evidenze di sicurezza ed efficacia, considerando il rapporto beneficio/rischio. È quanto mai opportuno evitare l'impiego di prodotti con un gran numero di piante medicinali poiché l'effetto farmaco-tossicologico finale può essere imprevedibile. È auspicabile infine che, in un prossimo futuro, le avvertenze d'impiego vengano riportate sulla confezione del prodotto. Questo studio contribuisce a sottolineare quanto sia importante una corretta comunicazione tra personale sanitario e utilizzatori finali ed evidenzia la necessità di un miglioramento delle conoscenze relative alla qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti naturali usati a scopo dimagrante.

INFARTO DEL MIOCARDIO, EDEMA MACULARE E FRATTURE ASSOCIATE AI GLITAZONI: ANALISI DEL DATABASE DI SEGNALAZIONE SPONTANEA FDA_AERS

Piccinni Carlo (a), Motola Domenico (a), Biagi Chiara (a), Raschi Emanuel (a), Marra Anna (b), Marchesini Giulio (c), Poluzzi Elisabetta (a)

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

(b) Servizio Farmaceutico, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara

(c) Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. Il profilo di sicurezza dei glitazoni, rosiglitazone e pioglitazone, è attualmente sotto indagine da parte delle agenzie regolatorie internazionali, FDA ed EMA. Diversi studi successivi alla loro commercializzazione hanno fatto emergere possibili associazioni tra questi farmaci e reazioni avverse gravi. Nel giugno 2007 Nissen ha pubblicato una metanalisi che evidenziava un aumento di eventi cardiovascolari per il rosiglitazone, rischio confermato da studi successivi. Altri studi clinici suggeriscono possibili associazioni anche con danni oculari e ossei. Il presente studio ha l'obiettivo di delineare il profilo di sicurezza dei glitazoni per ciò che riguarda l'infarto miocardico, l'edema maculare e il rischio di fratture, mediante l'analisi delle segnalazioni spontanee presenti nel database FDA_AERS (*Adverse Event Reporting System*).

Metodi. Sono state raccolte tutte le segnalazioni spontanee di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) da farmaci antidiabetici presenti nel database FDA_AERS da gennaio 2005 a dicembre 2008. I dati sono stati sottoposti a procedure di *data cleaning* semiautomatiche, per eliminare i duplicati e i *record* multipli. L'associazione farmaco-reazione è stata analizzata mediante il metodo del caso/non-caso. I casi sono rappresentati dalle segnalazioni in cui i glitazoni sono associati alla specifica reazione, classificata secondo la terminologia MedDRA, mentre i non-casi sono costituiti dalle segnalazioni della stessa reazione associata a farmaci antidiabetici diversi dai glitazoni. L'associazione farmaco-razione è stata analizzata calcolando il *Reporting Odds Ratio* (ROR) che identifica una disproporzionalità tra il farmaco oggetto dell'analisi e gli altri farmaci antidiabetici. L'analisi è stata eseguita sia per classi di farmaci antidiabetici, sia per singolo principio attivo. Infine, allo scopo di valutare il possibile *publication bias* sull'incidenza di segnalazione l'analisi è stata effettuata anche per singolo trimestre.

Risultati. Sono state raccolte 77.669 segnalazioni di ADR da antidiabetici, corrispondenti a 301.950 coppie farmaco-reazione. Queste riguardavano principalmente biguanidi (26%), seguite da sulfaniluree (22%), exenatide (18%) e glitazoni (16%). I glitazoni hanno mostrato una disproporzionalità significativa per l'infarto miocardico (ROR 4,71 IC95% 4,40-5,05), per l'edema maculare (3,88; 2,79-5,39) e per le fratture (1,73; 1,53-1,96). Considerando i due glitazoni separatamente, il solo rosiglitazone è risultato associato all'infarto del miocardio (7,86; 7,34-8,34) e all'edema maculare (5,55; 3,94-7,79), mentre il pioglitazone al rischio di fratture (2,00; 1,70-2,35) in particolare al livello degli arti e del bacino. L'analisi del *trend* temporale per l'ROR dell'infarto miocardico evidenzia che già nel periodo gennaio-marzo

2005 il valore di ROR era statisticamente significativo (3,13; 2,38-4,10), per poi raggiungere un picco nel periodo ottobre-dicembre 2007 (8,71; 6,02-12,90).

Conclusioni. Lo studio ha confermato, tramite l'analisi delle segnalazioni spontanee, il rischio di infarto miocardico, di edema maculare e di fratture per il glitazoni rispetto agli altri farmaci antidiabetici. Inoltre, è stata evidenziata un'ampia differenza tra rosiglitazone e pioglitazone, il primo associato a infarto miocardico ed edema maculare, mentre il secondo al rischio di fratture. L'analisi del *trend* temporale mostra come l'impiego dei dati di segnalazioni spontanee può generare segnali di farmacovigilanza precoci, in quanto l'infarto miocardico presentava un segnale di disproporzionalità ben prima della pubblicazione della metanalisi di Nissen del 2007. I risultati del presente studio contribuiscono a delineare il profilo di rischio dei glitazoni e a sottolineare le differenze esistenti tra i due principi attivi; informazioni fondamentali per consentire alle agenzie regolatorie di rivalutare il rapporto rischio/beneficio di questi farmaci.

Poster

P PRESCRIZIONI DI ANTIBIOTICI: SI PUÒ MIGLIORARE? VALUTAZIONE DI UN'ESPERIENZA VENETA DI PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI

Amadei Sara (a), Pilati Paola (a), Trentin Luca (a), Piastra Michele (b), Rossi Elisa (b), Gangemi Michele (c), Spanevello Valter (d), Saugo Mario (e), Pedrini Antonella (f), Mezzalana Luigi (g), Andretta Margherita (g)

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

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

(c) *Azienda ULSS 20, Verona*

(d) *Azienda ULSS 6, Vicenza*

(e) *Servizio Epidemiologico, Azienda ULSS 4, Thiene, Vicenza*

(f) *Farmacia Ospedaliera, Azienda ULSS 15 Alta Padovana, Padova*

(g) *Dipartimento Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona*

Introduzione. Nel 2004, in applicazione dell'Accordo Regionale per la medicina convenzionata, è stato attivato nella Regione Veneto un programma di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in Pediatria di Libera Scelta (PLS) (Progetto Cure Primarie, DGR 621 del 12/03/2004). Il progetto definisce i Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) delle patologie di più frequente riscontro negli ambulatori pediatrici: faringotonsillite acuta, otite media acuta, polmonite, infezione delle vie urinarie, lattante febbrile senza segni di localizzazione. I PDT sono stati definiti attraverso il consenso partecipativo di gruppi di PLS e universitari, sulla base di un processo di *auditing* e revisione della letteratura. I PDT indirizzano verso una prescrizione di antibiotici più selettiva e la scelta di amoxicillina nelle patologie infettive acute non complicate. Obiettivo del presente lavoro è confrontare la situazione prescrittiva del Veneto nel periodo precedente l'implementazione dei PDT (2004-2005) con i primi 2 anni successivi (2007-2008), valutandola anche rispetto ad altre ASL italiane.

Metodi. Prescrizione di almeno una confezione di antibiotici (ATC=J01) negli assistiti <14 anni nel biennio 2004-2005 vs 2007-2008 nelle ASL del Veneto convenzionate con il CINECA vs le altre ASL del campione ARNO-CINECA.

Risultati. Confrontando il biennio precedente allo sviluppo dei PDT con i 2 anni successivi, si registra un moderato miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nelle ASL del Veneto: modesta diminuzione della prescrizione di antibiotici (-4,0%), tangibile aumento della prescrizione di amoxicillina semplice anche come prima scelta (+26,4%) soprattutto nelle ASL che hanno implementato azioni di sostegno e monitoraggio dei PDT, con contemporanea diminuzione delle altre classi di antibiotici, molto marcata per le cefalosporine. Su questo ultimo dato va sicuramente considerato l'effetto del *warning* nei confronti delle ADR del cefaclor nel corso del 2007. Nelle ASL del campione ARNO-CINECA invece aumenta la prescrizione di

antibiotici (+3,0%) e si riduce l'uso dell'amoxicillina semplice in prima linea (-9,4%) a totale vantaggio di amoxicillina/acido clavulanico.

Conclusioni. Il *trend* prescrittivo sembra avere risentito favorevolmente dell'implementazione dei PDT, con una maggiore appropriatezza d'uso degli antibiotici. Tuttavia gli effetti rimangono ancora ampiamente migliorabili, in particolare nella quantità delle prescrizioni che rimane ancora elevata. I dati suggeriscono in maniera evidente che la promozione dei PDT necessita di un'attenzione non formale e di un sostegno territorialmente diffuso, concreto, sistematico o continuato nel tempo per poter raggiungere risultati validi e duraturi.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI ADR NELLA ASL BAT

Ancona Domenica, Antifora Rosa Maria Paola
Area Gestione Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL BAT, Trani, Bari

Introduzione. L'analisi delle segnalazioni delle reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) si rivela utile nell'indagare sull'uso dei farmaci nella popolazione. L'utilizzo del farmaco diventa non soltanto tracciante della patologia trattata nel territorio, ma, pur nella consapevolezza di uno stato di *under-reporting*, diventa indicatore del profilo di sicurezza del farmaco stesso nelle reali condizioni della pratica clinica. Analizzare le segnalazioni verificatesi nel territorio della ASL BAT ha voluto rappresentare un modo per indagare sull'utilizzo del farmaco ed evidenziare eventuali criticità.

Metodi. Sono state analizzate le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci pervenute presso il Servizio di Farmacovigilanza e registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. L'analisi ha considerato le reazioni avverse insorte nell'intervallo temporale compreso tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2009. La popolazione dei soggetti coinvolti è stata indagata secondo variabili epidemiologiche (età e genere). Le reazioni avverse sono state classificate secondo il criterio di gravità, fonte del segnalatore, ATC del farmaco segnalato, apparato interessato dall'evento avverso.

Risultati. Il totale di segnalazioni pervenute presso il nostro Servizio nel 2009 è stato pari a 72, corrispondente ad un tasso di segnalazione di 18,41 per 100.000 abitanti, con una media di 6 segnalazioni al mese. In tre segnalazioni sono stati indicati come sospetti più di un farmaco. L'età media dei soggetti coinvolti è di 43,8 anni. In relazione alle diverse fasce di età, il numero maggiore di segnalazioni si attesta nella fascia che coinvolge pazienti di età compresa tra i 60 e i 69 anni. Le schede raccolte mostrano una incidenza di reazioni avverse più numerosa nel sesso femminile, con un rapporto M/F pari a 0,64. I farmaci che hanno determinato il maggior numero di segnalazioni sono quelli riferiti all'ATC J e specificatamente 17 segnalazioni riferite ad antimicrobici per uso sistemico e 15 a vaccini. Il 23,6% delle reazioni pervenute ha riguardato reazioni gravi, che nella maggior parte dei casi ha comportato l'ospedalizzazione del paziente o il prolungamento della degenza di un paziente già ospedalizzato. Nel nostro campione si è verificato un decesso per epatite fulminante dopo somministrazione di un coxib e un caso di reazione anafilattoide, che ha messo in pericolo di vita il paziente, in seguito a somministrazione di un antibatterico chinolonico. Entrambi i casi hanno mostrato una correlazione probabile con il farmaco somministrato (Algoritmo di Naranjo).

Discussione. La predominanza di reazioni avverse riferite a farmaci della categoria degli antimicrobici sistemici, analogamente a quanto si verifica a livello nazionale, impone una riflessione su di un loro uso talvolta ingiustificato. Categoria a maggior rischio di reazioni avverse si rivela la fascia di età avanzata (60-69 anni), dove la concomitante assunzioni di più farmaci per evidenti co-morbidità, aumenta esponenzialmente il rischio di insorgenza di reazioni avverse.

PRESCRIZIONE DI SOSTANZE AGENTI SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: CONFRONTO ASL BAT - REGIONE PUGLIA

Ancona Domenica, Antifora Rosa Maria Paola

Area Gestione Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL BAT, Trani, Bari

Obiettivo. Le evidenze disponibili supportano l'ipotesi che gli ACE-inibitori e i sartani siano ugualmente efficaci nel controllo a lungo termine della pressione arteriosa e nella protezione dal rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità. Rispetto ai sartani, gli ACE-inibitori sono associati a una maggiore frequenza di tosse secca e persistente. Un'analisi di farmacoutilizzazione ha voluto indagare sui consumi delle sostanze agenti sul sistema renina angiotensina ripartite nei sottogruppi ACE-inibitori e loro associazioni (ATC C09AA/C09BA) e sartani e loro associazioni (ATC C09CA/C09DA).

Fonte dei dati e Metodologia di analisi. L'analisi confronta dati di prescrizione farmaceutica territoriale riguardanti Italia, Regione Puglia e ASL BAT nell'anno 2009 vs 2008. I dati relativi alla dispensazione dei farmaci in regime SSN sono forniti dal *database* SFERA-IMS Health Ministero della Salute. Il consumo è stato espresso in DDD x 1.000 abitanti residenti/*die* e valorizzato in euro (Spesa Netta SSN).

Risultati. Nel 2009 l'Italia registra un maggiore consumo di C09AA/C09BA rispetto a C09CA/C09DA (117 vs 91 DDD x 1.000 abitanti residenti/*die*); la Puglia un maggiore consumo di C09CA/C09DA rispetto a C09AA/C09BA (104 vs 100 DDD x 1.000 abitanti residenti/*die*); la ASL BAT un maggiore consumo di C09AA/C09BA rispetto a C09CA/C09DA (91 vs 83 DDD x 1.000 abitanti residenti/*die*). Nel confronto 2009 vs 2008, se il consumo degli ACE-inibitori e loro associazioni mostra limitati scostamenti nelle tre realtà geografiche considerate (Italia +1%; Puglia -1%; ASL BAT +2%), quello dei sartani e loro associazioni mostra, invece, un importante *trend* in crescita (Italia +17%; Puglia +12%; ASL BAT +12%). Il comportamento prescrittivo registrato nella ASL BAT riguardo il gruppo terapeutico C09 si allinea maggiormente al dato nazionale.

Discussione. La scelta terapeutica, nell'ambito della rimborsabilità del SSN, non può prescindere da valutazioni farmacoeconomiche. La prescrizione dei sartani come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione essenziale non risulta congrua rispetto alle informazioni che emergono dalla letteratura, anche in relazione del fatto che la maggior frequenza di tosse secca persistente per gli ACE-inibitori mediamente non dovrebbe superare il 5-20% del totale di pazienti trattati. Sarà valutato nel corso del 2010 il risparmio derivante dalla perdita del brevetto del losartan e sue associazioni.

OSPEDALIZZAZIONE DOMICILIARE ONCOLOGICA NELLA PROVINCIA DI ISERNIA: MONITORAGGIO DEI PAZIENTI E ANALISI DELL'ATTIVITÀ DAL 2003 AL 2009

Antonelli Vanna (a), Tolone Vincenzo (b)

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

(b) *Distretto Sanitario di Base Isernia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Isernia, Isernia*

Introduzione. La diffusione di forme di assistenza domiciliare, che rientra tra le iniziative finalizzate al miglioramento della qualità di vita del paziente, favorendo il concorso delle famiglie e della rete sociale, rappresenta uno degli interventi prioritari per contrastare le principali patologie e in particolare i tumori. Il Molise nel 2001, facendo seguito a quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale 98-2000, ha approvato le linee direttive per la realizzazione dell'Ospedale Domiciliare Oncologico (ODO) con Delibera di Giunta Regionale n. 1062 del 30 ottobre 2001. L'obiettivo posto era di ottimizzare il livello di assistenza ai pazienti affetti da neoplasia, garantendo loro l'effettuazione a domicilio di interventi multidisciplinari ad elevato contenuto sanitario e l'intervento assistenziale per l'intero arco delle 24 ore.

Metodi. L'oggetto della ricerca è sia l'attività dell'ODO, coordinata dall'Unità di Valutazione Integrale Oncologica Multidisciplinare (UVOM), con sede presso il Distretto Sanitario di Isernia e presieduta dal direttore della locale Unità Operativa Oncologia, che le principali caratteristiche dei pazienti assistiti a domicilio, dal gennaio 2003 in cui è diventata operativa (Provvedimento Direttore Generale n. 2 del 7/01/2003) al 31 dicembre 2009. L'area di studio è la provincia di Isernia, che ha una popolazione di 88.789 abitanti residenti in 52 comuni, una densità abitativa pari a 58,61 per km² e in cui sono presenti tre Distretti Sanitari e tre Stabilimenti Ospedalieri (Isernia, Venafro, Agnone).

Risultati. Sono stati ospedalizzati nell'arco dei sette anni 494 pazienti (552 domande), 213 donne e 281 uomini, con un'età media di 67 anni (min=5 max=92), sono stati effettuati 528 ricoveri, in media 75 l'anno (*range* 62-91) per un totale di 14.116 giornate di degenza. Da un'ulteriore analisi risulta che la spesa complessiva è stata di € 1.058.872,53, escludendo la farmaceutica e la protesica, mentre quella media annuale è pari a € 151.268,42 per una spesa in media di € 2.016,57 per ricovero e di € 86,66 per una singola giornata di ospedalizzazione domiciliare. Dall'anno 2003 al 2009 sono state effettuate 41.147 prestazioni sanitarie: infermieristiche (33.602), accessi domiciliari medici specialisti (4.017), varie (assistente sociale, caposala, amministrativo) (2.830), fisioterapiche (399), accessi domiciliari medici di medicina generale (308), accessi psicologi (41). Successivamente è stata valutata la qualità del servizio svolto tramite la rilevazione di alcuni indicatori di attività, *performance*, quali il numero dei pazienti presi in carico rispetto alle domande pervenute (89%), la percentuale dei ricoverati che ha assunto stupefacenti (52%), in media 15 pezzi per assistito per un totale di 3.915, la percentuale dei

decessi a domicilio rispetto a quelli verificatisi in altre strutture ospedaliere che è risultata dell'84% (413), si sottolinea che quest'ultimo valore è significativamente più alto del dato nazionale pari a 78%. Tali risultati pongono la ASReM, grazie in particolare all'Unità Operativa Oncologia e al Distretto Sanitario di Isernia, tra le Aziende Sanitarie che utilizzano in maniera più congrua ed efficace questo istituto.

Conclusioni. L'Ospedalizzazione Domiciliare Oncologica consiste in una proiezione dell'ospedale nella casa del malato, risponde sia agli obiettivi di efficacia e continuità di cure ai malati oncologici, che ai requisiti di razionalizzazione della spesa sanitaria, oltremodo importante in un momento di massima attenzione ai costi dei servizi erogati e ai vincoli dei Piani di rientro regionali; infatti, come confermato dal presente studio, i ricoveri a domicilio hanno un costo per il Servizio Sanitario Nazionale di gran lunga inferiore rispetto alle degenze in strutture ospedaliere. Il bilancio del servizio svolto nei sette anni è senza alcun dubbio molto positivo e sprona l'Azienda a continuare in questa direzione, al fine di migliorare ulteriormente l'attività erogata e poter assicurare al malato oncologico tutte le cure e il sostegno necessari nella fase più critica della malattia.

MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA NELL'AZIENDA SANITARIA REGIONALE DEL MOLISE AMBITO DI ISERNIA

Antonelli Vanna (a), Tolone Vincenzo (b)

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

(b) *Distretto Sanitario di Base Isernia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ambito Isernia, Isernia*

Introduzione. L'analisi delle prescrizioni farmacologiche rappresenta uno strumento fondamentale sia per valutare l'appropriatezza prescrittiva, che per verificare il raggiungimento da parte dell'Azienda Sanitaria Regionale del Molise degli obiettivi di razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata, indicati nelle direttive e in particolare nei Provvedimenti adottati nel 2007 dalla Regione Molise su alcune categorie terapeutiche.

Metodi. Lo studio è stato condotto esaminando la spesa convenzionata e la prescrizione dei farmaci in regime SSN, riferiti all'Ambito di Isernia, che ha una popolazione di 75.970 persone residenti in 40 comuni, due Distretti Sanitari e due Stabilimenti Ospedalieri (Isernia e Venafro).

Risultati. Nell'anno 2009 si registra una spesa complessiva netta a carico del SSN di € 15.790.985,05 con una riduzione rispetto al 2008 pari a -1,92%, in linea con l'andamento regionale (-0,90%). Si evidenzia, inoltre, un sostanziale aumento della compartecipazione del cittadino del 20,31%. Nello stesso periodo sono state prescritte 840.426 ricette, che dimostrano un *trend* in costante crescita del numero (4,38%) e contestualmente una diminuzione del costo medio ricetta (-3,05%). I farmaci che incidono maggiormente sulla spesa lorda sono i cardiovascolari (€ 6.276.553,11), il cui consumo continua ad aumentare, infatti rispetto all'anno precedente, la spesa è aumentata del 3,18% e la percentuale delle confezioni dispensate del 2,73%, seguiti dalla categoria terapeutica A (gastrointestinali e metabolismo), con € 2.262.634,67 (6,63%) e 260.292 pezzi (10,42%). La categoria ATC J (antimicrobici generali uso sistemico) è al terzo posto con una spesa di € 1.968.080,52, che risulta ridotta (-2,36%), mentre il numero di pezzi (195.694) è rimasto quasi invariato (0,34%). A seguire, si rileva la spesa di € 1.820.059,99 per i farmaci ATC N (sistema nervoso), che pur essendo sempre significativa, si mantiene stabile (0,86%), le confezioni dispensate (111.633) invece aumentano del 3,04%. Dall'analisi delle sottocategorie terapeutiche, risulta che il principio attivo che determina la spesa lorda maggiore, pari a € 525.065,04, -5,54% (2009 vs 2008) è il lansoprazolo (incidenza=56% - costo DDD=0,63), seguito dall'atorvastatina (incidenza 27% - costo DDD=0,88) con € 501.229,70, 11,35% (2009 vs 2008). La spesa complessiva per gli stupefacenti, 418 ricette e 946 pezzi, è di € 21.666,02 che incide per lo 0,12% sul totale. Esaminando la spesa farmaceutica lorda (€ 18.230.277,25) per sesso, si riscontra che lo scostamento è stato maggiore nei maschi (+2,32%) rispetto alla popolazione femminile (+0,10%). Da un ulteriore confronto, risulta che i sottogruppi terapeutici a maggiore spesa sono gli stessi in entrambi i sessi nelle fasce di età 45-64 (antagonisti dell'angiotensina II non associati), 65-74 (inibitori della hgm coa

reduttasi), >75 (inibitori della pompa acida), mentre variano nelle altre classi di età in relazione al sesso, come di seguito descritti:

- uomini: fattori della coagulazione (<15, 15-24, 55-64), antiepilettici (25-34), antagonisti dell'angiotensina II non associati (35-44).
- donne: cefalosporine di terza generazione (<15, 15-24), inibitori selettivi della serotonina (25-34), gonadotropine (35-44), inibitori della hgm coa reduttasi (55-64).

Conclusioni. I dati preliminari che emergono dalla ricerca svolta confermano la necessità di sviluppare nel territorio la Farmacoepidemiologia. I risultati degli studi condotti nell'ambito di tale disciplina possono essere utilizzati dagli organi decisionali, non solo per migliorare l'appropriatezza prescrittiva, rimuovendo eventuali comportamenti anomali, ma anche per promuovere l'adozione di strategie sanitarie nel campo della prevenzione efficaci, in relazione ai reali bisogni sanitari della popolazione, che sono inevitabilmente legati ai mutati livelli di morbilità, e alla rivoluzione epidemica in corso, caratterizzata dall'aumento progressivo delle malattie endocrino-metaboliche, immuno-mediate, neuro-degenerative e neoplastiche.

P **POPOLAZIONE A RISCHIO DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA: DOCUMENTARLA ATTRAVERSO I DATABASE AMMINISTRATIVI**

Basadonna Olivia (a), Stocco Andrea (b), Bano Francesca (b), Nordio Maurizio (c), Pedrini Antonella (a)

(a) *Unità Operativa Autonoma Farmaceutica Territoriale Azienda ULSS 15 Alta Padovana, Cittadella, Padova*

(b) *Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Azienda ULSS 16, Padova*

(c) *Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale P. Cosma, Camposampiero, Padova*

Introduzione. Con questo studio abbiamo voluto isolare una coorte di pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (IRC) evidenziandone le caratteristiche, documentando le patologie concomitanti, le terapie farmacologiche e la loro evoluzione nel tempo, con lo scopo di seguire tali pazienti nel tempo per tentare di rallentare la progressione della malattia.

Metodi. Utilizzando alcuni *database* amministrativi come l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), l'anagrafe delle Aziende ULSS relativa alla popolazione assistita, la banca dati ARNO-CINECA delle prescrizioni farmaceutiche e l'archivio regionale dei pazienti dializzati e trapiantati, sono stati evidenziati, nel quadriennio 2005-2008, tra gli assistiti appartenenti alle Aziende ULSS 15 e 16 del Veneto (642.104 assistiti totali), i pazienti affetti da IRC non ancora in trattamento dialitico o sottoposti a trapianto. I pazienti affetti da IRC sono stati poi divisi in due sottogruppi a seconda della presenza o meno di patologia diabetica concomitante.

Risultati. I pazienti con IRC rappresentano circa lo 0,5% della popolazione totale e nel 26% dei casi hanno patologia diabetica concomitante. Presentano una mortalità a 4 anni vicina al 40%: questo dato non è molto influenzato dalla presenza o meno di patologia diabetica. Sono principalmente maschi (59%); la percentuale di femmine aumenta specialmente nella fascia d'età dei grandi anziani. Relativamente alla terapia antiipertensiva circa il 40% dei pazienti utilizza un ACE-inibitore (da solo o in associazione), il 25% un Calcio Antagonista, il 26% un sartano (da solo o in associazione). Nei diabetici aumentano le terapie di associazione con diuretico. L'analisi dei trattati per semestre non evidenzia particolari cambiamenti della tipologia di farmaco utilizzato nella terapia antiipertensiva né nei pazienti diabetici né in quelli non diabetici.

Conclusioni. Lo scopo dello studio era quello di evidenziare una popolazione a rischio di peggioramento della malattia renale cronica (quindi di passare al trattamento dialitico o di subire un trapianto) per poterla seguire nel tempo al fine di tentare di rallentare la progressione della malattia. Si è potuto notare invece che questa popolazione ha una mortalità vicina a quella dei pazienti dializzati o trapiantati, nonostante la terapia farmacologica effettuata sia quella prevista dalle linee guida internazionali. Bisogna pertanto mettere a punto una strategia per "catturare" i pazienti a rischio prima della formulazione della diagnosi di IRC, ad esempio attraverso l'utilizzo del *database* degli esami di laboratorio.

P VALVULOPATIE CARDIACHE INDOTTE DALLA CABERGOLINA: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLE MISURE ADOTTATE DALLE AUTORITÀ REGOLATORIE

Bertini Malgarini Renato, Cupani Cinzia, Ferrazin Fernanda, Pimpinella Giuseppe
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. La cabergolina è un farmaco dopamino-agonista derivato degli alcaloidi dell'ergot utilizzato nella terapia della malattia di Parkinson e nell'iperprolattinemia. È noto che gli esponenti di tale classe provvisti di azione agonista sui recettori 5-HT_{2b} possono indurre valvulopatia cardiaca, in quanto causano stimolazione mitogenica delle cellule valvolari normalmente quiescenti. Studi clinici hanno dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di valvulopatia cardiaca nei pazienti trattati con cabergolina per la terapia della malattia di Parkinson. A seguito di ciò, nel gennaio 2007 il *Pharmacovigilance Working Party* ha ristretto l'uso della cabergolina al trattamento di seconda linea della malattia di Parkinson e ha introdotto una serie di precauzioni e di accertamenti diagnostici (ecocardiogramma) prima e durante il trattamento. Successivamente, è stata iniziata a livello comunitario una procedura di rivalutazione completa del rapporto rischio/beneficio degli agonisti dopaminergici, nella quale l'Italia ha svolto la funzione di relatore per la cabergolina.

Metodi. Sono stati valutati i dati di segnalazione spontanea, da letteratura e derivanti da studi clinici, forniti da tutte le aziende titolari di medicinali contenenti cabergolina commercializzate nell'Unione Europea. Tali dati erano organizzati nel formato comunitario utilizzato per i Rapporti Periodici di Farmacovigilanza e sono stati analizzati con i criteri descritti nel volume 9 della Raccolta EudraLex che riporta le linee guida per la farmacovigilanza.

Risultati. La valutazione ha messo in luce un legame con dosi di cabergolina superiori a 3 mg/die e ad una durata del trattamento superiore ad un anno. Pertanto, il dosaggio massimo quotidiano autorizzato è stato ridotto ed oggi non può eccedere i 3 mg/die. Per di più, è stato imposto l'obbligo di condurre uno studio di coorte non-interventistico post-marketing, con lo scopo di verificare l'aderenza alle nuove condizioni di prescrizione e l'efficacia di tali misure. Inoltre, sono stati analizzati i dati di segnalazione spontanea riportati fino alla metà del 2009 e, quindi, successivamente alle modifiche introdotte. Tale analisi ha messo in luce un iniziale aumento del tasso di segnalazione di casi di valvulopatia subito dopo le modifiche, seguito poi da una drastica e graduale diminuzione.

Conclusioni. L'iniziale aumento del tasso di segnalazione è probabilmente da ascrivere ad un maggiore ricorso agli esami ecocardiografici che ha messo in luce casi di valvulopatia che non erano stati diagnosticati precedentemente. La diminuzione del dosaggio e l'esclusione dei pazienti con fattori predisponenti potrebbero spiegare la diminuzione del tasso di segnalazione osservata successivamente. Ovviamente, soltanto i dati definitivi derivanti dagli studi potranno chiarire l'efficacia delle misure adottate.

P PREVALENZA E MODALITÀ DI IMPIEGO DEI TRIPTANI NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Biagi Chiara (a), Poluzzi Elisabetta (a), Motola Domenico (a), Roberto Giuseppe (a), Puccini Aurora (b), Vaccheri Alberto (a), D'Alessandro Roberto (c), Montanaro Nicola (a)

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

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

(c) Dipartimento di Neurologia, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. L'emicrania è un disordine neurologico episodico che affligge il 15% circa della popolazione generale e risulta essere 2,2 volte più frequente nelle femmine rispetto ai maschi. Sebbene l'efficacia dei triptani sia stata stabilita attraverso studi clinici controllati e randomizzati, le conoscenze sulle loro modalità di utilizzo nella reale pratica clinica sono limitate. L'obiettivo della ricerca è stato quello di valutare l'incidenza, la prevalenza e le modalità di impiego dei triptani nella popolazione dell'Emilia-Romagna. Inoltre, poiché in letteratura sono disponibili studi che dimostrano come coloro che soffrono di emicrania vadano incontro con maggiore probabilità ad eventi cardiovascolari (ictus, infarto del miocardio ecc.), sono state considerate le prescrizioni concomitanti di farmaci cardiovascolari che potevano rappresentare una controindicazione all'uso dei triptani.

Metodi. Sono stati selezionati tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di triptani (N02CC) nel periodo gennaio-dicembre 2007 e ne sono state osservate le prescrizioni dei 12 mesi successivi. In base al numero di unità posologiche consumate nel periodo di osservazione i pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie di frequenza d'uso: utilizzatori occasionali (2-12 unità posologiche/anno), utilizzatori normali (13-30 unità posologiche/anno) e forti utilizzatori (>30 unità posologiche/anno). Sono stati inoltre identificati coloro che avevano assunto >120 e >170 unità posologiche/anno, denominati *abusers*. Per gli stessi soggetti sono state analizzate anche le co-prescrizioni di farmaci cardiovascolari, individuando 2 differenti livelli di rischio: elevato (codici ATC: C01A, C01B, C01C e C01D) e possibile, per tutti gli altri farmaci cardiovascolari.

Risultati. Nel corso del 2007, 16811 soggetti hanno ricevuto la prima prescrizione di triptani (0,4% della popolazione residente in Emilia-Romagna), corrispondenti al 47,5% di tutti gli utilizzatori di triptani della Regione: il 74,9% erano femmine e il 25,1% maschi, con un picco di età a 41 anni per le femmine e a 37 per i maschi). Il 9,9% dei soggetti (1.179) aveva oltre 65 anni, mentre il 2,6% (444/16.811) era <18 anni. Il 55% dei soggetti (9.239) ha ricevuto una sola prescrizione. Il 73,7% (12.387) è risultato essere un utilizzatore occasionale, il 14,1% (2.372) un utilizzatore normale e il 12,2% della coorte (2.051) rientrava nella categoria dei forti utilizzatori. Tra questi, 165 pazienti (1% del totale) hanno assunto oltre 120 unità posologiche nei 12 mesi in cui sono stati seguiti, mentre 65 soggetti (0,4% del totale) hanno assunto oltre 170 unità posologiche. Il rizatriptan è risultato essere il triptano più prescritto (29% dei pazienti), seguito da almotriptan (22%), sumatriptan (19%) e frovatriptan (18%). Per le formulazioni orali di triptani disponibili sul mercato in due differenti dosaggi, coloro che hanno iniziato con la più bassa dose disponibile per via orale hanno interrotto con maggiore probabilità la terapia dopo la prima prescrizione rispetto ai trattati con alte dosi ($p \leq 0,05$), soprattutto se in trattamento con sumatriptan

50 mg (51,93%) rispetto a sumatriptan 100 mg (36,4%; χ^2 48,505; $p < 0,0001$). Il 12% (2009) dei soggetti ha ricevuto prescrizioni concomitanti di farmaci cardiovascolari; in particolare, lo 0,6% (100) ha ricevuto co-prescrizioni che suggeriscono la presenza di un elevato rischio cardiovascolare, la maggior parte delle quali riconducibili alla classe dei nitrati (67/100). Le co-prescrizioni di farmaci cardiovascolari sono aumentate con l'aumentare dell'età dei pazienti, raggiungendo il 36,6% (431/1.179) nei >65 anni, il 5% circa dei quali ha ricevuto prescrizioni concomitanti di farmaci cardiovascolari che suggeriscono la presenza di un rischio elevato.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che la maggior parte dei pazienti interrompe la terapia dopo la prima prescrizione mentre solo una minoranza di essi assume quantità elevate di triptani. Molti pazienti sono trattati con triptani in maniera inappropriata: una ampia percentuale di essi, infatti, assume contemporaneamente farmaci cardiovascolari, nonostante l'aumentato rischio di incorrere in un evento cardiovascolare, mentre il 12,5% di essi appartiene a gruppi di età (<18 e >65 anni) per i quali l'impiego dei triptani non è raccomandato, come riportato nelle schede tecniche dei prodotti di riferimento.

P **PROFILO PRESCRITTIVO E ANALISI CLINICA DELLE POTENZIALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DI CLOPIDOGREL ALL'INTERNO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SANT'ANNA DI FERRARA**

Bianchi Stefano, Casellato Chiara, Quarta Brunella, Scanavacca Paola
Servizio di Farmacia, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Introduzione. Il citocromo P450 2C19 è un importante enzima coinvolto nella bioattivazione di clopidogrel e numerosi studi hanno messo in evidenza come alterazioni nell'attività di tale citocromo influenzino l'efficacia antiaggregante del farmaco. Il presente lavoro, svolto nell'ambito dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, è uno studio osservazionale retrospettivo di tipo caso-controllo che si pone come obiettivo di verificare la rilevanza clinica della possibile interazione di clopidogrel con farmaci inibitori del CYP2C19.

Metodi. L'analisi è relativa alle prescrizioni di clopidogrel nel periodo compreso tra 01-01 e 31-12 2008. Sono stati inclusi nello studio i pazienti che hanno ritirato clopidogrel al Servizio di Erogazione Diretta farmaci con una prescrizione di durata superiore ad un mese di terapia e con aderenza superiore al 20%. Costituiscono il gruppo dei casi i pazienti che, in corso di terapia con clopidogrel, hanno presentato un rievanto per patologie cardiovascolari o cerebrovascolari. In seguito è stata valutata la possibile variazione dell'incidenza di esposizione a farmaci inibitori del CYP2C19 nel gruppo dei casi rispetto a quello dei controlli, comprendente pazienti che non hanno avuto un rievanto nel 2008.

Risultati. La popolazione in studio è costituita da 781 pazienti, dei quali il 20,1% (n. 157) ha avuto un rievanto. L'età media è di 70 anni. Il 70% dei pazienti in studio ha assunto farmaci inibitori del CYP2C19 e il confronto tra casi e controlli ha permesso di rilevare un aumento del rischio di rievanti nei pazienti esposti dell'1,6% rispetto ai non esposti (20,58% vs 18,97%; OR 1,1; IC 0,75- 1,63; $p>0,05$). Tra gli inibitori di pompa protonica è emersa una notevole prevalenza d'uso del lansoprazolo, il quale viene assunto dal 77% dei pazienti che presentano una terapia con IPP. L'esposizione a lansoprazolo ha determinato un aumento del rischio del 4,8% (rischio negli esposti del 23,81% vs 18,97% nei non esposti; $p>0,05$). La popolazione maschile (67% dei pazienti in studio) presenta una maggior incidenza di rievanti rispetto a quella femminile (OR 1,54; IC 95% 1,04-2,28; $p<0,03$). L'attività degli inibitori del CYP2C19 non influenza l'incidenza di rievanti nella popolazione maschile, mentre determina un aumento del rischio del 5,85% in quella femminile (17,28% esposte vs 11,43% non esposte).

Conclusioni. Nonostante i dati ottenuti abbiano evidenziato un aumento del rischio di eventi secondari di natura cardiovascolare o cerebrale in caso di esposizione a farmaci inibitori del CYP2C19, non è stato possibile escludere che le differenze tra casi e controlli siano legate al caso. Le differenze di genere rilevate potrebbero essere spiegate sulla base dei polimorfismi genetici del CYP2C19, con una più elevata frequenza di *poor metabolizer* nella popolazione maschile rispetto a quella femminile.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E PROFILO DI TOLLERABILITÀ DELL'IVABRADINA NEI PAZIENTI CON ANGINA STABILE: RISULTATI DEL REGISTRO ITALIANO DEI FARMACI CARDIOVASCOLARI

Bianchini Francesca (a), Fedozzi Elisabetta (b), Covezzoli Anna (b), Fabbri Gianna (a), Priami Paola (a), Del Taglia Beatrice (a), De Rosa Marisa (b), Bosio Alejandra (b), Mozzi Valentina (b), Valenti Gianpaolo (b), Maggioni Aldo Pietro (a), Tomino Carlo (c)

(a) *Centro Studi ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze*

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

(c) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. L'angina stabile è la manifestazione più comune della cardiopatia ischemica. Le linee guida suggeriscono che la terapia medica con betabloccanti, da soli o in associazione, rappresenta il trattamento più indicato per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, dagli studi osservazionali emerge che circa il 25% dei pazienti non riceve tale trattamento a causa di problemi di tollerabilità. Per tali pazienti è indicata la terapia con un farmaco bradicardizzante, l'Ivabradina, la cui prescrizione in Italia era soggetta a monitoraggio fino ad ottobre 2009 tramite un registro *web-based* che permetteva di verificarne l'appropriatezza prescrittiva, l'efficacia, il profilo di sicurezza oltre che di descrivere le controindicazioni al trattamento betabloccante. Scopo della seguente analisi è descrivere le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti con angina stabile, arruolati nel registro italiano di monitoraggio dell'Ivabradina e di valutare il profilo di sicurezza di tale farmaco.

Metodi. Sono stati analizzati i dati relativi a 14.256 pazienti arruolati nel registro da febbraio 2008 a ottobre 2009 da 1.441 centri ospedalieri e centri convenzionati o territoriali

Risultati. I pazienti del registro sono prevalentemente di sesso maschile (62,5%), con una età media di 67 anni. Ipertensione, diabete e ipercolesterolemia sono presenti rispettivamente nel 83%, 33% e 65% dei casi. Circa la metà dei soggetti aveva nella storia clinica un pregresso IMA e la stessa quota di pazienti era stata sottoposta a rivascularizzazione mediante angioplastica. Nel 43% dei pazienti la storia di angina risaliva a meno di un anno. La mancata assunzione di betabloccanti era imputabile nel 57% dei pazienti ad intolleranza mentre nel restante 43% a controindicazioni. La principale controindicazione all'assunzione di betabloccanti era l'asma bronchiale (54%), seguita da vasculopatia periferica (28%) e da bradicardia/BAV (7,6%). L'astenia rappresenta il 46,8% delle intolleranze, seguita dal peggioramento della BPCO (19,2%) e dalla disfunzione erettile (9,6%). All'ingresso nel registro l'83% dei pazienti era trattato con antiaggreganti, il 77% con ACE-inibitori, il 75% con statine, il 42% con nitrati e il 27% con calcio-antagonisti. Nel corso del *follow-up* si è verificata una cospicua riduzione dei calcio antagonisti sia non diidropiridinici (-67%) che diidropiridinici (-22%) oltre che di nitrati (-16%). Ad un mese dall'inizio del trattamento con Ivabradina è stata rilevata un'importante riduzione della FC (69 vs 83 bpm) e un miglioramento dello stato anginoso, documentato sia da un minor numero di episodi anginosi (1,01 vs 5,06) che da un conseguente minor consumo di trinitrina (0,87 vs 4,50). Solamente l'1,4% dei pazienti ha sospeso il trattamento

con Ivabradina; mentre si sono verificati 58 casi di reazioni avverse (0,4%), di questi solo 9 (0,07%) sono state definite gravi.

Conclusioni. Il registro di monitoraggio dell'Ivabradina si è dimostrato uno strumento efficiente per la raccolta di informazioni di epidemiologia clinica e per valutare l'appropriatezza prescrittiva in una popolazione di pazienti che rappresenta la realtà clinica di un intero Paese. Da questi dati emerge che la prescrizione di Ivabradina nei pazienti con angina stabile che non possono essere trattati con betabloccanti ha una soddisfacente *effectiveness*, un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza del trattamento.

P FATTORI DI PRESCRIZIONE DELLE STATINE NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2: DATI DELLO STUDIO DYDA (*LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN DIABETES*)

Bianchini Francesca, Fabbri Gianna, Baldini Ester, Lucci Donata, Maggioni Aldo Pietro
Centro Studi ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze

Introduzione. Il diabete mellito è una malattia ad elevato impatto sociale ed economico sia perché colpisce un numero crescente di persone sia perché si associa a complicanze croniche che possono essere talvolta invalidanti. Nella classificazione dell'ATP III il diabete mellito è considerato un equivalente di coronaropatia e come tale implica che questi pazienti siano trattati con statine indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. La maggior parte degli studi condotti sul beneficio delle statine in pazienti diabetici e senza pregresse malattie cardiovascolari sono stati eseguiti, però, in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Scopo di questa analisi è stato quello di verificare in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e senza evidenza di malattie cardiache la percentuale di pazienti trattati con statine e le principali caratteristiche associate alla prescrizione di questi farmaci.

Metodi. Sono stati valutati i dati di 960 pazienti con diabete di tipo 2 senza evidenti segni di cardiopatia arruolati nello studio *Left Ventricular DYsfunction in DiAbetes* (DYDA) tra luglio 2006 e marzo 2008 in 37 centri diabetologici italiani. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: (A) pazienti in trattamento con statine, (B) pazienti non in trattamento di statine. Nei due gruppi sono state analizzate le caratteristiche clinico-epidemiologiche, i fattori di rischio e la terapia farmacologica prescritta.

Risultati. I pazienti diabetici in trattamento con statine costituivano il 38% della popolazione dello studio. Le caratteristiche clinico-epidemiologiche osservate nei due gruppi non presentavano differenze statisticamente significative. I pazienti diabetici di sesso femminile erano più rappresentati nei pazienti in trattamento con statine (45,3% vs 33,7%, $p=0,0003$). I pazienti del gruppo A erano in trattamento con ASA nel 39,6% dei casi o con ASA in associazione con altri antiaggreganti nel 45,6% dei casi rispetto al 19,1% e 21,8% di quelli del gruppo B ($p<0,0001$); gli ACE-inibitori erano somministrati nel 38,5% del gruppo A e nel 27,2% del gruppo B ($p=0,0003$) e gli n-3 PUFA nel 6,6% del gruppo A e 1,8% del gruppo B ($p<0,0001$). Nei due gruppi non si osservavano invece differenze statisticamente significative nella prescrizione di sartani e di antidiabetici come sulfaniluree, metformina, glitazoni e insulina. Prendendo in esame i principali fattori di rischio, dall'analisi emerge che il 72,2% dei pazienti del gruppo A presentava ipertensione arteriosa e il 13,5% vasculopatia contro rispettivamente al 59,1% e 5,2% dei pazienti del gruppo B ($p<0,0001$), mentre per altri fattori di rischio cardiovascolare come fumo, dieta ed esercizio fisico non si sono apprezzate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti. Infine dai dati ematochimici è emerso che, come atteso, i pazienti del gruppo trattato con statine presentavano livelli di colesterolo LDL più basso rispetto al gruppo dei pazienti non trattati (108 mg/dl vs 119 mg/dl, $p<0,0001$).

Conclusioni. Questi dati evidenziano che la prescrizione di statine da parte dei centri diabetologici Italiani è influenzata principalmente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare in particolare da ipertensione o dalla presenza di patologie vascolari concomitanti.

MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI FARMACI ONCO-EMATOLOGICI ATTRAVERSO I DIVERSI SISTEMI INFORMATICI: ESPERIENZA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA

Blandini Vittoria (a), Bucaneve Giampaolo (a), Ruffini Fabrizio (b), Moroni Rolando (c), Pioppo Emanuela (b), Del Favero Albano (a)

(a) *Centro Regionale Promozione dell'Efficacia ed Appropriatezza in Ambito Clinico, CeRPEA, Perugia*

(b) *Ufficio Controllo di Gestione, Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera, Perugia*

(c) *Laboratorio Antiblastici, Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera, Perugia*

Introduzione. La spesa farmaceutica ospedaliera è rappresentata dalla Spesa Interna (SI) per i degenti e dalla spesa esterna per i non degenti (FileF) in compensazione con le ASL del territorio. Negli ultimi anni nell'Azienda Ospedaliera di Perugia si è assistito ad un apparente progressivo calo della SI a favore di quella esterna, tanto da essere, quest'ultima, nel 2009, addirittura superiore. I farmaci oncologici sono i responsabili principali di questo *shift* essenzialmente determinato da uno spostamento dei flussi di fatturazione dal regime di ricovero verso un regime di assistenza ambulatoriale. La valutazione parcellizzata della spesa (Azienda Ospedaliera vs Aziende territoriali) può dare immagini falsate dei consumi nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale (SSR), in assenza di strumenti di gestione e valutazione dei dati centralizzati a livello regionale.

Metodi. Allo scopo di valutare la tipologia e l'andamento d'uso dei farmaci antiblastici nell'Azienda Ospedaliera di Perugia si è provveduto alla valutazione sistematica dei consumi nell'anno 2008-2009 attraverso l'analisi dei dati forniti dal sistema informatico regionale (SAP - *Systeme, Anwendungen, Produkte*) ed integrato con il relativo FileF. Lo scostamento percentuale tra un anno e l'altro è stato calcolato fornendo il $\Delta\%$. In mancanza di dati informatizzati, è tuttora in corso, l'analisi e la verifica dei protocolli d'uso degli stessi antiblastici nei reparti di Oncologia Medica ed Ematologia, attraverso la valutazione di registrazioni cartacee, in particolare per quantificare l'uso *off-label*.

Risultati. La spesa farmaceutica generale anche nell'anno 2009 è risultata in crescita (€ 36.329.692,67 nel 2009 vs € 33.984.692 nel 2008); ma per la prima volta, nel 2009, la spesa esterna (€ 19.464.326) ha sopravanzato la spesa interna (€ 16.861.736). Gli antiblastici (L01) hanno rappresentato, la classe di farmaci più costosa (€ 12.467.215, 34,3%), seguita con il 28,2% della spesa totale degli antinfettivi sistemici. Tra gli antiblastici, i più utilizzati sono stati gli anticorpi monoclonali-L01XC (€ 5.755.284, 89 e $\Delta\%$ 9,3): trastuzumab (€ 2.447.423, $\Delta\%$ 11,9), rituxumab (€ 2.370.851, $\Delta\%$ 1,3), bevacizumab (€ 499.903, $\Delta\%$ 61,1) e cetuximab (€ 428.705, $\Delta\%$ 27,6). A seguire la classe degli Inibitori della proteina-chinasi-L01XE (€ 2.337.581, $\Delta\%$ 6,9): imatinib € 1.025.927, $\Delta\%$ 10,8), erlotinib (€ 554.173, $\Delta\%$ 2,5) e sunitinib (€ 283.331, $\Delta\%$ 30,2). Nel 2009, il reparto di Oncologia Medica ha prescritto antineoplastici per un totale di € 6.653.998, di questi l'83% è stato rappresentato da 3 molecole: trastuzumab (€ 2.170.922), pemetrexed (€ 704.748) ed erlotinib (€ 529.971). Inoltre, il 95% dei consumi è avvenuto in regime di *day hospital*, che è andato a gravare sulla

spesa farmaceutica territoriale come *FileF-extra-globalbudget*. Nel reparto di Ematologia e Trapianti di Midollo Osseo invece, circa il 60% dei consumi di antitumorali (€ 2.595.304 ha gravato sulla spesa interna (Trapianti di Midollo Osseo/Leucosi Acute), mentre i restanti (€ 2.153.263) sono stati prescritti in regime di FileF. In quest'ultimo reparto, il 73% totale della spesa era rappresentato da rituximab € 2.027.484, imatinib € 772.067, clofarabina € 405.737 e bortezomib € 329.943. Non essendo possibile un'analisi di appropriatezza d'uso per la mancanza di sistemi informatici validi e univoci *ad hoc* formulati, è in corso la valutazione dell'uso *off-label* di antitumorali attraverso registrazioni cartacee.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, l'analisi dei consumi dei farmaci attraverso l'utilizzo di diversi e non allineati sistemi informatici di valutazione della spesa ospedaliera può dare immagini distorte dell'andamento dei consumi dei farmaci, soprattutto se valutati nell'ottica della singola azienda sanitaria e non in quella del SSR. L'impatto reale che l'uso degli antitumorali ha nell'economia del SSR richiede quindi, la realizzazione di procedure informatiche uniche e centralizzate che garantiscano una valutazione più oggettiva di questo fenomeno.

P VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA E DI FARMACOUTILIZZAZIONE DELLE INSULINE NELLA ASL ROMA G: OSPEDALE E TERRITORIO

Boniventi Laura (a), Gentili Roberta (a) Latini Marisa (a), Montarani Guglielmo (a), Nota Nicola (a), Fiore Vincenzo (b)

(a) Servizio Farmaceutico, ASL RMG, Tivoli, Roma

(b) Unità Operativa Geriatria, ASL RMG, Subiaco, Roma

Introduzione. Il diabete mostra una tendenza globale all'aumento della prevalenza e dell'incidenza. Uno studio condotto dall'Osservatorio ARNO, dimostra che la prescrizione dei farmaci antidiabetici si è modificata nel tempo favorendo gli analoghi rapidi e lenti dell'insulina. Lo scopo del lavoro è di verificare, nella ASL Roma G per gli anni 2007, 2008, 2009, l'adesione della prescrizione ospedaliera e territoriale a quanto sopra verificato, valutare l'impatto economico e confrontare l'andamento delle nuove tendenze prescrittive con quello regionale e nazionale.

Metodi. I dati sono stati estrapolati dai sistemi informativi: aziendale, farmaceutico regionale Lazio, Progetto SFERA e WebCare-diabete.

Risultati. I diabetici stimati nella ASL sono circa 18.000. I piani terapeutici inseriti nel WebCare, nei primi sei mesi dalla sua attivazione sono 15.275 di cui il 41% riferiti a diabetici con ipoglicemizzanti orali con o senza insulina, il 28% diabetici tipo 1 o 2 di età maggiore di 18 anni in trattamento insulinico. I farmaci antidiabetici rappresentano il 4% della spesa territoriale dei farmaci nel periodo esaminato. Le insuline rapide hanno avuto il seguente andamento di spesa: 2007-2008 +9,85%, 2008-2009: +11,58% con decremento dell'insulina umana e incremento degli analoghi. Per le insuline ad azione lenta: 2007-2008 -25,46%, 2008-2009 -18,8% con decremento dell'insulina umana e incremento della lispro. Per le insuline ad azione intermedia rapida: 2007-2008 +4,98%, 2008-2009 -16,8% con gruppo sia dell'insulina umana che degli analoghi. Per la lenta ed analoghi: 2007-2008 -+29,36%, 2008-2009 +20,99% con incremento della glargine e della detemir. A livello ospedaliero nel 2007 la spesa relativa agli analoghi dell'insulina di tutti i gruppi è risultata dell'87,5% rispetto al totale delle insuline acquistate, nel 2008 e nel 2009 del 95%. Calcolando le Mille Unità Internazionali (MU.I.) si è manifestato un incremento di utilizzo degli analoghi rispetto alle insulina umana regolare, all'NPH e all'umana Premix. Nel 2007: 96,5 MU.I. insulina umana regolare, 296,5 MU.I. NPH, 10 MU.I. umana Premix 63,7 MU.I. glargine, 4,5 MU.I. aspart. Nel 2008: 169 MU.I. regolare, 240 MU.I. NPH, 10 MUI premix, 30 MU.I. glulisina, 49,7 MU.I. glargine, 19,5 MU.I. lispro. Nel 2009: 49 MU.I. regolare, 61 MU.I. NPH, 25 MU.I. premix, 9 MU.I. detemir, 71 MU.I. glulisina, 53,4 MU.I. glargine e 99 MU.I. lispro. Le DDD x 1.000 abitanti residenti/die totali sono state: 2007 RMG 122, Lazio 115, Italia 119; 2008 RMG 109, Lazio 103, Italia 121; 2009 RMG 106, Lazio 102, Italia 123.

Conclusioni. L'andamento dei consumi nella ASL RMG si è allineato a quanto espresso dallo studio dell'osservatorio ARNO ed in particolare si è notato un decremento delle DDD rispetto all'andamento nazionale nonostante l'aumento di spesa.

PER UNA BUONA PRASSI, INDICAZIONI FARMACOLOGICHE E COMPORTAMENTALI IN PAZIENTI CON OBESITÀ GRAVE

Bruni Vincenzo (a), Longo Barbara (b), Barioglio Angelo Marco (c), Carano Alessandro (c), Trovarelli Ivana (d), Vizza Maria (e), Damiani Tiberio (d)

(a) *Centro di Chirurgia Grande Obesità, AUSL, Viterbo*

(b) *Unità Operativa Complessa Psicologia, AUSL, Viterbo*

(c) *Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, ASUR Marche, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno*

(d) *Dipartimento Salute Mentale, ASUR Marche, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno*

(e) *Unità Operativa Complessa Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, ASUR Marche, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno*

Introduzione. Uno dei problemi collaterali indotti dalla terapia neurolettica è l'incremento ponderale, spesso causa di interruzione della terapia medesima. L'incremento ponderale aggrava con il tempo una serie di complicanze quali ipertensione, dismetabolismi e cardiopatie che non di rado si osservano nei pazienti in terapia neurolettica. Il meccanismo con cui avviene l'incremento ponderale è sia biochimico sia comportamentale, per una iperoressia o per un disturbo della alimentazione che venga a manifestarsi nel corso della relazione terapeutica.

Caso clinico. Il paziente ha il primo contatto con un Dipartimento Salute Mentale (DSM) nel 1991, all'età di 17 anni per Psicosi dissociativa. Effettua numerosi ricoveri specialistici, sia volontari che obbligatori in ambiente convenzionato e pubblico. Il primo contatto con il DSM di Ascoli Piceno avviene nel 2001. Nell'anamnesi familiare si rileva il decesso della madre per carcinoma renale, del padre per infarto miocardico acuto e di un fratello per *overdose*. Il paziente aderisce al programma terapeutico e non si registrano ricoveri specialistici dal 2001 ad oggi, viene periodicamente ammesso a cure subintensive in regime di *day hospital* psichiatrico, in vari cicli 2005, 2006 aprile ed ottobre, 2007 febbraio ed ottobre, 2010 febbraio, e maggio (post intervento *BioEnterics Intra-gastric Balloon* - BIB).

Metodi. A maggio 2010 effettua un intervento di riduzione dell'importante eccesso ponderale *Body Mass Index* (BMI) 50,2, obesità morbigena o di IV grado presso il Centro di Chirurgia della Grande Obesità dell'ospedale Belcolle della AUSL di Viterbo mediante il posizionamento di un palloncino intragastrico (BIB). Il percorso di preparazione all'inserimento del BIB prevede la valutazione chirurgica, dietistica e psicologica, finalizzate alla idoneità del paziente circa la scelta del tipo di intervento più idoneo alle sue caratteristiche, si svolge con una adeguata *compliance* del paziente, circa:

- l'adesione alle varie fasi che il percorso prevede;
- la presenza di quei criteri che la valutazione psicologica ritiene fondamentale per ottenere l'idoneità psicologica ad un intervento di natura bariatrica (lo psicologo non deve far entrare ogni paziente in un percorso per così dire "standardizzato", bensì adattare il percorso, pur sempre presente come traccia, ai bisogni del singolo);

- la comprensione dell'impegno che il paziente deve assumersi per avere i risultati previsti;
- la reale motivazione che il paziente esprime circa la scelta terapeutica bariatrica propostagli.

A maggio 2010 si effettua *day hospital*, post intervento, psichiatrico per controllo della efficacia della terapia neurolettica. Non si registrano acuzie psichiatriche e la aderenza al programma terapeutico complessiva è buona, i familiari non riferiscono eventi di particolare rilievo dal punto di vista psicopatologico. La terapia attuale è INVEGA 6 mg per due compresse *die*. Al momento si può affermare che l'intervento effettuato non abbia alterato l'assorbimento intestinale del farmaco. Il paziente è lucido ed orientato ed aderisce ai programmi terapeutici con regolarità. Il percorso post intervento prevede controlli periodici chirurgici, psicologici e dietetici a 1, 3, 6 mesi;

Risultati. Il 1° *follow-up* avvenuto a circa 1 mese e mezzo dall'introduzione del BIB ha visto un abbassamento del BMI da 50,2 a 44,6: ciò significa che c'è stato il passaggio dal livello di obesità IV a III. La possibilità che il paziente nell'arco di 6 mesi, tempo corrispondente al posizionamento del BIB dopo il quale il palloncino deve essere rimosso, scenda di altri due livelli, portandosi così ad un BMI di circa 35 (obesità lieve o di 1° livello) dipenderà dalla continuità con cui ad oggi e a seguire sarà garantita l'espressione dei seguenti fattori:

- l'effettiva *compliance* del paziente (vedi i punti sopra esposti);
- il costante lavoro di "rete" posto in essere dai vari specialisti dedicati al monitoraggio delle varie fasi del percorso proposto;
- una presenza adeguata e motivata del contesto familiare del paziente che continui a facilitare la sua buona *compliance*;
- la possibilità che il paziente possa proseguire le fasi post introduzione BIB nel suo contesto terapeutico di riferimento.

La scelta di un centro accreditato di chirurgia bariatrica che effettua questi tipi di interventi secondo le linee guida nazionali della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità in linea con quelle internazionali dell'*International Federation for the Surgery of Obesity*.

Conclusioni. L'esperienza presentata apre un'importante possibilità di miglioramento della qualità di vita del paziente psichiatrico a cui spesso viene reso difficoltoso l'accesso ad interventi di questo tipo a causa di una scarsa, e a volte pregiudizievole, fiducia nelle sue capacità di *compliance* terapeutica. Si consideri che oggi l'*evidence based medicine* ossia la medicina basata sull'evidenza si basa proprio sulla integrazione delle migliori prove derivanti dalla ricerca con l'esperienza clinica e i valori del paziente. Oggi dunque sappiamo quanto sia importante anche l'attenzione alla fisicità del paziente (sia in termini di autostima del paziente, di benessere psico-fisico che di riduzione di patologie obesità-associate) fattore che se preso in considerazione, costituisce un importante veicolo di migliore adattamento intra e interpersonale dei pazienti con disturbi psichici che effettuano terapia farmacologica.

NOTE 74: UN PROGRAMMA DI VIGILANZA E VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Cannarile Grazia, Capogrosso Antonia, Laddomada Danilo, Tateo Giuseppe, Ferri Emanuele
Area Farmaceutica Territoriale, Unità Operativa Farmacovigilanza, ASL, Taranto

Introduzione. La prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale delle gonadotropine corioniche per la cura dell'infertilità sia femminile che maschile, avviene su diagnosi e Piano Terapeutico di Strutture Specialistiche (Unità Operative e Servizi) autorizzate dalle Regioni, secondo le limitazioni riportate nella Nota AIFA 74. Poiché il Progetto di Farmacovigilanza attiva istituito dalla Regione Puglia prevede, tra l'altro, la promozione dell'appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci, l'Unità Operativa di Farmacovigilanza dell'Area Farmaceutica Territoriale della ASL TA ha avviato un programma di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva di tali farmaci al fine di tutelare e salvaguardare la salute dei pazienti.

Metodi. L'analisi è stata condotta nel periodo scelto a campione febbraio-marzo 2009. Sono stati considerati i Piani di Terapia (PT) inerenti tali farmaci pervenuti all'Area Farmaceutica, valutandone la completezza e l'aderenza alle indicazioni della Nota AIFA e confrontati con le prescrizioni estrapolate dalla banca dati del Sistema Informativo Sanitario Regionale con il programma OPTIFARM. I dati sono stati elaborati in Excel e Access.

Risultati. A fronte di 231 prescrizioni intestate a 85 pazienti di ambo i sessi e redatte da altrettanti Medici di Medicina Generale (MMG), sono stati riscontrati 72 PT, che si riducevano a 30 (35,3%) in quanto 42 intestati agli stessi pazienti per prosecuzione di cura. Ai 55 MMG (64,7%) prescrittori è stata richiesta copia dei PT mancanti: di essi 42 (76,4%) hanno consegnato subito la documentazione richiesta mentre 13 (23,6%), nonostante sollecito, non hanno dato riscontro. Dei PT pervenuti, 39 (92,9%) sono risultati conformi, 3 (7,1%) non conformi. Fra questi ultimi, uno proveniva da Centro Spagnolo che, dopo attenta verifica, risultava autorizzato ma privo della data di compilazione; un altro proveniva da Centro non individuabile in quanto privo del timbro della struttura nonché della data di compilazione mentre l'ultimo era scaduto.

Conclusioni. Dall'analisi effettuata è emerso che la maggior parte delle prescrizioni risultava appropriata rispetto alle indicazioni della Nota, con minime anomalie riscontrate. Delle prescrizioni non conformi e di quelle relative ai PT non pervenuti è stata data comunicazione alla Commissione per l'Appropriatezza Prescrittiva della ASL TA. Il lavoro svolto, la collaborazione e la condivisione di percorsi con i MMG, Direttori di Distretto Socio Sanitario, Direttori Medici di PP.OO. e Direttori Sanitari delle Case di Cura, hanno rappresentato motivo di orgoglio apportando una crescita culturale ed un valore aggiunto al nostro Servizio.

P PUGLIA A CONFRONTO CON 3 REGIONI ITALIANE IN UNO STUDIO DI *BENCHMARKING* SUI CONSUMI FARMACEUTICI NELL'ANNO 2009

Cannistrà Francesca (a), Pomo Vincenzo (b)

(a) Agenzia Regionale Sanitaria Puglia, Bari

(b) Area Programmazione e Assistenza Territoriale, Agenzia Regionale Sanitaria Puglia,
Bari

Introduzione. L'obiettivo dell'analisi di *benchmarking* è quello di supportare un approccio di confronto sistemico e continuo tra più processi andando ad identificare precisi *standard* di prestazioni farmaceutiche che possano costituire l'*input* necessario alla definizione delle migliori politiche sanitarie di governo della spesa farmaceutica e di sostegno al Sistema Sanitario Regionale. L'Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia (A.Re.S.) nel corso del 2010 ha svolto studi di *benchmarking* confrontando i consumi farmaceutici territoriali della Regione con quelli delle Regioni Toscana, Veneto e Emilia-Romagna. Queste Regioni sono state scelte perché hanno attuato una politica sanitaria fortemente orientata al contenimento della spesa farmaceutica territoriale e all'appropriatezza prescrittiva dei farmaci.

Metodi. I dati per l'analisi di *benchmarking* sono stati forniti da IMS-Health, ricavati ed elaborati dal *dataview* del Progetto SFERA, previa autorizzazione del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. I dati valutati sono quelli del consumo farmaceutico territoriale nell'anno 2009 per Classe Anatomica Terapeutica Chimica fino al 5° livello di dettaglio ovvero al principio attivo. In particolare l'analisi si è focalizzata sulla Spesa SSN x 1.000 abitanti residenti e sulle DDD x 1.000 abitanti residenti sostenute dalle Regioni oggetto dell'analisi. Sono state selezionate le classi ATC che registrano, nell'anno 2009, significativi valori di consumo per la Regione Puglia rispetto alle 3 Regioni scelte per il confronto.

Risultati. Dopo una prima analisi dei dati di spesa SSN e DDD delle 4 Regioni oggetto del *benchmarking* nell'anno 2009, si rileva che le Classi ATC A "apparato gastrointestinale e metabolico", B "Sangue e organi emopoietici", C "Sistema Cardiovascolare", H "Preparati Ormonali sistemici", J "Antimicrobici generali per uso sistemico", M "Sistema Muscolo scheletrico" e R "Sistema respiratorio" costituiscono una spesa per il SSR pugliese nettamente superiore alle Regioni Emilia-Romagna, Toscana e Veneto. Per le Classi ATC A, B, J, M, R l'analisi rileva che la Regione Puglia sostiene una spesa e un consumo in termini di Dosi Definite Die (DDD) superiore alle altre Regioni e in particolare rispetto alla Regione Veneto. È interessante rilevare come il Veneto registri: 1) per la Classe ATC A, una spesa x 1.000 abitanti pari a € 23.430 (la Regione Puglia € 29.000) e un consumo di DDD x 1.000 abitanti pari a 111 (la Regione Puglia 138,5 DDD); 2) per la Classe ATC B, una spesa x 1.000 abitanti pari a € 7.141 (la Regione Puglia € 15.294) e un consumo di DDD x 1.000 abitanti pari a 83 (la Regione Puglia 92,6 DDD); 3) per la Classe ATC J, una spesa x 1.000 abitanti pari a € 10.265 (la Regione Puglia € 23.842) e un consumo di DDD x 1.000 abitanti pari a 19 (la Regione Puglia 32 DDD); 4) per la Classe ATC M, una spesa x 1.000 abitanti pari a € 6.767 (la Regione Puglia € 11.236) e un consumo di DDD x 1.000

abitanti pari a 35 (la Regione Puglia 64,5 DDD); 5) per la Classe ATC M, una spesa x 1.000 abitanti pari a € 12.869 (la Regione Puglia € 19.033) e un consumo di DDD x 1.000 abitanti pari a 39 (la Regione Puglia 61,6 DDD). Nel valutare le Classi C e H, contrariamente alle altre Regioni, la Puglia pur consumando un numero di Dosi Definite *Die* (DDD x 1.000 abitanti) inferiore, sostiene una spesa x 1.000 abitanti nettamente superiore alle altre, verosimilmente attribuibile alla scelta di farmaci più costosi.

Conclusioni. Il *benchmarking* può costituire l'*input* necessario alla definizione delle migliori politiche sanitarie di governo della spesa farmaceutica e di sostegno al Sistema Sanitario Regionale in Puglia. Analizzare gli andamenti prescrittivi e di consumo della farmaceutica territoriale di Regioni come Veneto, Emilia-Romagna e Toscana ha contribuito a pianificare gli obiettivi di contenimento della spesa e di appropriatezza prescrittiva che la Regione Puglia intende raggiungere nei prossimi 3 anni, come indicato nel "piano di rientro" regionale.

FARMACOVIGILANZA NELLA REGIONE PUGLIA DAL 2005 AL I SEMESTRE 2010: OBIETTIVI PER IL FUTURO

Cannistrà Francesca (a), Pomo Vincenzo (b)

(a) Agenzia Regionale Sanitaria Puglia, Bari

(b) Area Programmazione e Assistenza Territoriale, Agenzia Regionale Sanitaria Puglia,
Bari

Introduzione. La Regione Puglia ha avviato con Delibera di Giunta Regionale 1470/04 un progetto di istituzione e implementazione della rete di farmacovigilanza, finalizzata a realizzare specifiche attività per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e per sviluppare la segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci. In data 25.02.2009 il Ministero della Salute ha approvato il Nuovo Progetto di Farmacovigilanza della Regione Puglia della durata triennale a decorrere dall'attuazione dello stesso. Con DGR 1223/09 è stato approvato il Progetto di Farmacovigilanza attiva "Sperimentazione di modelli di sorveglianza della prescrizione dei farmaci e di valutazione della spesa farmaceutica in Puglia": sono stati assunti 40 farmacisti in servizio presso le AUSL e le Aziende Ospedaliere coordinati dall'Agenzia Regionale Sanitaria e dal competente Ufficio 3 del Servizio Assistenza Territoriale e Prevenzione.

Metodi. La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR-*Adverse Drug Reaction*) rappresenta il nucleo centrale di qualsiasi efficace sistema di farmacovigilanza (NSIperFV). La fonte dei dati elaborati è la Banca dati di Farmacovigilanza (FV) presente sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (www.agenziafarmaco.it), ed, in particolare, le segnalazioni per Anno/Regione, Classe Terapeutica e per Fonte di segnalazione dal 1° gennaio 2005 al 30 giugno 2010. Tali risultati sono stati poi elaborati e inseriti in tabelle Excel per le ulteriori valutazioni.

Risultati. Il numero delle segnalazioni di reazioni avverse nella Regione Puglia dal 2005 al 2008, così come rilevato dal "NSIperFV", ha registrato un forte incremento. Infatti da un totale di 218 segnalazioni nel 2005 si è passati ad un totale di 377 nel 2008 con una variazione percentuale ($\Delta\%$) del 72%. Nell'anno 2009 e nel I semestre 2010 il numero di segnalazioni è fortemente diminuito. In particolare nel 2009 la Regione Puglia ha fatto registrare una diminuzione del numero di segnalazioni rispetto al periodo precedente (-26%) e nel I semestre 2010 si è verificato un decremento del 35% rispetto allo stesso periodo del 2009. Il dato incoraggiante che emerge dalla valutazione delle segnalazioni di ADR per Fonte di segnalazione è che dal 2005 al 2009, in linea con i dati nazionali, i farmacisti della Regione Puglia hanno incrementato il numero delle segnalazioni di ADR gravi e non gravi. Tutti i farmacisti sono stati impegnati nell'attività di farmacovigilanza e di formazione/informazione, con il supporto del personale amministrativo, facendo registrare significativi incrementi delle segnalazioni e una larga partecipazione dei medici alla rete regionale di farmacovigilanza. È importante rilevare un miglioramento nella qualità delle segnalazioni, meglio compilate e con una maggiore attenzione alla definizione

di gravità e un maggior coinvolgimento di farmacisti che costituiscono la rete regionale di farmacovigilanza.

Conclusioni. Con il nuovo Progetto di Farmacovigilanza la Regione Puglia e i farmacisti della "rete" si impegnano a perseguire il risultato di un maggior numero di segnalazioni di ADR ed a realizzare le linee operative quali: 1) monitoraggio attivo delle reazioni avverse alla somministrazione della vaccinazione anti-HPV, da cosomministrazione di vaccini nei nuovi nati e negli adolescenti e delle somministrazioni *after day pill*; 2) monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva nell'ambito dei percorsi assistenziali rivolti ai soggetti diabetici, della profilassi antibiotica in corso di procedura chirurgica ambulatoriale e di pronto-soccorso; 3) realizzazione di *report* annuali sull'andamento delle segnalazioni.

P PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SECONDARIA: COME SONO PRESCRITTI I TRATTAMENTI RACCOMANDATI? VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA SU OLTRE 10.000 PAZIENTI POST-INFARTUATI DELLA PROVINCIA DI BOLOGNA

Capelli Oreste (a), Bagnoli Luigi (b), Spinnato Luigi (b), Di Pasquale Giuseppe (c), Urbinati Stefano (c), Manzoli Marco (d), Marcaccio Maria Luisa (e), Descovich Carlo (f), Riccomi Silvia (a), Magrini Nicola (a)

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

(b) *Società Italiana di Medicina Generale, Bologna*

(c) *Dipartimento di Cardiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

(d) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

(e) *Cure Primarie, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

(f) *Governo Clinico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

Background. La Prevenzione CardioVascolare Secondaria (PCVS) in Medicina Generale si occupa prevalentemente di pazienti con cardiopatia ischemica, in particolare dopo un episodio di Infarto Miocardico Acuto (IMA) o Sindrome Coronarica Acuta (SCA) e riguarda oltre il 5% della popolazione. In tali pazienti l'applicazione rigorosa e prolungata nel tempo di raccomandazioni clinico-terapeutiche riduce in modo significativo il ripetersi di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità.

Metodi. Presso l'AUSL di Bologna è stato avviato un progetto aziendale di AUDIT Ospedale/Territorio sul *follow-up* dei pazienti dimessi con diagnosi di IMA/SCA. Dalla revisione sistematica delle maggiori Linee Guida sono state selezionate le raccomandazioni da implementare (stili di vita e quadruplica terapia farmacologica: antiaggreganti/TAO, betabloccanti, inibitori del sistema Renina-angiotensina e statine). Dai *database* aziendali sono stati estratti, per tutti i Medici di Medicina Generale (617), i pazienti dimessi con diagnosi principale di IMA/SCA negli anni 2004-08 e viventi al 31/12/2009. Su questi pazienti (10.801) vengono condotte due indagini: analisi sui farmaci prescritti nel corso del 2009 (questo studio) e adesione a corretti stili di vita con raggiungimento di determinati *target* pressori e colesterolemici (raccolta dati dalle cartelle dei MMG in corso).

Risultati. I dati del 2009 della prescrizione a Bologna dei farmaci raccomandati in PCVS sono stati confrontati con un *benchmark* canadese, ottenuto in condizioni assistenziali analoghe, ad un anno dall'evento CV (valori canadesi riportati tra parentesi). A Bologna la percentuale di prescrizione di antiaggreganti/TAO è stata dell'85% (vs 95,1%), quella di beta bloccanti dell'83,6% (vs 75,5%), degli inibitori del sistema renina-angiotensina dell'85,3% (vs 60%), di statine del 82,1% (vs 84,7%), di omega 3 del 20,2% (confronto non disponibile). Per i dati bolognesi si precisa che tra gli inibitori del sistema renina-angiotensina si contano il 60,5% di ACE-inibitori e il 24,8% di sartani, mentre il totale delle statine è dato da 75,2% statine/fibrati +6,9% dall'associazione simvastatina +

ezetimibe. I dati bolognesi, ottenuti da pazienti con eventi diagnosticati nell'arco di un quinquennio, mostrano un'elevata e persistente aderenza alle raccomandazioni circa i trattamenti farmacologici. La minore prevalenza di terapia antiaggregante, rispetto ai valori canadesi, è con tutta verosimiglianza riconducibile ad acquisti senza rimborso SSN, non tracciabili dai *database* prescrittivi aziendali. Ulteriori informazioni in tal senso e sulla *compliance* ai trattamenti e agli stili di vita, la presenza di comorbidità e il raggiungimento di *target* terapeutici, verranno dalla analisi delle cartelle cliniche dei MMG.

Conclusioni. Questo studio mette in evidenza che la pratica prescrittiva nell'ambito della prevenzione farmacologica secondaria del post-IMA/SCA risulta, anche a distanza dall'evento acuto, fortemente appropriata in una realtà ben rappresentativa dell'assistenza territoriale regionale. Questi dati, se corroborati dall'estensiva applicazione dei corretti stili di vita e dal diffuso raggiungimento dei *target* terapeutici auspicati dalle Linee Guida, possono costituire il *benchmark* assistenziale nazionale per questa patologia, socialmente rilevante.

ANALISI RETROSPETTIVA DELL'APPROPRIATEZZA DI IMPIEGO EXTRAOSPEDALIERO DI ALBUMINA UMANA

Capogrosso Antonia, Cannarile Grazia, Laddomada Danilo, Tateo Giuseppe, Ferri Emanuele
Area Farmaceutica Territoriale, Unità Operativa Farmacovigilanza, ASL, Taranto

Introduzione. La prescrizione di albumina a carico del SSN è regolata da diagnosi e Piano Terapeutico di strutture specialistiche pubbliche, secondo le indicazioni riportate nella Nota AIFA 15. La stessa è oggetto di uso inappropriato a livello ospedaliero e territoriale, divenendo talvolta supporto nutrizionale di pazienti debilitati o oggetto di prescrizione conseguente ad ipoalbuminemia, che di per sé non rientra fra le indicazioni all'infusione. Nell'ambito del Progetto di Farmacovigilanza attiva della Regione Puglia, l'Area Farmaceutica Territoriale della ASL TA ha effettuato un'analisi delle prescrizioni di albumina al fine di verificarne l'appropriatezza prescrittiva, contribuendo al monitoraggio della spesa farmaceutica sostenuta.

Metodi. Nel periodo scelto a campione febbraio-maggio 2009, utilizzando l'applicativo Optifarm, sono state estrapolate tutte le prescrizioni di albumina e confrontate con i Piani di Terapia (PT) pervenuti, in corso di validità. I dati relativi alle ricette carenti di documentazione sono stati elaborati in Excel.

Risultati. Sono emerse 1.648 ricette senza PT riferite a 321 pazienti e redatte da 121 Medici di Medicina Generale (MMG). Sono state inviate comunicazioni ai 7 Distretti della ASL TA di competenza dei medici prescrittori con richiesta di copia dei 321 piani mancanti. Sono pervenuti 203 PT (63,2%), dei quali 174 conformi (85,7%), 22 non conformi (10,8%), mentre si sono registrate 7 (3,5%) motivazioni addotte dai MMG di mancata trasmissione che riguardavano l'autonoma decisione di prescrivere albumina per motivi di urgenza e la frettolosa distruzione della documentazione di supporto alle prescrizioni per decesso degli assistiti. Due distretti non hanno fornito alcun riscontro. La non conformità riguardava la non corrispondenza temporale delle ricette con i relativi PT. Sono stati inviati alla Commissione per l'Appropriatezza Prescrittiva (CAP) della ASL TA i PT non conformi, le prescrizioni prive di piano perchè non pervenuti e le giustificazioni fornite dai MMG, per le decisioni che la stessa vorrà adottare.

Conclusioni. L'impegno profuso nel recupero dei Piani di Terapia ha evidenziato un adeguamento del 50,4% nella trasmissione dei Piani all'Area Farmaceutica ed una presunta inappropriata prescrizione per 818 ricette (49,6%). Calcolando una media di 4 confezioni per ricetta, risultano circa 3.272 confezioni di albumina spedite in difformità alla normativa vigente. Considerato il prezzo medio della specialità di € 48,93, si prevede un recupero massimo di spesa di circa € 160.000,00 se la CAP vorrà adottare i legittimi provvedimenti nei confronti dei medici inadempienti. La finalità del lavoro svolto è stata quella di sensibilizzare la classe medica all'impiego più responsabile di tale opzione terapeutica e di ottimizzare l'utilizzo delle risorse finanziarie, sempre limitate, destinate alla salute pubblica.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA VACCINO PANDEMICO IN EMILIA-ROMAGNA

Carati Daniela (a), Sangiorgi Elisa (a), Pascucci Maria Grazia (b)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

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

Introduzione. La sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini riveste, per motivi di natura etica, un ruolo fondamentale nella conoscenza del bilancio beneficio/rischio. Si tratta infatti di somministrazioni di massa, eseguite nella maggior parte dei casi, sulla popolazione sana. Il Servizio Politica del Farmaco e il Servizio di Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con i Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie della Regione, sono soliti promuovere la segnalazione di sospette reazioni avverse attraverso strumenti formativi quali bollettini e incontri dedicati a medici e farmacisti appartenenti o convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale. In occasione della pandemia influenzale da virus A/H1N1, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha adottato un piano straordinario di sorveglianza per monitorare attentamente le reazioni avverse a seguito della vaccinazione. È stata istituita una nuova scheda di segnalazione con alcuni campi aggiuntivi rispetto al modello tradizionale, quali l'eventuale gravidanza in corso, la somministrazione di altri vaccini concomitante o nelle 4 settimane precedenti. Tale attenzione era giustificata dal fatto che il vaccino pandemico ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio sulla base delle conoscenze relative al vaccino modello cosiddetto *mock up*, autorizzazione per la quale non è stata effettuata la sperimentazione clinica. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto del nuovo vaccino era stato aggiornato con le informazioni relative all'inserimento del ceppo A/H1N1, ma la raccolta e l'analisi delle reazioni avverse sono state essenziali per la conferma del profilo beneficio/rischio.

Metodi. Sono state analizzate le schede di sospetta reazione avversa da vaccino pandemico, presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, riferite alla Regione Emilia-Romagna. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha acquisito anche copia cartacea di ogni segnalazione. Tali schede sono state analizzate considerando la compilazione, la qualità dei dati, l'attribuzione della corretta codifica MedDRA, la notorietà della reazione e per ognuna di esse è stato applicato l'algoritmo OMS per l'attribuzione della relazione di causalità. Inoltre la valutazione della significatività dei segnali è stata eseguita utilizzando il metodo del *Proportional Reporting Ratio* (PRR). Il PRR è un indice di disproporzione del numero di casi di un *Preferred Term* MedDRA (PT) attribuiti al vaccino pandemico rispetto al numero di casi dello stesso PT nel gruppo di confronto (altri vaccini o altri vaccini influenzali).

Risultati. Nel periodo ottobre 2009-marzo 2010 sono state somministrate in Emilia-Romagna 160.241 dosi di vaccino anti influenza A/H1N1 (151.572 le persone vaccinate). Le vaccinazioni hanno riguardato prevalentemente personale sanitario (20.260 dosi), minori a rischio (24.366 dosi) e adulti a rischio (95.962 dosi). Relativamente alla campagna vaccinale anti A/H1N1, sono pervenute 161 segnalazioni di sospette reazioni avverse con

un tasso pari a 10,05 segnalazioni ogni 10.000 dosi di vaccino. Delle 161 reazioni segnalate, in 15 casi si trattava di reazioni gravi (0,94 reazioni gravi ogni 10.000 dosi di vaccino). Le reazioni gravi, in due casi, erano riferite a donne gravide il cui esito è stato rispettivamente un aborto e una malformazione cardiaca fetale, anche se un approfondimento del segnale non mostrava valori di PRR statisticamente significativi: Aborto PRR 16,4 CI [1-262,4]. Per la malformazione cardiaca fetale, poiché si tratta di un caso isolato, non è stato possibile determinarne il PRR. Quindi gli eventi occorsi non sono correlabili alla vaccinazione. Le altre reazioni gravi riguardavano prevalentemente alterazioni del sistema nervoso (convulsioni, parestesie, radicolopatie), reazioni allergiche (brucospiasma, dispnea, eruzione cutanea). Nel 9,3% dei casi (146/161), si trattava di reazioni note e non gravi, ad esempio, cefalea, dolore, affaticamento, diarrea, parestesia, reazioni di tipo similinfluenzale con ipertensione, tosse, dispnea, edema, astenia, affaticamento, artralgie, mialgie. Alcune reazioni erano inattese: esofagite, faringite, rinite allergica, fluttuazione dei livelli di glicemia. Per tutte le reazioni segnalate, il nesso di causalità tra reazione avversa e vaccino, sulla base dell'algoritmo dell'OMS è risultato "possibile". Le segnalazioni riguardavano in 74 casi su 161, cosomministrazioni del vaccino pandemico con il vaccino influenzale stagionale. Per quanto riguarda le reazioni avverse nella popolazione pediatrica, su un totale di 24.366 dosi di vaccino somministrate nei minori a rischio e 1.106 nei minori senza fattori di rischio, sono state segnalate 53 sospette reazioni, con un tasso di segnalazione pari al 20,8 ogni 10.000 dosi di vaccino. Il tasso di segnalazione di vaccini pediatrici somministrati in Emilia-Romagna nel triennio 2006-2008 è stato pari a 4,1, sulla totalità della popolazione infantile. Tra le reazioni al vaccino pandemico nella popolazione a rischio 0-17 anni, 5 erano reazioni gravi (poliradicoloneurite acuta, disturbo evolutivo dell'eloquio o del linguaggio, tosse e cianosi e due casi di convulsioni).

Conclusioni. Il piano di sorveglianza ha permesso di monitorare con puntualità la sicurezza farmacologica relativa al vaccino pandemico da virus A/H1N1 durante tutto il corso della campagna vaccinale. La sorveglianza sugli eventi avversi congiuntamente a quella di andamento delle malattie infettive sono fondamentali per la valutazione del rapporto rischio/beneficio delle strategie vaccinali attuate. Il tasso di segnalazione per il vaccino pandemico, pari a 20,8 ogni 10.000 dosi, appare più alto rispetto al tasso medio di tutte le vaccinazioni dell'infanzia. Si ricorda tuttavia che mentre le normali vaccinazioni pediatriche sono destinate a tutta la popolazione infantile, quindi con una netta predominanza di bambini sani, il vaccino pandemico è stato invece somministrato prevalentemente a bambini con patologie croniche preesistenti. Questo fatto, insieme alla maggior attenzione posta dal personale vaccinatore, trattandosi di un vaccino nuovo e sul quale comunque erano circolati molti dubbi, può spiegare la differenza fra i due tassi. Comunque, anche tenendo conto di queste ultime considerazioni, sembra di poter concludere che, per il vaccino pandemico, il bilancio beneficio/rischio risulti favorevole.

P IMPORTANZA DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA IN PEDIATRIA: IL PROGETTO MEAP E L'ESPERIENZA LOMBARDA

Clementi Emilio (a,b), Rivolta Alma Lisa (c), Venegoni Mauro (c), Antoniazzi Stefania (a), Radice Sonia (a)

(a) *Unità Operativa Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Polo Universitario, Università degli Studi, Milano*

(b) *Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Eugenio Medea, Associazione La Nostra Famiglia, Bosisio Parini, Lecco*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Assessorato alla Sanità, Regione Lombardia, Milano*

Introduzione. Il ruolo della farmacovigilanza in età pediatrica è di fondamentale importanza, in quanto dalla nascita fino alla pubertà i bambini rappresentano i soggetti maggiormente esposti agli effetti tossici ed indesiderati dei farmaci. Inoltre, l'organismo dei bambini non è ancora maturo ed i vari apparati ed organi sono in via di sviluppo e queste condizioni possono determinare alterazioni significative nei processi di farmacocinetica e farmacodinamica rispetto agli adulti. Questo può avere come conseguenza fenomeni di sovra/sotto dosaggio del principio somministrato, che potrebbero esitare in un mancato beneficio terapeutico o in un possibile aumento di reazioni avverse. Scopo del progetto sarà quindi incentivare la segnalazione spontanea da parte dei medici pediatri afferenti al progetto, valutare la comparsa di ADR in età pediatrica ed il loro impatto su salute e qualità della vita dei pazienti.

Metodi. Sono stati coinvolti i reparti di pediatria e neonatologia di 13 Ospedali e 2 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico lombardi e circa 50 Pediatri di Libera Scelta (PLS) appartenenti a 2 ASL lombarde. A tutti i medici coinvolti nel progetto è stata fornita, tramite e-mail, la scheda di segnalazione spontanea in formato elettronico. Mentre per i PLS la scheda di segnalazione è stata inserita nel programma di prescrizione di competenza. È stato chiesto ai medici di compilare in ogni suo campo la scheda di segnalazione, per ogni ADR identificata, ed inviarla al responsabile di Farmacovigilanza dell'Ospedale di appartenenza/ASL e contestualmente alla Unità Operativa di Farmacologia Clinica dell'Ospedale Sacco. Le segnalazioni sono state inserite nel *database* ministeriale ed in un *database* costruito *ad hoc* presso la suddetta Unità Operativa. I dati ricavati dalle segnalazioni spontanee sono stati analizzati mensilmente ed inseriti in *report* informativi contenenti dati relativi a caratteristiche dei pazienti, ADR riportate e farmaci imputati. Per ogni ADR grave e/o non nota è stata inviata a tutti i medici partecipanti una risposta con discussione del caso ed esempi dalla letteratura internazionale.

Risultati. In un anno di progetto le segnalazioni spontanee sia provenienti dagli ospedali, che dal territorio, sono aumentate in modo considerevole; in media del 700% per i PLS e del 1.000% per i pediatri ospedalieri. In un anno sono pervenute circa 200 segnalazioni di cui quelle gravi e non note sono risultate pari rispettivamente al 34% e 17%. Oltre alle ADR da vaccino (27) sono pervenute 175 ADR causate da farmaci di ampio

impiego quali antibiotici (amoxicillina/acido clavulanico, amoxicillina), FANS (ibuprofene, ketoprofene), paracetamolo, antiretrovirali, domperidone, strattera e ritalin e svariati farmaci utilizzati in oncologia pediatrica.

Conclusioni. L'aumento della segnalazione spontanea di ADR da parte dei medici pediatri afferenti al progetto, ha permesso di valutare la comparsa di ADR in età pediatrica ed il loro impatto sulla salute e la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, l'elevata percentuale di ADR da farmaci rispetto a quelle da vaccino sottolinea il problema dell'*under-reporting* a livello nazionale. La continua formazione ed informazione con rapida messa a disposizione (tramite e-mail) dei risultati del sistema ha progressivamente coinvolto i segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza pediatrica. Il progetto MEAP (Monitoraggio degli Eventi Avversi in Pediatria) evidenzia che fornire ai segnalatori *report* mensili sull'andamento del progetto e spunti di educazione continua sulla sicurezza dei farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità, è fondamentale sia in termini di riduzione del rischio per i pazienti, sia in termini di risparmio delle risorse per la cura delle ADR.

P PRESCRIZIONE DI STATINE NELL'ASL ROMA F: EPIDEMIOLOGIA, GOVERNO DELLA SPESA E APPROPRIATEZZA

Conti Michele (a), Di Turi Roberta (b), Degli Esposti Luca (c), Busca Paolo (d), D'Avenia Pierluigi (a), Tita Beatrice (e), De Matthaeis Maria Caterina (a)

(a) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL Roma F, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmaco Economia e Farmacoepidemiologia, ASL Roma A, Roma*

(c) *CliCon Srl, Health, Economic & Outcome Research, Ravenna*

(d) *Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità, CINECA, Casalecchio di Reno, Bologna*

(e) *Università di Roma Sapienza, Roma*

Introduzione. Le malattie cardiovascolari (CV) sono la causa principale di mortalità, morbosità e invalidità nella popolazione italiana e, di conseguenza, i farmaci CV hanno rappresentato anche per il 2009 la principale categoria terapeutica sia in termini di DDD x 1.000 abitanti/die che di spesa *pro-capite*. Alla rilevanza epidemiologica corrisponde una considerevole voce di spesa che ha indotto la Regione Lazio a verificare l'allocazione delle risorse economiche. Il controllo dei livelli plasmatici di colesterolo ha un importante ruolo nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie CV. Tra i farmaci CV, le statine, molto efficaci e ben tollerate, sono la prima voce di spesa, con un incremento dell'8,5% nel 2009 rispetto al 2008 e l'atorvastatina è la statina più prescritta, con una spesa pari a € 497 milioni (dati OsMed 2009). La Regione Lazio ha pubblicato il decreto 45/2009 "Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori del HMG-CoA reductasi singoli o in associazione". Scopo dello studio è stato quello di analizzare le prescrizioni di statine sul territorio dell'ASL Roma F per verificare la corretta applicazione del Decreto Regionale e, di conseguenza, le eventuali modifiche prescrittive rispetto ai 2 anni precedenti.

Metodi. Abbiamo studiato con tecniche di statistica descrittiva i dati di consumo relativi ai 2 semestri dell'anno 2009 e abbiamo analizzato per trimestri 5 indicatori (Progetto *TARGET*), calcolando per ogni indicatore il valore attuale e prevedendo un valore obiettivo sulla base del valore attuale e abbiamo definito un valore ideale.

Risultati. La fascia di età più interessata al consumo di statine è quella compresa tra 60 e 79 anni. Le prescrizioni sono in crescita rispetto ai 2 anni precedenti e riguardano atorvastatina (da 2,2% a 2,8%), rosuvastatina (da 1,4% a 1,9%) e, soprattutto, simvastatina (da 1,1% a 1,9%), mentre la spesa media per paziente trattato è diminuita (da € 138/paziente/semestre a € 125/paziente/semestre). Il 20% circa dei trattati è incidente. L'iperlipidemia è controllata con la monoterapia con statine piuttosto che con l'associazione simvastatina-ezetimibe (80% circa). Nel IV trimestre del 2009 sono aumentati notevolmente il numero di prescrizioni di confezioni di statine a brevetto scaduto (+31% circa rispetto alla media dei trimestri precedenti), il numero di pazienti avviati al trattamento con simvastatina (+118% circa rispetto alla media dei trimestri precedenti), mentre sono leggermente diminuiti i pazienti a

basso rischio CV avviati al trattamento con statine ad elevata efficacia (-15% circa rispetto alla media dei trimestri precedenti).

Conclusioni. In conclusione i metodi adottati (Progetto *TARGET*) si sono dimostrati degli strumenti utili per l'analisi dei dati di prescrizione. Inoltre, i risultati ottenuti nel IV trimestre del 2009, primo periodo utile per valutare gli effetti sul consumo del DR sono incoraggianti, pur persistendo ampi margini di miglioramento nell'appropriatezza prescrittiva. L'analisi dei dati relativi al 2010 permetterà di confermare il *trend* prescrittivo messo in luce dalla nostra analisi.

ADERENZA E PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI IN REGIONE LOMBARDIA

Conti Valentino (a), Leoni Olivia (a), Lora Antonio (b), Cocci Alfredo (a), Scotto Stefania (a),
Magistro Lucrezia (a), Venegoni Mauro (a), Rivolta Alma Lisa (a)

(a) Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

(b) Azienda Ospedaliera Vimercate, Milano

Introduzione. Numerosi pazienti hanno difficoltà nel seguire lo schema di trattamento farmacologico indicato dal prescrittore. Scopo dello studio è di valutare l'aderenza e la persistenza alla terapia con antidepressivi (AD) in pazienti in nuovo trattamento, anche in funzione delle loro caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

Metodi. La fonte dei dati è il *database* delle prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale dispensate tra il 2006 ed il 2008 ai residenti lombardi. Sono stati inclusi pazienti di età >18 anni, con una prima prescrizione di AD nel 2007 (*naïve*), in monoterapia e con un periodo di *follow-up* di almeno 1 anno. Sono stati esclusi i soggetti con una sola prescrizione di AD nel *follow-up* (*early drop-out*). Le variabili di esito sono state la persistenza (assenza di un'interruzione della copertura farmacologica ≥ 60 giorni) e l'aderenza (copertura per almeno l'80% dei giorni di *follow-up* espressa come *Medication Possession Ratio* - MPR). La durata di ogni trattamento è stata calcolata dividendo la quantità totale di farmaco prescritta con la corrispondente Dose Definita Giornaliera (utilizzando il sistema ATC-DDD). I pazienti sono stati classificati in base ad età, sesso, livello di urbanizzazione, classe di AD (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina - SSRI, Triciclici - TCA ed Altri AD), trattamento presso un Centro di Salute Mentale, livello di comorbidità (misurato attraverso l'Indice di Charlson). La correlazione tra aderenza o persistenza e caratteristiche del paziente è stata analizzata separatamente utilizzando modelli multilevel di regressione log-binomiale ed i risultati sono espressi come Rischi Relativi (RR), con un Intervallo di Confidenza (IC) del 95%.

Risultati. Nel 2007 un totale di 490.970 pazienti di età ≥ 18 anni (6,1% dei residenti) ha ricevuto almeno una prescrizione di AD (età media di 58,5 anni; 69,2% donne). Le prescrizioni totali erano 2.084.929 (4,2 per paziente): 65,9% di SSRI, 26,5% di TCA e 7,6% di Altri AD. I pazienti *naïve* erano 200.722 (40,9% dei trattati); sono stati esclusi dall'analisi 21.567 pazienti in politerapia con AD, 8.351 pazienti senza 1 anno di *follow-up*, 78.043 pazienti *early drop-out*. La coorte finale comprende 92.761 soggetti (18,9% dei trattati), con un'età media di 56,6 anni e per il 68% donne. Il 77,7% dei pazienti era in terapia con SSRI, il 15,7% con Altri AD ed il 6,6% con TCA. Dopo 1 anno di *follow-up*, 26.738 pazienti (28,8% dei trattati) erano persistenti e 25.484 (27,5%) aderenti alla terapia. Rispetto ai trattati con SSRI, quelli con Altri AD erano meno persistenti (RR=0,95, IC=0,92-0,97) ed aderenti (RR=0,63, IC=0,61-0,65) e quelli con TCA lo erano ancor meno (persistenza: RR=0,17, IC=0,15-0,19; aderenza: RR=0,06, IC=0,05-0,07). I pazienti trattati in un Centro di Salute Mentale avevano una maggiore persistenza (RR=1,31, IC=1,30-1,38) ed aderenza (RR 1,54, IC=1,50-1,8), infine, anche i soggetti con un Indice di Charlson di 1 o ≥ 2 erano più persistenti ed aderenti rispetto a quelli senza comorbidità.

Conclusioni. In questo studio l'uso di TCA è correlato ad una minore persistenza ed aderenza rispetto all'uso di SSRI e di Altri AD; al contrario, i pazienti trattati in un Centro di Salute Mentale e quelli con comorbidità sono associati ad una maggiore persistenza ed aderenza. Questi risultati necessitano di ulteriori approfondimenti allo scopo di migliorare la continuità della terapia con AD.

MONITORAGGIO DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA

Costantino Domenica, Tripodi Loredana
*Struttura Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale,
Reggio Calabria*

Introduzione. La malattia di Alzheimer è la più frequente tra le cause di demenza (43%-64%); si ipotizza che, rispetto al 2001, in Europa il numero di persone affette da demenza raddoppierà entro il 2040. Scopo del presente lavoro è quello di esplorare i consumi dei farmaci soggetti a Nota 85, descrivere la popolazione in terapia, valutare la tollerabilità degli stessi, esaminare i consumi dei farmaci antipsicotici nella demenza e l'adesione delle Unità Valutative Alzheimer (UVA) al protocollo stabilito dall'AIFA nella popolazione della ex-ASL di Reggio Calabria. Tali dati sono stati confrontati con quelli già elaborati durante il Progetto CRONOS al fine di rilevare eventuali differenze.

Metodi. L'analisi è stata condotta, per i residenti nella ex-ASL 11 di Reggio Calabria (273.000 abitanti circa), sui dati delle ricette spedite (sia in regime di Servizio Sanitario Nazionale sia tramite distribuzione per conto) dalle Farmacie aperte al pubblico e dei piani terapeutici per i farmaci soggetti a Nota 85 e per gli antipsicotici atipici nel periodo 2008-2009. Essi sono stati confrontati con quelli derivanti dalle schede del Progetto CRONOS.

Risultati. Nel 2008 hanno assunto farmaci soggetti a Nota 85 n. 968 pazienti (0,35% prevalenza sul totale, 1,8% di prevalenza nella popolazione >65 anni). Il 63,7% dei soggetti è donna; il 56,1% ha età compresa fra 75 e 84 anni (23,7% ha 65-74 anni). donepezil risulta il farmaco più prescritto (62,7%), seguito da rivastigmina (29,3%), galantamina (7,7%) e memantina (0,2%). Nel 2009 non vi sono sostanziali diversità per quanto riguarda la popolazione in terapia con i farmaci di Nota 85. Differenze si registrano per quanto riguarda i farmaci: pur rimanendo invariato l'ordine di impiego, aumenta l'uso di memantina (19,9%), a scapito di donepezil (45,3%) e galantamina (5,9%), è stabile l'uso di rivastigmina (28,9%). Sono giunti al Servizio 578 Piani Terapeutici (62,6% dei pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione). Rispetto al Progetto CRONOS, si registra un notevole incremento della popolazione trattata (+348% di assistiti), ma rimangono simili le caratteristiche dei pazienti; non ci sono differenze nell'ordine di impiego di donepezil, rivastigmina, galantamina (la memantina è stata inserita in Nota nel 2008). Nel 2009 si registra la prescrizione concomitante di farmaci soggetti a Nota 85 ed antipsicotici in 26 pazienti; per 14 di essi risultano i piani terapeutici per antipsicotici e per i farmaci di Nota 85, ma per nessuno si rilevano le schede AIFA di monitoraggio e *follow-up*. Sono in corso di elaborazione i dati di piani terapeutici e relative ricette riferiti alla prescrizione di soli antipsicotici nella demenza (al momento 28 pazienti). Non è pervenuta nessuna segnalazione di sospetta reazione avversa.

Conclusioni. Il numero di pazienti in trattamento con farmaci soggetti a Nota 85 è pressoché triplicato rispetto al Progetto CRONOS, ma non si hanno notizie riguardo al

rispetto dei criteri previsti in Nota; non è rispettata la procedura AIFA sul monitoraggio degli antipsicotici nella demenza, né la norma sulla segnalazione di reazioni avverse. Uno dei primi interventi sarà quello di sensibilizzare i centri UVA sulla necessità di monitorare l'uso degli antipsicotici nella demenza.

ESPERIENZA CON IL RISPERIDONE A RILASCIO PROLUNGATO A 5 ANNI DALLA SUA INTRODUZIONE NEL DISTRETTO SANITARIO DI AMANDOLA ASUR MARCHE ZONA TERRITORIALE 13 ASCOLI PICENO

Damiani Tiberio

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

Introduzione. La Terapia Neurolettica (NL) in formulazione *depot*, o a Rilascio Prolungato (RP), è utilizzata nel lavoro psichiatrico per migliorare la *compliance* alla terapia: innanzi tutto si cerca in tal modo di ridurre il rischio di una terapia non regolare ed anche di semplificare il rapporto tra utente e farmaco, quando limiti personali ed ambientali inficiano la relazione terapeutica. La scelta di utilizzare la formulazione *depot* nel lavoro psichiatrico può assicurare sulla continuità o l'efficacia della terapia medesima, può tuttavia essere causa di ridotta attenzione reciproca tra utente, rete sociale e servizio, divenendo in qualche caso l'unica forma di relazione terapeutica. Di tutti i neurolettici atipici, o di seconda generazione, il risperidone è il primo che ha fornito una formulazione RP.

Metodi. Si riferisce in questa nota l'esperienza dal 2005 ad oggi con il risperidone RP e degli altri NL *depot*. In questo periodo 24 utenti in carico al DSM sono stati in trattamento con NL *depot*.

Risultati. Nel dettaglio:

- 13 hanno effettuato terapia con Risperidone RP, e tra questi si registrano 4 *drop-out*, età media 36,7 (30-46 anni), due sono stati ammessi a strutture residenziali e terapeutiche, uno ha preferito la terapia con aloperidolo gocce, uno ha effettuato il cambio verso zuclopentixolo *depot*. Di questi pazienti 3 hanno effettuato ricoveri specialistici nel periodo in esame 2005-2010. Al 2005 questi 4 pazienti erano in trattamento presso il Dipartimento di Salute Mentale da 3,7 anni in media e per due si avevano anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM. Attualmente gli utenti in terapia con risperidone RP sono 9, età media 48,3 (35-65 anni) di questi uno ha effettuato il cambio da aloperidolo decanoato 100 mg (28gg) a risperidone RP 25 mg, tre hanno preferito la formulazione a RP piuttosto che quella orale quotidiana dello stesso farmaco, due hanno modificato la terapia da zuclopentixolo *depot* con un dosaggio attuale di 37,5 mg, due hanno iniziato direttamente la terapia NL con risperidone RP, una che effettuava aloperidolo decanoato 50 mg 28 giorni e ha praticato, nel periodo in esame, risperidone RP 25 mg, è deceduta per K ovarico. Al 2005 questi 9 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 4,6 anni in media e per cinque si avevano anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM. Nessuno di questi pazienti ha effettuato ricoveri specialistici nel periodo in esame. Una paziente in terapia con risperidone RP ha regolarmente portato a termine la gravidanza nel 2008.
- 5 pazienti hanno effettuato terapia con flufenazina *depot*, di questi si registrano 2 *drop-out*, età media 34,5 (26-43 anni). Un paziente, dopo un periodo in comunità

terapeutica assume olanzapina ed è rientrato al proprio domicilio estero. Il secondo paziente è attualmente in comunità. Al 2005 questi 2 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 1,5 anni in media ed entrambi avevano anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM. Attualmente sono tre pazienti a praticare terapia con flufenazina *depot*, età media 55 (42-63 anni) due a dosaggio standard 25 mg ogni 28 giorni ed uno a dosaggio di 50 mg ogni 21 giorni. Un solo paziente ha effettuato un ricovero specialistico nel periodo in esame. Al 2005 questi 3 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 15,3 anni in media e nessuno aveva anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM.

- 3 pazienti effettuano terapia con aloperidolo decanoato, età media 52,3 (37-72 anni) con dosaggio variabile dai 150 mg ogni 21 giorni a 50 mg ogni 28 giorni. Nessuno di questi pazienti ha effettuato ricoveri specialistici negli ultimi cinque anni, anche se in un caso la terapia è oggetto di continua discrepanza di opinioni. Nessuno di questi tre pazienti ha effettuato ricoveri specialistici nel periodo in esame. Al 2005 questi 3 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 15,3 anni in media e nessuno aveva anche precedenti trattamenti al contatto con il DSM. Al 2005 questi 3 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 7,6 anni in media e uno solo aveva anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM.
- 3 pazienti effettuano terapia con zuclopentixolo *depot*, età media 55,6 (46-64 anni) una paziente di estrema instabilità ed irregolarità ha effettuato tre ricoveri negli ultimi cinque anni, una paziente non ha mai effettuato ricoveri un paziente ha esordito con tale terapia dopo l'unico ricovero effettuato. Al 2005 questi 3 pazienti erano in trattamento presso il DSM da 7,6 anni in media e nessuno aveva anche trattamenti specialistici precedenti al contatto con il DSM.

Conclusioni. La terapia neurolettica è una risorsa del lavoro psichiatrico territoriale, e necessita di valutazioni longitudinali per evidenziare benefici e limiti. Questo poster è la prima elaborazione di uno studio che riguarda dieci anni di lavoro psichiatrico su una coorte di più di cento pazienti di età compresa tra 18 e 55 anni.

EFFETTI INATTESI DI UNA MISURA REGOLATORIA SU UNA LAVANDA VAGINALE

Davanzo Franca (a), Locatelli Carlo (b), Leoni Olivia (c), Cocci Alfredo (c), Scotto Stefania (c), Conti Valentino (c), Venegoni Mauro (c)

(a) *Centro Antiveleli Niguarda, Milano*

(b) *Centro Antiveleli, Pavia*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Assessorato Sanità, Regione Lombardia, Milano*

Premessa. Nell'estate del 2009 la Commissione tecnico scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) modificò il regime di dispensazione del Tantum Rosa (lavanda vaginale antisettica) passandolo da SOP (senza obbligo di ricetta) a OTC (*over the counter*). La differenza tra i due regimi di dispensazione consiste nella possibilità di fare pubblicità per gli OTC. Nell'autunno del 2009 l'Azienda titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio del Tantum Rosa cominciò una tambureggiante campagna pubblicitaria, soprattutto televisiva, in cui avvenenti signore si lamentavano di un "fastidioso prurito" (non meglio specificato) ed in seguito affermavano che con Tantum Rosa "avevano risolto tutto" (senza nessun accenno alle modalità di uso del farmaco). Successivamente, su richiesta dell'AIFA, nel corso della pubblicità compare la scritta "uso esterno". Scopo della ricerca è monitorare gli effetti della decisione regolatoria in termini di consumi e sicurezza del farmaco.

Risultati. Nel dicembre 2009 i Centri Antiveleli (CAV) di Pavia e Milano comunicarono un aumento importante di segnalazioni di errori terapeutici, da parte di persone che avevano assunto il Tantum Rosa: 137 persone lo avevano assunto per bocca, tra cui alcuni uomini. Nonostante le modifiche alla pubblicità del farmaco, il numero di errori ha continuato ad essere alto anche nei primi mesi del 2010. I dati di consumo del Tantum Rosa in Regione Lombardia mostrano un aumento delle vendite del farmaco di oltre due volte superiore agli anni precedenti, aumento che permane anche nel 2010 (l'Azienda ha ripreso la campagna pubblicitaria). In particolare il consumo in Lombardia è passato da 15.000 pezzi (novembre 2009) a 36.000 (gennaio 2010) e si è mantenuto al di sopra dei 20.000 pezzi fino a giugno 2010 (ultimi dati disponibili).

Discussione. La modifica del regime di dispensazione e la successiva campagna pubblicitaria hanno favorito l'acquisto del farmaco da parte di persone che in parte non ne avevano la necessità e che comunque non conoscevano le proprietà e l'uso del farmaco. Gli errori di terapia segnalati dal CAV sono la punta dell'*iceberg* di un numero di errori probabilmente molto maggiore. È necessario che prima di assumere decisioni simili si tengano presente non solo le esigenze di mercato delle Aziende ma anche il problema dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci.

P PREDITTORI DI DETERIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO CRONICO E MARCATA RITENZIONE IDROSALINA SOTTOPOSTI AD ELEVATI DOSAGGI DI DIURETICO DELL'ANSA ENDOVENA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE CASO-CONTROLLO

De Vecchis Renato (a), Ciccarelli Antonio (b), Pucciarelli Armando (a), Giasi Anna (a), Cioppa Carmela (a), Ariano Carmelina (b), Cantatrione Salvatore (a)
(a) *Unità di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, Napoli*
(b) *Unità di Neuroriabilitazione, Clinica S. Maria del Pozzo, Somma Vesuviana, Napoli*

Introduzione. Nello scompenso cardiaco congestizio cronico (*Congestive Heart Failure* - CHF) con edemi diffusi o anasarca, la somministrazione endovenosa (*e.v.*) di alte dosi di diuretico dell'ansa può comportare incrementato rischio di deterioramento della funzione renale, sintomi neurologici da ipotensione e/o iponatriemia, nonché aritmie propiziate da ipovolemia e turbe elettrolitiche, diuretico-correlate. Nel corso di terapia intensiva con alte dosi di furosemide (*fur*) *e.v.*, è stato proposto di supplementare fin dall'inizio questo farmaco con agenti dotati della capacità di esercitare attrazione osmotica dei fluidi dal compartimento interstiziale, così da impedire o antagonizzare il peggioramento del flusso plasmatico renale e del volume del filtrato glomerulare/minuto (*Glomerular filtration rate* - GFR), imputato all'azione congiunta di riduzione acuta del precarico cardiaco, ipotensione ed attivazione neuroormonale. Il razionale risiederebbe nella proprietà dei composti osmotici, quando associati alla terapia con furosemide ad alte dosi, di scongiurare una deleteria caduta del volume plasmatico circolante effettivo - quale rilevata con l'uso di *fur e.v.* a forti dosi da sola - la cui instaurazione dovrebbe invece essere evitata in quanto responsabile dell'insorgere di una concatenazione di meccanismi sfavorevoli: disfunzione ischemica dei tubuli contorti prossimali da riduzione critica della portata ematica renale, con accentuata menomazione della loro capacità di riassorbire sodio dalla preurina, attivazione degli osmocettori della macula densa, vasocostrizione reattiva delle arteriole afferenti renali (cosiddetto *tubular-glomerular feedback*) con conseguente caduta del GFR e resistenza all'azione del diuretico, nonché comparsa o aggravamento di ritenzione azotata (aumento della creatininemia $\geq 25\%$ dei valori basali). Finalità dello studio: esplorare il possibile ruolo di predittori di peggioramento iatrogeno a breve termine della creatininemia rivestito da alcune variabili cliniche e laboratoristiche, in pazienti con CHF trattati con *fur e.v.* a dosi alte per alcuni giorni.

Metodi. È stato adottato un disegno di studio caso-controllo, a partire da un *database* che includeva pazienti con CHF trattati con cicli di terapia *e.v.* intensiva della durata di 6-8 giorni, con *fur* da sola o in regime di associazione con altri agenti (*plasma expanders*, albumina, mannitolo, inotropi, ecc). Casi e controlli dovevano essere omologabili in quanto a severità del quadro clinico (III classe NYHA) e livelli basali (>900 e <1500 ng/l) di

peptide natriuretico (*Brain Natriuretic Peptide* - BNP), e inoltre con sovrapponibile ripartizione percentuale nei 2 gruppi di casi e controlli delle variabili sesso, età, tempo decorso dall'esordio dei sintomi di scompenso cardiaco, eziologia dello scompenso e varietà ecocardiografica di scompenso-con frazione di eiezione ventricolare sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction* - LVEF) depressa o con LVEF preservata. Vennero definiti casi i pazienti che dopo terapia infusioneale *e.v.* con fur protratta per 6-8 giorni esibissero un incremento di cr >25% dei valori basali.

Risultati. Furono arruolati 15 casi di peggioramento della funzione renale e 38 controlli. All'analisi univariata risultarono associati con peggioramento renale, precipitato dalla terapia con fur *e.v.* ad alte dosi: na cr basale >2,2 mg/dl, la adesione del paziente a regime dietetico iposodico (introito dietetico di Na⁺ stimato ≤80 m Eq/die), una storia di almeno due episodi di oligoanuria (<20 ml/h di urina per 24 ore o più) refrattaria al trattamento con fur *e.v.* (40 mg in bolo) e la mancanza, nello schema terapeutico con diuretico dell'ansa *e.v.*, di soluzione salina ipertonica (HSS) *e.v.* (150 ml di soluzione di NaCl al 3,5-4,6% due volte al di). All'analisi multivariata furono predittori di deterioramento renale la cr basale >2,2 mg/dl, *Odds Ratio* (OR): 63,33 95% CI: 3,68-1088,73 p=0,0043, e la mancata somministrazione di HSS ad integrazione della terapia con fur *e.v.* (OR: 25,05 95% CI: 2,07-302,53 p=0,0113). Inoltre, all'analisi multivariata ma non a quella univariata, la ascite risultò provvista di un significato di predittore di deterioramento di funzione renale, diuretico-correlato (OR: 13,3 95% CI: 1,0055 -175,41 p=0,0495).

Conclusioni. Nei pazienti con CHF e marcata ritenzione di fluidi, il rischio di peggioramento della funzione renale per effetto di terapia diuretica intensiva è da ritenersi incombente, soprattutto nei pazienti con filtrazione renale già basalmente compromessa (con cr basale >2,2 mg/dl). Inoltre, una disfunzione renale di nuovo esordio o un aggravamento di disfunzione renale preesistente appaiono coinvolgere più frequentemente i pazienti con CHF complicato da ascite, a causa dello aumento di pressione venosa intra-addominale, quale tipicamente prodotto da un coinvolgimento di grado avanzato delle camere cardiache destre. Nel contesto dei pazienti con CHF con edemi marcati che non siano caratterizzati da insufficienza renale organica avanzata (che cioè non abbiano valori di cr stabilmente attestati al di sopra di 2,2 mg/dl), la aggiunta di piccoli volumi di HSS alla terapia *e.v.* con fur sembra essere in grado di ridurre il rischio di insorgenza di indesiderabili incrementi iatrogeni di cr, correlati a terapia diuretica *e.v.* intensiva.

P PROMOZIONE DELLA POLITICA D'USO DEGLI ANTIBIOTICI SUL TERRITORIO E NELLE STRUTTURE SOCIOASSISTENZIALI

Denti Paola (a), Busani Corrado (a), Ferretti Alessandra (a), Magnani Giacomo (b), Gabbi Ermanno (b), Catania Alberto (a), Giuri Pasquale Gianluca (a), Baricchi Roberto (b), Capatti Carlo (b), Vecchia Luigi (b), Chiari Corrado (a), Cipriati Ivana (a), Codeluppi Marco (a), Colla Rossana (a), Ferretti Tiziano (a), Gigliobianco Andrea (a), Marconi Bettina (a), Mazzini Elisa (b), Miselli Mauro (c), Montagna Gino (a), Pellati Morena (a), Pinotti Mirco (a), Polese Alessandra (b), Ragni Pietro (a), Storchi Incerti Silvia (a), Viaroli Mario (a), Riccò Daniela (a)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

(b) Azienda Ospedaliera, Reggio Emilia

(c) Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia

Introduzione. L'antibiotico-resistenza rappresenta un problema grave, una priorità di sanità pubblica a livello europeo e mondiale. La comunità scientifica internazionale è concorde nel sostenere la necessità di contrastare il fenomeno attraverso un'inversione di tendenza che porti a un corretto uso (mirato, razionale, parsimonioso) degli antibiotici ora a disposizione. Le conseguenze di ordine clinico ed economico, di forte rilievo anche se non immediatamente percepibili sono:

- fallimenti terapeutici ovvero ritardo nell'adozione di una terapia efficace;
- necessità di ricorrere a farmaci più costosi, più tossici e talvolta meno attivi;
- notevole impegno di risorse umane per la gestione dell'isolamento dei pazienti infetti o colonizzati.

Il Progetto ha l'obiettivo di promuovere una corretta politica di utilizzo degli antibiotici (*stewardship*), che abbia come finalità l'efficacia clinica dei protocolli utilizzati e il contenimento delle resistenze in ambito territoriale, sia comunitario sia in strutture.

Metodi. È stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da farmacisti, medici del territorio e ospedalieri, laboratoristi che sulla base della letteratura internazionale e dei dati di sorveglianza locale e regionale delle resistenze batteriche, ha condotto una valutazione orientata a individuare microrganismi e antibiotici più frequentemente coinvolti nella multi resistenza. In conformità a quanto rilevato sono stati prodotti una serie di documenti originali oggetto di formazione per tutti i Medici di Medicina Generale della Provincia, attraverso l'inserimento nel Piano Aziendale di Formazione 2010 e l'accreditamento ECM. Gli incontri sono in corso di svolgimento per tutto il 2010. L'efficacia del Progetto sarà misurata attraverso:

- audit clinici strutturati presso i Nuclei di Cure Primarie (NCP);
- monitoraggio dei dati di consumo di farmaci antibiotici: confronto temporale (dati del NCP verso anno precedente) e confronto rispetto all'azienda (dati NCP verso media AUSL).

Risultati. È emersa la forte e crescente associazione tra utilizzo di fluorochinoloni (FQ) e aumento della resistenza da parte di *Escherichia coli*, l'agente eziologico più

frequentemente isolato nelle infezioni delle vie urinarie: 26% di ceppi resistenti a FQ nel 2007, contro il 30% nel 2008. È stata rilevata inoltre un'aumentata incidenza degli episodi di diarrea associata a *Clostridium* difficile (23 casi nel 2007 contro 39 casi nel 2008 presso ASMN Reggio Emilia).

Conclusioni. I dati di resistenza locali hanno suggerito un cambiamento radicale dell'approccio sinora comunemente adottato di impiegare FQ in prima linea nel trattamento empirico delle infezioni urinarie nella donna a favore di chemioterapici risultati più attivi sulla base dei test di sensibilità. Si auspica che la *stewardship* sull'uso razionale degli antibiotici, adottata attraverso un'approccio multidisciplinare e l'individuazione iniziale di un argomento di grande impatto epidemiologico, favorisca l'efficacia dell'iniziativa e porti vantaggi nel monitoraggio dei profili di antibiotico-resistenza in ambito territoriale, in comunità e nelle strutture socio assistenziali anche a lungo termine.

P TRATTAMENTO FARMACOLOGICO ANTIDEPRESSIVO IN ITALIA: UN'INDAGINE EPIDEMIOLOGICA NEL CAMPIONE ARNO

Di Turi Roberta (a), Berti Alessandra (b), Gruppo di lavoro ARNO*

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

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

Introduzione. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nei prossimi 20 anni la depressione sarà tra i problemi di salute più diffusi al mondo. Le vittime sono più spesso i giovani, le donne e le coppie con figli piccoli, ma non mancano gli effetti sugli *over 65* (circa il 30%, oltre il 10% è classificato come depresso grave). Da una metanalisi pubblicata su *Lancet on line* 2009 è emerso che mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono gli antidepressivi più efficaci, mentre escitalopram e sertralina mostrano il miglior profilo di accettabilità. In particolare sertralina dovrebbe rappresentare la prima scelta nel trattamento della depressione da moderata a grave. Scopo dell'analisi è quello di esplorare i consumi degli antidepressivi in Italia e rilevare eventuali differenze nelle consuetudini prescrittive nelle diverse Regioni italiane con particolare attenzione alle fasce di popolazione a maggior rischio depressivo e alla presenza di trattamenti occasionali o discontinui.

Metodi. È stato analizzato il mercato nazionale attraverso il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche presenti nell'Osservatorio ARNO del CINECA, un *database* clinico di popolazione che raccoglie le prestazioni sanitarie di 10.441.432 abitanti residenti nel territorio di 32 AASSLL di 9 Regioni Italiane. Le analisi si riferiscono a un sottocampione di 28 AASSLL aventi a disposizione i dati per l'anno 2008 e riguardano principalmente i soggetti trattati.

Risultati. L'analisi del *trend* di prevalenza, effettuata per il periodo intercorrente tra il 2000 ed il 2008 mostra consumi in crescita costante con diversa prevalenza nelle diverse aree territoriali del campione ARNO (da circa 5 a circa 10 con una media di 6,5% e una spesa media per trattato di 126,05 euro). L'analisi conferma il maggior coinvolgimento delle donne nelle prescrizioni anche nell'Osservatorio ARNO ($F=8,6$ vs $M=4,2$) e una notevole discontinuità di trattamento (numero medio di pezzi per trattato=8,3). Le analisi condotte sul Campione ARNO confermano l'aumentare della prevalenza all'aumentare dell'età (dal 3,7% della fascia 15-44 al 18,0% degli ultraottantenni). Il *ranking* dei principi attivi maggiormente utilizzati nel Campione ARNO 2008 indica ai primi 4 posti principi attivi del gruppo degli SSRI e conferma la presenza di mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina tra i primi 10.

Conclusioni. La prescrizione degli antidepressivi conferma un andamento crescente negli anni con prevalenza diversa nelle aree territoriali esplorate. Il fenomeno è registrato con un maggiore interessamento della popolazione femminile e con prevalenza crescente al crescere dell'età. La fascia dell'età adolescenziale richiede comunque grande attenzione, soprattutto per la alta percentuale di incidenza. La continuità terapeutica è in larga parte

disattesa e per circa un terzo la popolazione osservata subisce *shift* prescrittivi. I farmaci maggiormente prescritti risultano quelli appartenenti al gruppo degli *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*.

* Gruppo di lavoro ARNO: Belluno: Antonella De Marco; Bassano del Grappa: Margherita Checchetto; Ovest Vicentino: Maria Paola Cariolato; Vicenza: Anna Maroni; Pieve di Soligo: Daniela Maccari; Asolo: Roberta Callegari; San Donà di Piave: Maria Elvira Ferrari; Mirano: Luisa Cordella; Chioggia: Bianca Pari, Alta Padovana: Antonella Pedrini; Padova: Anna Maria Grion; Este: Maria Gabriella Zogno; Rovigo: Luisa Monti; Adria: Grazia Rizzotti; Verona: Luigi Mezzalana; Legnago: Silvia Brasola; Bussolengo: Antonella Ferrari; Livorno: Fabio Lena; Firenze: Teresa Brocca; Viareggio: Gianni Grossi; Genova: Adele Coccini; Ancona: Gaetano Paci; Roma F: Caterina De Mattheis; Teramo: Antonio Orsini; Caserta 2: Annamaria Tamburrino, Napoli 1: Gaetana La Bella, Napoli 4: Eduardo Nava

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO ANTIPSIKOTICO IN ITALIA: UN'INDAGINE EPIDEMIOLOGICA NEL CAMPIONE ARNO

Di Turi Roberta (a), Berti Alessandra (b), Gruppo di lavoro ARNO*

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

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

Introduzione. Secondo le Linee Guida del Ministero della Salute (Documento n. 14/2007) nella popolazione adulta italiana la prevalenza stimata si aggira intorno allo 0,4%. L'adozione degli antipsicotici atipici, negli ultimi dieci anni, ha molto ampliato le possibilità terapeutiche, ma la loro sicurezza è ancora sotto stretta osservazione. Altro fenomeno preoccupante è l'uso non autorizzato degli antipsicotici di seconda generazione, nonostante le raccomandazioni delle Società Scientifiche Italiane, per il trattamento della *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD - psicosi e/o disturbi del comportamento correlati alla demenza) 15% degli anziani ha avuto disturbi del comportamento, il 30% delle persone oltre i 75 anni soffre di Alzheimer. Scopo dell'analisi condotta è quello di esplorare i consumi degli antipsicotici in Italia e rilevare eventuali differenze nelle consuetudini prescrittive nelle diverse Regioni italiane con particolare attenzione alle fasce di popolazione a maggior rischio.

Metodi. È stato analizzato il mercato nazionale attraverso il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche presenti nell'Osservatorio ARNO del CINECA, un *database* clinico di popolazione che raccoglie le prestazioni sanitarie di 10.441.432 abitanti residenti nel territorio di 32 AASSLL di 9 Regioni italiane. Le analisi si riferiscono a un sottocampione di 28 AASSLL aventi a disposizione i dati per l'anno 2008 e riguardano principalmente i soggetti trattati.

Risultati. I risultati delle analisi condotte mostrano una prevalenza pari all'1% (con una spesa media di 272,95 euro per trattato). La prevalenza cresce al crescere dell'età, fino ai 44 anni sono maggiormente trattati gli uomini, mentre nelle fasce anziane sono più trattate le donne. La spesa media per trattato ha invece un andamento inverso (dai 15 anni in poi diminuisce progressivamente). I primi 5 principi attivi maggiormente prescritti (in termini di trattati) nella popolazione sono aoperidolo, olanzapina, quetiapina, litio, risperidone con una spesa media per trattato che oscilla da 21,44 euro a 744,41 euro. Ci sono differenze di prevalenza nelle diverse aree territoriali del campione ARNO (da 0,7 a 1,5 circa che negli ultrasessantacinquenni oscilla da circa 1,5 a 3,7). La prescrizione degli antipsicotici in concomitanza con terapie cardiovascolari (che rappresenterebbe un'area di impiego inappropriato e dall'alto profilo di rischio) registra una percentuale complessiva del 54,6% che negli ultraottantenni raggiunge l'86,2%. L'analisi condotta sul campione ARNO evidenzia un'elevata percentuale di pazienti in trattamento con 1-3 confezioni nell'anno 2008 (40%).

Conclusioni. Le analisi condotte nel campione ARNO mostrano una notevole variabilità territoriale in ambito prescrittivo. Il problema del trattamento della popolazione anziana va approfondito non trascurando il rischio cardiovascolare incrementato dall'uso degli antipsicotici atipici in alcuni casi probabilmente abusati.

** Gruppo di lavoro ARNO: Belluno: Antonella De Marco; Bassano del Grappa: Margherita Checchetto; Ovest Vicentino: Maria Paola Cariolato; Vicenza: Anna Maroni; Pieve di Soligo: Daniela Maccari; Asolo: Roberta Callegari; San Donà di Piave: Maria Elvira Ferrari; Mirano: Luisa Cordella; Chioggia: Bianca Pari, Alta Padovana: Antonella Pedrini; Padova: Anna Maria Grion; Este: Maria Gabriella Zogno; Rovigo: Luisa Monti; Adria: Grazia Rizzotti; Verona: Luigi Mezzalana; Legnago: Silvia Brasola; Bussolengo: Antonella Ferrari; Livorno: Fabio Lena; Firenze: Teresa Brocca; Viareggio: Gianni Grossi; Genova: Adele Coccini; Ancona: Gaetano Paci; Roma F: Caterina De Mattheis; Teramo: Antonio Orsini; Caserta 2: Annamaria Tamburrino, Napoli 1: Gaetana La Bella, Napoli 4: Eduardo Nava*

USO DI FARMACI ANTIDIABETE E RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE IN UNA COORTE DI DIABETICI RESIDENTI NELLA ASL ROMA D

Fano Valeria (a), Pezzotti Patrizio (b), Pagnozzi Eugenia (a)

(a) ASL RMD, Roma

(b) Laziosanità, Agenzia di Sanità Pubblica, Roma

Introduzione. Il Diabete Mellito (DM), è caratterizzato da un'elevata incidenza di patologie concomitanti e da alti tassi di ospedalizzazione a causa della sua complessità clinica.

Obiettivi. Descrivere il ricorso all'uso di farmaci e valutare il rischio di ricovero ospedaliero di una coorte di diabetici (prevalenti al 31/12/2007) identificata attraverso i sistemi informativi correnti.

Metodi. *Record linkage* per l'anno 2008 di pazienti con DM residenti nella ASL RMD con: l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per identificare il ricorso al ricovero causa-specifico; con l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche per rilevare l'uso di farmaci antidiabetici (ATC A10). Sono stati calcolati i Rischi Relativi (RR) di ospedalizzazione causa-specifici ed aggiustati per sesso ed età con un modello di regressione di Poisson, rispetto ai residenti non diabetici; per gli adulti maggiori di 35 anni sono stati inoltre calcolati i RR stratificati per classi di età, sesso e terapia antidiabetica al *baseline* (nessuna terapia, ipoglicemizzanti orali, insuline).

Risultati. Sono stati identificati 30.127 pazienti con DM a fine 2007 (prevalenza standardizzata: 5,8% uomini, 5,2% donne; 60% ultrasessantacinquenni). Circa l'80% dei diabetici aveva fatto uso di farmaci antidiabete nel corso del 2007 e di questi il 20% aveva fatto uso di insuline. Nel 2008 la maggior parte dei diabetici ha mantenuto lo stesso tipo di terapia farmacologica (73% nessuna terapia, 91% ipoglicemizzanti orali, 92% insuline). Il 17% ha avuto almeno una ospedalizzazione durante il 2008 (1,6 ricoveri per persona; 4% delle diagnosi principali di diabete mellito, codice della Classificazione Internazionale delle Cause di Morte con Modificazioni Cliniche, ICD9-CM=250). Oltre il 70% dei ricoveri ha riguardato pazienti ultrasessantacinquenni. Il RR di ospedalizzazione per tutte le cause rispetto ai non diabetici è pari a 1,8 (95% CI=1,7-1,8); sono stati osservati eccessi statisticamente significativi di ricoveri per malattie del sistema nervoso (RR=1,7; 95% CI=1,5-1,9), per patologie della retina (RR=3,3; 95% CI=2,2-4,8), per malattie cardiovascolari (RR=2,4; 95% CI=2,2-2,5); in particolare per: ischemie (RR=3,0; 95% CI=2,7-3,3), infarto (RR=3,0; 95% CI=2,5-3,5), scompenso cardiaco congestizio (RR=3,0; 95% CI=2,6-3,4), malattie del sistema genitourinario (RR=1,6; 95% CI=1,5-1,8); in particolare rene, RR=3,8; 95% CI=3,2-4,6 e infine per amputazione degli arti inferiori RR=5,5; IC 95%=4,2-6,4). Nei diabetici adulti (≥ 35 anni) i RR strato specifici indicano eccessi per tutte le cause considerate; rischi particolarmente elevati si osservano per le malattie del sistema nervoso, le malattie cardiovascolari e le amputazioni e riguardano i pazienti che fanno uso di insuline, in particolare quelli di 60-74 anni e le donne ultrasessantacinquenni. Per i pazienti che fanno uso di ipoglicemizzanti orali si osservano

RR minori rispetto ai pazienti che non risultano fare uso di farmaci antidiabete, in particolare per le tromboflebiti.

Conclusioni. Questo studio conferma gli elevati tassi di ospedalizzazione dei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale, evidenziando un rischio più elevato per coloro che fanno uso di insuline. I confronti tra diversi gruppi di terapia mostrano rischi maggiori per coloro che non risultano fare uso di farmaci antidiabete rispetto ai pazienti che assumono ipoglicemizzanti orali, i quali rappresentano un gruppo più stabile e più protetto rispetto alle complicanze della patologia.

PRESCRIZIONI OFF-LABEL: ESPERIENZA DELLA AUSL DI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Denti Paola (a), Busani Corrado (a), Chiari Corrado (b), Fares Lidia (c), Ferretti Tiziano (b), Gigliobianco Andrea (d), Marconi Bettina (a), Miselli Mauro (e), Montagna Gino (f), Pellati Morena (g), Viaroli Mario (b), Riccò Daniela (h)

(a) Dipartimento Assistenza Farmaceutica, AUSL, Reggio Emilia

(b) Medici di Medicina Generale, Reggio Emilia

(c) Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

(d) Direttore Ospedaliero AUSL, Reggio Emilia

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

(f) Pediatra di Libera Scelta, Reggio Emilia

(g) Dipartimento Cure Primarie AUSL, Reggio Emilia

(h) Direzione Sanitaria, AUSL, Reggio Emilia

Introduzione. Di fronte alle frequenti prescrizioni fuori indicazione rilevate nei controlli delle ricette e alle richieste di erogazione gratuita di medicinali *off-label* pervenute ai Dipartimenti di Assistenza Farmaceutica e Cure Primarie, nel giugno del 2005 la AUSL di Reggio Emilia ha deciso di affrontare il problema alla radice. Ha così istituito una commissione col compito di valutare tutte le richieste di impieghi fuori indicazione ed esprimere un parere sulla loro appropriatezza/razionalità, condizione necessaria per il riconoscimento della gratuità della dispensazione. L'arco temporale considerato va da luglio 2005 (inizio di attività della commissione) alla fine del 2009. La Commissione è tuttora attiva. Obiettivo dichiarato: individuare i casi clinici privi di risposte adeguate in termini di terapia e di percorsi assistenziali e alleviare l'onere economico a carico delle famiglie. Obiettivo altrettanto importante, anche se non esplicito: far emergere, tramite un percorso riconosciuto in sede locale, il sommerso delle prescrizioni *off-label* a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), responsabilizzare i medici nelle scelte terapeutiche "condivise", mettendoli nelle condizioni di prendersi in carico il paziente con ragionevoli margini di sicurezza.

Metodi. La commissione valuta solo medicinali di classe A (tranne quelli con Note limitative AIFA) e di classe H (utilizzabili in ambiente extraospedaliero); sono esclusi i farmaci di classe C, a carico degli assistiti. La cadenza delle riunioni è ravvicinata (almeno una volta al mese); per ogni caso clinico, l'esperto in informazione indipendente provvede a reperire la bibliografia necessaria alla discussione e a farla pervenire in tempo utile a tutti i componenti. La richiesta per indicazioni non registrate deve essere accompagnata da una relazione tecnica accurata; in caso di esito negativo, non è prevista una risposta scritta motivata, mentre in caso di accoglimento della richiesta, la dispensazione del medicinale avviene tramite distribuzione diretta presso i Servizi Farmaceutici distrettuali della ASL previa autorizzazione emessa dalla Direzione Sanitaria. Per consentire un idoneo monitoraggio del trattamento, il medico è tenuto a seguire le indicazioni della commissione sui controlli ematochimici necessari e sulla loro frequenza nonché a redigere una breve relazione periodica sull'andamento del caso. La mancanza di tale relazione comporta la sospensione della erogazione del farmaco a carico del SSN.

Risultati. Le domande di farmaci *off-label* accompagnate da una relazione completa prese in esame dalla commissione nei primi due anni e mezzo (2005-2007) sono state 70: 55 (79%) hanno avuto risposta positiva, 15 (21%) non sono state accettate in quanto giudicate prive dei necessari requisiti clinico-anamnestici per un tentativo terapeutico a carico del SSN. Le richieste di farmaci *off-label* esaminate dal gruppo tecnico nel periodo 2008-2009 sono state complessivamente 87. La Commissione ha potuto esprimersi in merito a 66 richieste: 37 (42%) hanno ricevuto parere positivo con attivazione del percorso di erogazione diretta del farmaco; 7 (8%) sono state accolte, ma senza attivazione del percorso di erogazione; 22 (25%) hanno avuto risposta negativa. A distanza di due anni è stata realizzata una analisi a parte per i primi 55 casi per i quali la commissione aveva espresso parere positivo per l'uso *off-label*: di questi a gennaio 2008 solo 38 pazienti risultavano ancora in trattamento.

Conclusioni. All'utilità sotto il profilo metodologico e formativo per i singoli membri (sviluppo di una autonomia critica nella lettura dei dati scientifici, discussione dei casi, confronto tra culture professionali diverse, ecc.), l'esperienza, che non ha inteso sostituirsi, per competenza e autorevolezza, a quella già esistente presso il Ministero, ha avuto il merito di sollecitare una presa in carico globale di pazienti "difficili" da parte del medico di medicina generale, altrimenti escluso dalla gestione e dal monitoraggio di terapie per loro stessa natura specialistiche. Rispetto ai primi 2 anni e mezzo, le richieste/anno giunte all'attenzione della commissione sono aumentate, probabilmente per il maggior coinvolgimento dei medici di medicina generale, informati in varie circostanze dell'esistenza di questo percorso di erogazione di farmaci *off-label*. A fronte del maggior ricorso alla commissione, indice di aumentata sensibilità dei medici al problema della prescrizione *off-label*, permane la difficoltà a far rispettare ai medici coinvolti la procedura di monitoraggio che richiede relazioni periodiche sull'andamento clinico dei casi. L'elevato tasso di sospensioni dei trattamenti non rappresenta un fatto sorprendente considerando la gravità dei casi, in molti dei quali il trattamento richiesto rappresentava una delle ultime possibilità terapeutiche dopo il fallimento di altri tentativi.

RISK MANAGEMENT PLAN: È UNO STRUMENTO UTILE PER MIGLIORARE LA SICUREZZA DEI FARMACI?

Frau Serena (a), Font Pous Maria (a), Luppino Maria Rosa (a), Conforti Anita (b)
(a) *Dialogo sui Farmaci, Servizio Farmaceutico Territoriale, ULSS 20, Verona*
(b) *Farmacologia Clinica, Università degli Studi, Verona*

Introduzione. Secondo la normativa europea in vigore dal 2005, le Agenzie regolatorie hanno la facoltà di richiedere alle ditte farmaceutiche la presentazione di un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* - RMP) mediante il quale le aziende si impegnano ad implementare attività di farmacovigilanza. L'obiettivo di questo studio è quello di descrivere le caratteristiche dei RMP relativi a 15 farmaci entrati in commercio in Italia dopo autorizzazione dall'Agenzia Europea per i medicinali (*European Medicines Agency* - EMA) e analizzare il loro impatto sulla sicurezza 2 anni dopo la loro commercializzazione.

Metodi. Dei 90 nuovi principi attivi approvati dall'EMA mediante procedura centralizzata europea durante il 2006 e il 2007, ne sono stati selezionati 15. Di questi 15 farmaci sono stati analizzati i profili di sicurezza ed i relativi RMP. Sono state considerate anche tutte le comunicazioni sulla loro sicurezza, pubblicate dall'Agenzia europea nel periodo *post-marketing*.

Risultati. Sono state rilevate 157 aree specifiche relative alla sicurezza dei 15 farmaci valutati. La principale attività proposta nel RMP era la farmacovigilanza di *routine*, mentre per 12 farmaci era prevista l'implementazione di nuovi studi di sicurezza. Solo per 4 farmaci gli studi proposti erano identificabili attraverso una sigla, e solo 5 studi erano registrati nei registri *clinicaltrial.gov* e WHO. Le attività di minimizzazione del rischio erano state previste per 5 farmaci, sotto forma di attività di formazione rivolte a medici e/o pazienti. Per 12 farmaci sono emersi nuovi aspetti di sicurezza, che hanno determinato delle variazioni di tipo II all'interno del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Circa la metà di tali variazioni (N=19; 49%), riguardavano aspetti di sicurezza che non erano stati previsti dal RMP. Inoltre, sono stati pubblicati 9 comunicati sulla sicurezza per 6 dei 15 principi attivi valutati e uno di questi è stato ritirato dal commercio per motivi di sicurezza.

Conclusioni. Questo studio porta alla luce diverse criticità di questo strumento:

- proposte inadeguate per valutare l'incertezza sulla sicurezza dei farmaci;
- scarsa trasparenza nella valutazione e nella comunicazione del rischio.

P APPLICAZIONE DELLA LEGGE 425/96 COME STIMOLO PER LA RICERCA SULL'USO DEI FARMACI: IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA E ANTAGONISTI DEL RECETTORI ADRENERGICI

Garbarino Elena, Avataneo Maria Margherita, Battaglia Vittorio
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale CN2, Alba-Bra, Cuneo

Introduzione. Il controllo delle prescrizioni in ottemperanza all'art. 1 legge 425/96 prevede la verifica che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco, permette inoltre di acquisire dati che stimolano la ricerca sull'uso dei farmaci per le indicazioni non previste dall'Autorizzazione all'Immissione in Commercio degli stessi.

Metodi. Utilizzando il *database* aziendale sono state estratte le prescrizioni SSN 2008-2009-I trimestre 2010 di farmaci autorizzati per l'ipertrofia prostatica benigna a pazienti femmine. Si è provveduto contemporaneamente ad effettuare una ricerca bibliografica sull'uso *off-label* dei principi attivi prescritti.

Risultati. Una prima analisi delle ricette SSN 2008-2009-I trimestre 2010 ha evidenziato un notevole numero di pazienti maschi a cui è stato attribuito anagraficamente il codice fiscale (unico strumento identificativo univoco) con modalità errata e un discreto numero di ricette redatte a mano, che ha favorito errori nella lettura ottica della ricetta con attribuzione errata della prescrizione a pazienti femmine. Il successivo controllo anagrafico ha portato all'eliminazione del 45% dei *record* iniziali. Le restanti 294 prescrizioni a pazienti femmine risultano così distribuite: alfuzosina 1,7%, doxazosina 0,3%, tamsulosina 11,9%, terazosina 82,3%, dutasteride 0,7%, finasteride 3%. L'alta percentuale prescrittiva di terazosina, dovuta all'autorizzazione del farmaco per l'ipertensione arteriosa, si riassume tra il prescritto del medico e il dispensato del farmacista (non sempre corrispondenti), in 7 specialità di cui 2 autorizzate solo per l'ipertensione, 3 solo per l'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB) e 2 per entrambe e 4 generici di cui 1 autorizzato solo per IPB e 3 anche per l'ipertensione. La ricerca bibliografica sull'uso degli antagonisti-alfa-adrenergici ha messo in luce 2 metanalisi del 2005-2006 (11 e 9 RCT) su tamsulosina, terazosina e doxazosina e 1 studio americano del 2008 su alfuzosina utilizzati per l'espulsione dei calcoli ureterali, che mostrano risultati incoraggianti (*Number Needed to Treat* pari a 4) e omogenei per tutti gli antagonisti. Le pazienti che hanno ricevuto un'unica prescrizione di antagonisti alfa-adrenergici sono 47 (solo 4 per terazosina) e ciò potrebbe giustificare un uso *off-label* (da verificare).

Conclusioni. La situazione autorizzativa della terazosina genera difficoltà nell'effettuazione di quanto previsto dalla legge 425/96 e sarebbe auspicabile un intervento normativo in merito, applicabile in questi casi. L'invio da parte dei medici di medicina generale di pazienti con calcolosi renale e prescrizione specialistica di antagonisti-alfa-adrenergici, alla distribuzione diretta presso le aziende sanitarie, consentirebbe attraverso un confronto delle lettere di dimissione con gli studi clinici, la raccolta di dati integrativi sull'uso extra-autorizzazione di questa categoria di farmaci.

NOTA AIFA 79: LA LEGGE 425/96 COME STRUMENTO DI ANALISI E SPUNTO DI RICERCA

Garbarino Elena, Avataneo Maria Margherita, Battaglia Vittorio
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra, Cuneo

Introduzione. L'articolo 3 della legge 94/98 prevede che il medico si attenga alle indicazioni terapeutiche ed alle vie e modalità di somministrazione previste dall'Autorizzazione alla Immissione in Commercio per prescrivere in regime SSN, l'art. 1, legge 425/96 prevede la verifica che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal SSN sia conforme alle condizioni previste dall'AIFA. I dati estrapolati possono coadiuvare la revisione delle AIC.

Metodi. Sono state estratte tramite il *database* aziendale le prescrizioni SSN anno 2009 dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, regolamentati dalla Nota 79 AIFA. È stato fatto un *focus* sulle ricette redatte a pazienti maschi.

Risultati. Le prescrizioni a pazienti maschi risultano 728 di cui 344 (per 69 pazienti) secondo indicazioni AIC (56,7% acido alendronico 10 mg; 43,3% acido risedronico 35 mg) e 384 (per 118 pazienti) non conformi a quanto previsto dalle schede tecniche, poiché non autorizzate per pazienti maschi (45,4% acido alendronico 70 mg; 33,5% acido alendronico + vitamina D3; 3,9% acido risedronico 5 e 75 mg, 2% acido ibandronico e 14,8% ranelato di stronzio). La quota di acido alendronico generico 70 mg è 46,8%. La stratificazione dei pazienti per età ha evidenziato nel gruppo con prescrizione autorizzata: pazienti 100 anni 0,9%, 90-99 anni 7,6%, 80-89 anni 26,3%, 70-79 anni 34,7%, 60-69 anni 11%, 50-59 anni 14,4%, nessun paziente 40-49 anni, 30-39 anni 5,1%. In questo gruppo il 61,2% (19/31) dei pazienti in terapia con formulazioni che prevedono un'assunzione quotidiana, ha proseguito la cura per oltre 5 mesi. Nel gruppo con prescrizione non autorizzata, la distribuzione degli assistiti è la seguente: pazienti 90-99 anni 1,4%, 80-89 anni 33,3%, 70-79 anni 36,2%, 60-69 anni 14,5%, 50-59 anni 13%, 40-49 anni 1%, nessun paziente 30-39 anni. Dei 118 pazienti in terapia il 41,5% ha proseguito la cura per oltre 5 mesi ed in questo gruppo ha assunto la terapia settimanale l'81,6% (40/49). In 48 casi il paziente ha ricevuto una sola prescrizione.

Conclusioni. I risultati mostrano una maggiore *compliance* nell'assunzione delle formulazioni settimanali. La stratificazione per età consentirebbe per alcune fasce uno studio che preveda l'arruolamento dei pazienti da parte dei medici di medicina generale e il loro monitoraggio, con raccolta dati per un eventuale ampliamento delle indicazioni terapeutiche delle formulazioni non prescrivibili attualmente a pazienti uomini.

FARMACOVIGILANZA E SEGNALAZIONE SPONTANEA DI ADR: ESPERIENZA IN UN POLICLINICO UNIVERSITARIO

Gentile Rossella Lucia Ermelinda, Celeste Maria Grazia
*Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata,
Roma*

Introduzione. Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) costituiscono uno strumento fondamentale per migliorare il profilo di tollerabilità dei farmaci in commercio. Considerata l'innovatività terapeutica e gli ambiti di applicazione che caratterizzano la pratica clinica nel Policlinico Tor Vergata (PTV), nel 2009 sono state realizzate numerose iniziative di formazione ed informazione degli operatori sanitari sulla Farmacovigilanza. Successivamente è stata condotta un'analisi delle segnalazioni di ADR registrate nel 2009, per verificare l'efficacia degli interventi realizzati ed eventuali criticità del sistema di segnalazione.

Metodi. L'indagine è stata condotta analizzando le schede di segnalazione cartacee ed utilizzando elaborazioni e *report* disponibili sul Portale della Rete di FV dell'AIFA. Sono stati consultati i Registri AIFA per il Monitoraggio (RAM), l'Elenco dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio Intensivo (EFMI) e le schede tecniche dei farmaci oggetto delle segnalazioni analizzate. Per ciascuna segnalazione sono stati analizzati: Principio Attivo (PA) sospetto, PA sottoposto a Monitoraggio Intensivo, PA appartenente ai Registri AIFA, sesso del paziente, gravità e notorietà della ADR, fonte di segnalazione.

Risultati. Nel 2009, sono pervenute al Responsabile Aziendale per la Farmacovigilanza del PTV 54 segnalazioni (1 relativa al vaccino per virus pandemico H1N1). Le segnalazioni, tutte effettuate da medici ospedalieri, interessano 24 PA: 9 inclusi nell'EFMI, 8 soggetti ai RAM. Delle segnalazioni analizzate: 62,96% interessa donne, 37,04% interessa uomini; 40,74% riguarda farmaci sottoposti a monitoraggio (EFMI e/o RAM); 20,37% sono gravi; 24,7% sono inattese; 16,7% sono gravi e inattese, tutte relative a farmaci sottoposti a Monitoraggio (EFMI e/o RAM); 68,5% sono non gravi ed attese (di cui 1 per vaccino, 6 per farmaci sottoposti a Monitoraggio).

Conclusioni. Dall'indagine è emerso che le segnalazioni registrate nel PTV nel 2009 superano del 24% quelle del 2008 e costituiscono il 15% delle segnalazioni del Lazio; inoltre, il 40,74% di esse interessa farmaci sottoposti a Monitoraggio. I risultati ottenuti confermano l'efficacia e la validità delle numerose iniziative condotte nel PTV nel 2009, orientate alla sensibilizzazione alla segnalazione, all'informazione e alla formazione degli operatori sanitari in materia di Farmacovigilanza. Tuttavia, l'analisi ha evidenziato che il 55,5% delle segnalazioni sono attese, non gravi e relative a farmaci non sottoposti a monitoraggio, rilevando pertanto alcune criticità nel sistema di segnalazione che saranno oggetto di ulteriori iniziative ed attività nell'ambito del PTV, in linea con l'orientamento della Regione Lazio, che nel 2010 ha promosso diversi Progetti per la Farmacovigilanza.

PRONTUARIO TERAPEUTICO OSPEDALIERO: STRUMENTO DECISIONALE PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA ED IL GOVERNO DELLA SPESA

Gentile Rossella Lucia Ermelinda, Celeste Maria Grazia, Faccendini Paolo
*Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata,
Roma*

Introduzione. Nell'ambito del Governo Clinico, il Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) costituisce uno strumento decisionale fondamentale per promuovere l'uso appropriato dei farmaci ed assicurare il controllo dei loro costi; è uno strumento di lavoro flessibile, utilizzato dalla Commissione Terapeutica Aziendale (CTA) per indirizzare i comportamenti professionali verso un utilizzo razionale dei farmaci.

Metodi. In quest'ottica, nel Policlinico Tor Vergata (PTV), la Segreteria Scientifica della CTA (SSCTA) (di pertinenza della Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica), ha definito criteri specifici per valutare l'introduzione di un farmaco nel PTO sulla base di elementi oggettivi. Il percorso, definito dalla SSCTA, strutturato secondo i principi del *Technology Assessment* e dell'*Evidence Based Medicine*, prevede:

- verifica della corretta compilazione della richiesta di inserimento su modulo aziendale;
- verifica della presenza del Principio Attivo (PA) nella forma farmaceutica richiesta, nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale Regionale (PTOTR), requisito essenziale per l'inserimento in PTO;
- analisi della relazione medica contenente la motivazione della richiesta;
- analisi degli studi clinici a supporto;
- eventuale ricerca di ulteriori studi;
- acquisizione dell'offerta economica dalla/e ditte produttrice/i;
- verifica della presenza di PA clinicamente sovrapponibili nel PTO (con evidenziazione delle indicazioni terapeutiche approvate e comparazione economica del costo terapia/die/settimana/ciclo). Sulla base delle informazioni acquisite, la SSCTA elabora, per ciascun farmaco, una scheda riassuntiva per agevolare la valutazione della CTA, in relazione ad appropriatezza d'uso, efficacia, sicurezza e sostenibilità dei costi.

Risultati. Con questo criterio, nel 2009 sono stati esaminati 61 PA: 43 per l'inserimento e 18 per l'eliminazione dal PTO. Di essi 14 PA sono stati inseriti in PTO senza restrizioni d'uso, 14 con richiesta motivata nominativa (2 antibiotici, 8 antitumorali, 4 farmaci biologici), 10 con limitazione per i prescrittori (9 antiretrovirali, Cinacalcet), 1 con limitazione d'uso per le indicazioni terapeutiche (Paliperidone limitato al trattamento della schizofrenia acuta), 4 hanno sostituito PA clinicamente sovrapponibili presenti in PTA, 4 non sono stati approvati per mancanza di prove di documentata efficacia e/o mancanza di sicurezza d'impiego e/o economicamente non sostenibili. 18 PA sono stati eliminati dal PTA: 13 per consumi esigui, 4 sostituiti da altri PA, 1 perché fuori produzione.

Conclusioni. Una corretta gestione del PTOR non può essere *opinion based*, ma basata su criteri espliciti; nella nostra esperienza, questa linea di indirizzo, oltre a rendere il PTO uno strumento condiviso e validato, ha favorito, il confronto tecnico-scientifico multidisciplinare ed ha avuto un riscontro favorevole anche da parte dei clinici.

PROMOZIONE DELL'APPROPRIATEZZA D'USO DELLE STATINE NEL RISPETTO DELLE DIRETTIVE REGIONALI: ESPERIENZA IN UN POLICLINICO UNIVERITARIO

Gentile Rossella Lucia Ermelinda, Celeste Maria Grazia, Faccendini Paolo, Antonini Lucy
Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. I farmaci appartenenti alla classe degli Inibitori HMG-CoA Reduttasi rappresentano più dell'8% della spesa farmaceutica convenzionata nel Lazio. In previsione della significativa riduzione dei costi favorita dalla scadenza brevettuale di simvastatina e pravastatina, la Regione Lazio, con Decreto del Commissario *ad acta* n. 45 del 02/07/2009, ha definito alcune misure per promuovere l'utilizzo appropriato delle statine, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche e dei dati di prescrizione farmaceutica regionali, da cui emerge l'utilizzo di molecole più costose rispetto ai livelli nazionali.

Metodi. Nel rispetto di tale Decreto, la Unità Operativa Complessa di Farmacia Clinica del Policlinico Tor Vergata (PTV), nell'ambito delle attività della Commissione Terapeutica Aziendale, ha effettuato una revisione delle statine presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), sulla base del confronto delle indicazioni terapeutiche approvate e della comparazione economica del costo terapia/*die*, nonché delle direttive regionali. Le valutazioni effettuate hanno portato all'inserimento della simvastatina in tutti i dosaggi (10 mg/20 mg/40 mg) e l'eliminazione di atorvastatina (10 mg/20 mg/40 mg) e Rosuvastatina 10 mg dal PTO. Sono state, inoltre, introdotte limitazioni d'uso per atorvastatina 40 mg e rosuvastatina 10 mg, acquistate su richiesta motivata esclusivamente per particolari esigenze del Reparto di Cardiologia, in cui sia richiesto l'impiego di statine ad alta potenza d'azione.

Risultati. Nel 2008, nel PTO erano presenti: atorvastatina e rosuvastatina, i cui consumi erano rispettivamente: atorvastatina (10 mg-20 mg-40 mg) 92%, rosuvastatina 10 mg 8%. Nel I semestre del 2009, dopo l'introduzione in PTO della simvastatina in tutti i dosaggi e l'eliminazione dell'atorvastatina 10 mg e 20 mg, il consumo di statine era così ripartito: simvastatina (10-20-40 mg) 29%, rosuvastatina 10 mg 4%, atorvastatina 40 mg 67%. Nel II semestre 2009, dopo l'eliminazione dal PTO della atorvastatina 40 mg e rosuvastatina 10 mg, i consumi erano così distribuiti: simvastatina (10-20-40 mg) 45%, atorvastatina 40 mg 38%, rosuvastatina 10 mg 17%. Nel I quadrimestre 2010: atorvastatina 40 mg cpr 23%, simvastatina (10-20-40 mg) 64%, rosuvastatina 13%.

Conclusioni. I risultati ottenuti hanno evidenziato che nel 2009, il consumo di simvastatina ha costituito il 38% del totale delle statine erogate, di poco inferiore all'obiettivo fissato dal Decreto regionale per il 2009 (40%); nel I quadrimestre 2010 la quota prescrittiva di simvastatina ha raggiunto il 64%, pertanto in proiezione, per il 2010, si prevede che tale quota supererà del 18% il *target* fissato dal Decreto regionale per il 2010 (50%). Questi dati confermano l'efficacia delle azioni intraprese per l'adempimento alle disposizioni regionali, nonostante le criticità e le esigenze che caratterizzano la pratica clinica nell'ambito di un Policlinico Universitario.

P **GESTIONE DELLE SOLUZIONI CONCENTRATE CONTENENTI POTASSIO PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA: APPLICAZIONE ED IMPLEMENTAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI**

Gentile Rossella Lucia Ermelinda, Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy
*Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica, Fondazione PTV, Policlinico Tor Vergata,
Roma*

Introduzione. L'inappropriato utilizzo di soluzioni concentrate di potassio (K) per uso endovenoso comporta un grave rischio per il paziente in ambito ospedaliero. Tale problema, oggetto della Raccomandazione Ministeriale (RM) n. 1/2005, è stato ripreso dalla RM n. 7/2008. In ottemperanza a quanto stabilito dalla RM n. 1/2005, nel 2005 la Direzione Sanitaria del Policlinico Tor Vergata (PTV) ha elaborato una procedura per la gestione delle soluzioni concentrate contenenti Potassio Cloruro (KCl). A febbraio 2010, la Unità Operativa Complessa Farmacia Clinica ha rivisto, aggiornato ed integrato tale procedura alla luce della RM n. 7/2008, estendendola a tutte le soluzioni concentrate di K per uso endovenoso.

Metodi. I farmacisti hanno:

- analizzato i contenuti della RM n. 7/2008;
- individuato tutte le soluzioni concentrate di K, presenti in magazzino;
- riesaminato le Aree Critiche di Assistenza (ACA) ove sia richiesto l'uso urgente del farmaco, autorizzate a detenere scorte di soluzioni concentrate di K;
- effettuato ricerche bibliografiche e consultato la scheda tecnica dei prodotti, per fornire informazioni utili alla prescrizione, preparazione, somministrazione delle soluzioni di K;
- aggiornato il modulo di richiesta di K in soluzione concentrata, estendendolo a tutte le soluzioni concentrate di K;
- predisposto il modulo per la prescrizione di K in soluzione concentrata e l'etichetta per soluzioni diluite di K allestite in reparto.

Risultati. Le soluzioni concentrate di K oggetto della nuova procedura sono:

- potassio aspartato 1mEq/ml fiale (10ml);
- potassio cloruro 2mEq/ml fiale (10ml);
- potassio fosfato 2mEq/ml fiale (10ml).

Alle ACA autorizzate a detenere scorte di soluzioni concentrate di K, individuate dalla precedente procedura (Cardiologia, Nefrologia/Dialisi, Pronto Soccorso, Terapie Intensive), sono state aggiunte altre 5 ACA: Anestesia e Rianimazione, Blocco Operatorio, Ematologia, Medicina D'urgenza, Unità Coronarica. Rispetto alla precedente, la nuova procedura contiene informazioni utili ed istruzioni operative più dettagliate relative a: prescrizione, approvvigionamento anche in caso di chiusura del Servizio di Farmacia, preparazione, controllo e tracciabilità delle soluzioni concentrate contenenti K. Alla procedura sono allegati: modulo di richiesta e per la prescrizione di K in soluzione

concentrata ed etichetta per soluzioni diluite allestite in reparto. Tale procedura, condivisa con i Responsabili del Progetto aziendale sul *Risk Management* è stata approvata dalla Direzione Sanitaria.

Conclusioni. Le soluzioni concentrate di potassio devono essere considerate farmaci ad alto rischio e pertanto vanno trattate come sostanze controllate, stabilendo precise restrizioni nell'approvvigionamento, nell'utilizzo, conservazione, preparazione e somministrazione e standardizzando le modalità di comportamento degli operatori sanitari. Il rispetto di procedure e/o protocolli periodicamente revisionati, garantisce una riduzione dei rischi ed una maggiore sicurezza per il paziente.

P FARMACOEPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO DI POPOLAZIONE

Giannini Romina (a), Misciagna Giovanni (b), Chielli Angela (a), Guerra Vito (b), Lattarulo Michele (c)

(a) Area Farmaceutica Distretto 14, ASL BA, Bari

(b) Unità Operativa Complessa di Epidemiologia, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico S. De Bellis, Castellana Grotte, Bari

(c) Unità Operativa Complessa di Farmacia, Policlinico, Bari

Introduzione. L'attenzione di diversi gruppi di ricerca negli ultimi anni si è focalizzata sulle possibili cause e sui fattori di rischio della demenza di Alzheimer (*Alzheimer Disease* - AD) suggerendo associazioni tra AD e fattori di rischio quali ipertensione, diabete mellito, fibrillazione atriale, aterosclerosi generalizzata, colesterolo totale. Obiettivo di questo lavoro è stato quello di studiare l'associazione tra AD e terapie farmacologiche ricevute prima della diagnosi clinica

Metodi. Caso-controllo: i casi sono soggetti del distretto socio-sanitario 14 della ASL BA che hanno ricevuto per la prima volta diagnosi di AD nel biennio 2008-2009 e sono stati reclutati dai registri relativi alla patologia di Alzheimer in possesso dell'Area Farmaceutica del distretto. I controlli sono soggetti selezionati dalla stessa coorte (residenti del distretto 14 della ASL BA) dei casi, in rapporto 1:1 con i casi, che non hanno ricevuto diagnosi di Alzheimer al 31 dicembre 2009. Tali soggetti hanno lo stesso sesso e un'età ± 3 anni del relativo caso e sono stati selezionati dalla stessa lista del medico di famiglia che ha generato il relativo caso. Di ciascun soggetto si è valutata l'esposizione a tutte le terapie farmacologiche ricevute in sistema SSN nei tre anni precedenti all'anno di reclutamento consultando gli archivi elettronici della Svim Service. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati metodi descrittivi di analisi dei dati e semplici indicatori di associazione per studi caso-controllo (*Odds Ratio* - OR). Gli indicatori di associazione sono stati corretti per i fattori di confondimento con la regressione logistica.

Risultati. L'analisi evidenzia un'associazione negativa tra AD e il gruppo terapeutico dei fluochinoloni (OR=0,39; p=0,012; IC 95%=0,19-0,82). Il carbonile in C4 e il carbossile in C3 rendono queste molecole capaci di chelare metalli di e tri-valenti. Diverse osservazioni suggeriscono che i metalli di transizione, bi o tri-valenti, sono in grado di accelerare il processo di aggregazione del peptide β -amiloide. Inoltre, le placche amiloidi sono particolarmente ricche di Cu, Fe e Zn e le concentrazioni di metalli di transizione nei fluidi extracellulari tendono ad aumentare in corso di invecchiamento e di malattie neurodegenerative. La claritromicina ha mostrato un'associazione positiva con la malattia (OR=3,34; p=0,03; IC 95%=1,13-9,94). Questo macrolide è un potente inibitore del CYP4503A pertanto può essere associato ad un incremento della tossicità di farmaci con un ristretto margine terapeutico metabolizzati dal suddetto citocromo. In accordo con i dati in letteratura si evidenzia una chiara tendenza dei derivati dell'acido acetico a svolgere un ruolo protettivo nei confronti della malattia (OR=0,46; p=0,04; IC 95%=0,22-0,98). Inoltre

due antiipertensivi mostrano una tendenza a essere associati negativamente alla malattia: il valsartan/idroclortiazide (OR=0,32; p=0,06; IC 95%=0,10-1,07) e il lisinopril/idroclortiazide (OR=0,46; p=0,09; IC 95%=0,02-1,34). L'elevata attività dell'ACE nell'AD è responsabile dell'incrementata produzione di Angiotensina II e del *signalling pathway* ad essa associato, un mediatore importante dell'iperproduzione di β -amiloide. Sono stati evidenziati due probabili *confounding by indication* della malattia: l'ibersartan (OR=5,30) che viene prescritto nel gruppo dei casi per curare la nefropatia conseguente al diabete, la cui associazione all'Alzheimer sporadico ad esordio tardivo è un dato largamente acquisito e gli SSRI (OR=7,78) che non sono loro fattore di rischio per la malattia, bensì la patologia per la quale vengono indicati, poichè è stata dimostrata una stretta associazione tra demenza e depressione. Dato il numero esiguo del campione e il periodo limitato di esplorazione, i dati emersi da questa indagine preliminare hanno il solo obiettivo di generare ipotesi. Pertanto sarebbe auspicabile ampliare il campione e avviare delle indagini *ad hoc*, di tipo prospettico, sulle singole molecole per seguirne gli effetti nel tempo correlandoli alle dosi e alla frequenza di assunzione.

Conclusioni. Con questo studio preliminare si è voluta avviare una prima fase esplorativa sulla eventuale esistenza di significative correlazioni tra AD e le diverse terapie farmacologiche assunte negli anni immediatamente precedenti alla diagnosi della malattia stessa. Nel caso degli antinfiammatori, degli antiipertensivi del gruppo degli ACE-inibitori e dei sartani, questa tendenza, sembra essere assolutamente in linea con quello che grandi studi hanno già evidenziato. Diverso è il caso dei fluorochinoloni e della claritromicina che hanno mostrato correlazioni con AD ancora molto poco discusse in letteratura. Sarebbe auspicabile implementare la ricerca farmacoepidemiologica al fine di fornire dati e ipotesi su cui costruire un più documentato lavoro di prevenzione della AD.

P DIFFERENZE SOCIALI E DI GENERE NELL'OCCORRENZA DI DIABETE A ROMA: IL CONTRIBUTO DEL SISTEMA INFORMATIVO DELLE PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE

Kirchmayer Ursula, Belleudi Valeria, Agabiti Nera, Bauleo Lisa, Fusco Danilo, Davoli Marina
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Introduzione. La disponibilità di Sistemi Informativi Sanitari (SIS) costituisce una fonte per identificare la popolazione affetta da malattie croniche tra i residenti. Il contributo dei singoli SIS varia a seconda della malattia ed il sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche (FARM) offre la opportunità di identificare anche i malati in condizioni meno gravi, che non risultano dai Sistemi Informativi di Mortalità (SIM) o dai ricoveri ospedalieri (Sistema Informativo Ospedaliero). Il presente studio si basa sulla identificazione della popolazione affetta da Diabete Mellito (DM) attraverso il *linkage* con SIO e FARM. Gli obiettivi dello studio sono: 1) l'analisi del contributo del FARM come fonte di informazione per l'identificazione dei diabetici; e 2) l'analisi di eventuali differenze sociali e di genere nell'occorrenza del DM tra i residenti a Roma.

Metodi. A partire da un modello predittivo sviluppato attraverso il *linkage* tra un *panel* di pazienti con diagnosi certa di DM, il SIO (ricoveri per causa ICD-9-CM 250.xx, anni 2006-08) e il FARM (farmaci antidiabetici, *i.e.* insuline ed analoghi, ipoglicemizzanti orali, anni 2007-08, almeno 2 prescrizioni) è stata identificata la popolazione di 35+ anni affetta da DM e residente a Roma al 31.12.2008. È stato valutato il contributo esclusivo (percentuale dei diabetici identificati solo da FARM) e assoluto (percentuale dei diabetici per i quali sono state trovate prescrizioni di antidiabetici) delle prescrizioni farmaceutiche. Ad ogni diabetico è stato attribuito un indicatore della Posizione Socio-Economica (SEP) basato su dati aggregati della sezione di censimento di residenza (ISTAT 2001). Sono stati calcolati i tassi di prevalenza genere-specifici di DM per SEP (5 livelli), usando come denominatore la popolazione residente dello stesso SEP. I tassi sono stati standardizzati per età usando la popolazione italiana (ISTAT 2001) e sono stati calcolati i rischi relativi (RR) e i limiti di confidenza al 95% (IC), considerando il livello SEP più elevato (SEP-1) come riferimento (RR=1,00).

Risultati. Per il 95,6% dei diabetici identificati attraverso il modello predittivo risultavano almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (contributo assoluto), ed il 55,6% dei casi è stato identificato soltanto grazie alle informazioni del FARM (contributo esclusivo). In generale, la prevalenza del DM risulta maggiore tra i maschi rispetto alle femmine (9,1% vs 7,3%). Per entrambi i generi si osserva il tasso più basso per il livello SEP più alto, con un incremento della prevalenza di DM con l'abbassarsi del livello SEP, in particolare tra le donne: femmine rispetto al SEP-1: SEP-2: RR=1,17 (95% IC:1,13-1,20); SEP-3: RR=1,36 (95% IC:1,32-1,39); SEP-4: RR=1,62 (95% IC:1,58-1,66); SEP-5: RR=1,99 (95% IC:1,94-2,04), negli uomini: SEP-2: RR=1,11 (95% IC:1,08-1,14); SEP-3: RR=1,21 (95% IC:1,18-1,24); SEP-4: RR=1,35 (95% IC:1,32-1,38); SEP-5: RR=1,53 (95% IC:1,49-1,56).

Conclusioni. A Roma, la prevalenza di DM è più alta tra gli uomini rispetto alle donne, ed aumenta proporzionalmente al diminuire del livello socio-economico, in entrambi i generi, con un differenziale maggiore nelle donne.

CONTRIBUTO DELLA ASL DI TARANTO AL POTENZIAMENTO DELLA RETE REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Laddomada Danilo, Cannarile Grazia, Capogrosso Antonia, Tateo Giuseppe, Ferri Emanuele
Unità Operativa Farmacovigilanza, Area Farmaceutica Territoriale, ASL, Taranto

Introduzione. Con la Delibera di Giunta Regionale n. 1.223/09 la Regione Puglia ha avviato un Progetto di Farmacovigilanza attiva: "Sperimentazione di modelli di sorveglianza della prescrizione dei farmaci e di valutazione della spesa farmaceutica in Puglia" con l'obiettivo di monitorare la farmacoutilizzazione di alcune classi terapeutiche (antibiotici, vaccini, *after day pill*, farmaci e presidi antidiabetici) e di accrescere la cultura della farmacovigilanza, sensibilizzando operatori sanitari e non sull'importanza dei dati di sicurezza *post-marketing*.

Metodi. È stato bandito concorso pubblico per titoli ed esami volto all'assunzione di farmacisti da destinare alle Unità Operative di Farmacovigilanza delle ASL. In attesa di ricevere precise direttive applicative del Progetto, i 4 farmacisti assegnati alla ASL TA hanno avviato le seguenti attività sul territorio per potenziare la farmacovigilanza:

- comunicazione del nuovo Progetto di Farmacovigilanza a tutti gli operatori sanitari interessati verso i quali saranno organizzati incontri tematici;
- analisi delle prescrizioni di albumina, gonadotropine corioniche e isotretinoina con verifica dell'appropriatezza prescrittiva;
- predisposizione, in collaborazione con l'Associazione Italiana Medici di Famiglia, di un opuscolo divulgativo sulle modalità d'uso, prescrizione e approvvigionamento di Ossigeno Terapeutico;
- adesione al progetto "IperFV" proposto dal "Gruppo Giovani SIFO" che prevede lo sviluppo della Farmacovigilanza nelle informazioni di ritorno ai segnalatori attraverso l'elaborazione di *report* monografici su farmaci che hanno presumibilmente causato l'ADR.

Risultati. Questo tipo di percorso iniziale ha creato le basi per una maggiore articolazione della rete di Farmacovigilanza su tutto il territorio della ASL TA. Ha consentito di mantenere e rafforzare il positivo andamento registrato negli ultimi anni nel numero e nella qualità delle segnalazioni di reazioni avverse inserite nella RNF: è stato infatti riscontrato nel solo primo semestre del 2010 un aumento del numero delle ADR pervenute che si è triplicato rispetto ad analogo periodo del 2009.

Conclusioni. I risultati sinora raggiunti sono incoraggianti; la comunicazione del progetto alla classe medica ha avuto finora come esito un'aumentata percezione del servizio e del ruolo svolto dai Farmacisti; è aumentata la richiesta di informazioni da parte di Medici e Farmacisti su argomenti di legislazione farmaceutica e pareri sulle modalità prescrittive di singole specialità medicinali nonché un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. Si ritiene utile proseguire in tale direzione per contribuire alla definizione di validi percorsi clinico-assistenziali finalizzati sempre più alla tutela e salute del paziente.

P FARMACOUTILIZZAZIONE E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA NELLA CURA DI PATOLOGIE ARTRITICHE, PSORIASICHE ED INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI CON I FARMACI BIOLOGICI

Maione Maria Rosaria, Scillia Corrada Valeria, Greco Alexia, Commisso Francesco
Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale Catanzaro, Ambito di Lamezia Terme, Catanzaro

Introduzione. L'obiettivo dello studio è valutare nel triennio 2007-2008-2009 la farmacoutilizzazione e la sostenibilità economica dei farmaci biologici nel trattamento delle forme artritiche, psoriasiche e nelle malattie infiammatorie croniche intestinali a fronte di un consistente aumento di spesa registrato dal 2006 (€ 206.023,00) al 2009 (€ 1.149.167,76) pari al 30,8% del totale dei farmaci H/OSP2 erogato.

Metodi. I dati presenti sui piani terapeutici dei pazienti trattati sono stati analizzati ed incrociati con quelli del *database* della distribuzione diretta al fine di caratterizzare i pazienti per sesso, età, patologia, centro prescrittore.

Risultati. L'incremento dei pazienti trattati osservato dal 2006 al 2007 (33 vs 63) si è mantenuto anche tra il 2007-2008 (63 vs 97) e tra il 2008-2009 (97 vs 109). Le fasce d'età più rappresentative sono la 41-60 (56%) e la 21-40 (25,7%); le femmine sono il 55% nel 2007, il 56% nel 2008 ed il 57% nel 2009; i centri prescrittori sono: medicina (44%), reumatologia (23,8%), dermatologia (23%). Distribuzione pazienti: etanercept 24 nel 2007, 42 nel 2008, 55 nel 2009 di questi mediamente il 26,6% trattati per artrite-psoriasica. Adalimumab 21 nel 2007, 33 nel 2008, 32 nel 2009, mediamente il 17,8% trattati per artrite reumatoide. Infliximab 15 nel 2007, 25 nel 2008, 29 nel 2009, trattati mediamente l'11,3% per artrite reumatoide. Efalizumab 2 nel 2007-2008-2009. Anakinra 1 nel 2007, 2 nel 2008. I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche-intestinali sono stati 2 nel 2007, 4 nel 2008 e 9 nel 2009, trattati con adalimumab e infliximab. Abatacept 1 nel 2008, 2 nel 2009 per artrite reumatoide. *Switch* poco significativo nel corso degli anni (4 pazienti nel 2007, 5 nel 2008, 5 nel 2009). Dei 63 pazienti del 2007, 50 sono persistenti fino al 2009; 35 nel 2008-2009. 4 pazienti sono presenti solo nel 2008, 5 nel 2007. La spesa per farmaci biologici ha subito un costante incremento: 50% 2008 vs 2007, 30% 2009 vs 2008.

Conclusioni. L'incremento di spesa sostenuto negli anni per i farmaci biologici richiede un'attenta valutazione del percorso diagnostico-terapeutico e l'individuazione di criteri condivisi di eleggibilità/esclusione al trattamento, nell'ottica del perseguimento dell'equilibrio tra innovazione e sostenibilità economica coniugata con l'equità dell'accesso alle cure. Indispensabile valutare il rapporto costo/beneficio per ottimizzare l'utilizzo di questi farmaci.

P FARMACI SOGGETTI A NOTA AIFA 79. DATI DI FARMACOUTILIZZAZIONE SICILIA VS ITALIA - ANNO 2009

Mansueto Silvana, La Cavera Claudia, Cananzi Pasquale
*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio 7 Farmaceutica, Dipartimento
Pianificazione Strategica, Assessorato della Salute, Regione Siciliana, Palermo*

Introduzione. 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 che più incidono sul Servizio Sanitario Regionale vi è certamente quella dei farmaci soggetti a Nota AIFA 79. Questa classe di farmaci è stata oggetto di monitoraggio non soltanto per l'impatto sulla spesa ma anche e soprattutto a seguito delle informazioni sulla sicurezza relative ai numerosi casi di osteonecrosi dei mascellari (*Osteonecrosis of the Jaw - ONJ*), di cui la Sicilia è stata una delle Regioni con il maggior numero di segnalazioni di sospette ADR.

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 spesa relativa ai farmaci soggetti a Nota AIFA 79, in Sicilia si registra per l'anno 2009 un consumo pari ad € 39.985.560, con un decremento pari a -2,7% rispetto all'anno 2008. A livello nazionale questi farmaci hanno determinato per l'anno 2009 una spesa pari a € 297.032.176, con un incremento rispetto all'anno precedente pari al 9,8%. La Regione Sicilia, nell'anno 2009, ha fatto registrare un consumo di 1.993.958 unità, con un incremento pari all'8%. In Italia, il consumo per lo stesso periodo, è stato di 9.012.349 unità, con un incremento del 10,9%. Infine, il consumo di DDD x 1.000 abitanti residenti/*die*, è stato pari a 221,45 in Sicilia, con un incremento del 8,6% e di 140,72 per l'Italia con un incremento dell'11,8%.

Conclusioni. L'analisi di farmacoutilizzazione relativa ai farmaci soggetti a Nota AIFA 79 ha evidenziato una situazione eterogenea. In particolare, per alcuni principi attivi (ad es. teriparatide) continuano a sussistere marcati scostamenti rispetto al dato rilevato a livello nazionale (DDD x 1.000 abitanti residenti/*die* Sicilia 2,99 vs Italia 1,32). Per quanto concerne la sicurezza d'impiego dei bifosfonati, il Centro Regionale di Farmacovigilanza, su sollecitazione dell'AIFA, ha diramato una circolare destinata ai Responsabili di farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie, invitandoli ad attivarsi per recuperare le segnalazioni di sospette ADR non caricate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ma riportate in diversi lavori scientifici.

POLITERAPIE NELL'ANZIANO: RISULTATI DELL'ESPERIENZA DELLA AUSL DI REGGIO EMILIA

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

(a) *Dipartimento Farmaceutico, AUSL, Reggio Emilia*

(b) *Dipartimento Cure Primarie, AUSL, Reggio Emilia*

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

(d) *Medici di Medicina Generale, AUSL, Reggio Emilia*

(e) *Direzione Sanitaria, AUSL, Reggio Emilia*

Introduzione. L'assunzione contemporanea di farmaci diversi può portare a un potenziamento/antagonismo nella risposta o alla comparsa di effetti inattesi, in base alla singola azione o all'interazione tra le molecole. Gli anziani sono il segmento della popolazione che consuma più farmaci anche per la presenza di patologie concomitanti, pertanto sono i pazienti a più alto rischio per effetti indesiderati da farmaci (ADEs). Tale rischio è aumentato delle ridotte funzionalità epatica e renale. Esiste inoltre la possibilità che la terapia somministrata sia il frutto di varie consulenze specialistiche e che il medico trovi difficoltà nella prescrizione dei farmaci o nel valutare combinazioni di farmaci appropriati perché molti non sono mai stati testati negli anziani e perché non esistono linee guida condivise dalla comunità scientifica. Lo studio si propone di:

- verificare la presenza di possibili interazioni tra farmaci nelle terapie dei pazienti anziani nelle Strutture Residenziali dell'AUSL di Reggio Emilia in giorni/mese campione;
- valutare tali interazioni e predisporre interventi mirati al miglioramento della prescrizione dei farmaci nell'anziano.

Metodi. La mancanza di un elenco condiviso dalla comunità scientifica ha suggerito la necessità, nella prima parte dello studio, di un'indagine su fonti di letteratura accreditate attraverso cui individuare interazioni clinicamente rilevanti e supportate da evidenze scientifiche forti. La seconda parte dello studio ha riguardato la rilevazione di:

- terapia somministrata a tutti i pazienti ospiti nelle strutture residenziali per anziani convenzionate con l'AUSL di Reggio Emilia in giorni campione (dal 1° al 15 luglio 2009);
- interazioni nei fogli di terapia ottenuti.

I fogli di terapia fotocopiati sono stati 2.184. È poi stato selezionato, attraverso una randomizzazione, un campione ristretto (600 pazienti), ma comunque significativo (27,5%). Le interazioni rilevate sono state classificate in base alla possibile conseguenza clinica, tenendo conto anche di interazioni limitate a periodi inferiori ai 30 giorni.

Risultati. Dei 600 fogli di terapia esaminati, il 19% (115 fogli di terapia) presentava possibili interazioni. In particolare l'assunzione concomitante di:

- SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) e FANS o aspirina (aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale in pazienti anziani già a rischio per età): 52 su 600 schede esaminate (9,83%);
- farmaci con effetti additivi sull'intervallo QT (aumentato rischio di torsioni di punta): 13 su 600 (2,17%) - digossina e farmaci come diltiazem, verapamil o macrolidi (aumentato rischio di eventi avversi associati a tossicità da digossina per l'incremento dei livelli plasmatici del farmaco): 8 su 600 (1,33%).

Conclusioni. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il problema di possibili interazioni nelle terapie dei pazienti anziani ospiti in Strutture Residenziali dell'AUSL di Reggio Emilia esiste, riveste una certa importanza e merita di essere affrontato. Le conseguenze legate al problema si traducono in aumento del rischio per la salute dei pazienti e impongono di migliorare l'attenzione sulle interazioni clinicamente più importanti.

P PRESCRIZIONE DEI NEUROLETTICI PER PAZIENTI CON PATOLOGIA PSICHIATRICA GRAVE (ICD 295-297 E 301), ANNI 2007-2008

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

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

(b) *Medici di Medicina Generale, Distretto di Amandola, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno*

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

Introduzione. L'introduzione in commercio degli antipsicotici atipici, cosiddetti di seconda generazione (SGAs), ha modificato negli ultimi dieci anni l'approccio farmacologico al trattamento delle patologie psichiatriche. Lo scopo della nostra osservazione è descrivere, nella popolazione di pz. affetti da patologia psicotica o disturbo di personalità seguiti dal Dipartimento di Salute Mentale del nostro Distretto, il tipo di farmaci prevalentemente utilizzati e le diverse formulazioni degli stessi.

Metodi. 89 pazienti, 40 donne e 49 uomini, con un'età compresa tra 19 e 63 anni, con diagnosi di psicosi - disturbo di personalità (ICD 295-297 e 301), sono stati trattati con farmaci antipsicotici negli anni 2007-2008. Sono stati considerati il tipo di antipsicotico, di prima generazione (FGAs) e di seconda generazione (SGAs), la formulazione dei farmaci utilizzati (pronta o *depot*), e sono state segnalate le associazioni tra antidepressivi e neurolettici e l'eventuale utilizzo di più di un neurolettico per lo stesso paziente. La gestione clinica non sempre agevole di questi pazienti richiede l'impegno costante del medico di medicina generale e dello specialista (appartenente al DSM di zona o meno) in tutte le fasi del progetto terapeutico complessivo, che ha un andamento ed una complessità ben superiori al periodo preso in esame. In questo percorso condiviso si può affermare che la parte consistente della quotidianità è condivisa con i medici di medicina generale che colmano gli spazi inevitabilmente mancanti per lo specialista, che nel caso del DSM di zona arriva a circa 24-30 ore settimanali.

Risultati. Nel gruppo di 22 pazienti (12 M e 10 F) pari al 25% del totale, trattati con antipsicotici di prima generazione (FGAs) sono stati utilizzati: in 8 pazienti (4 M e 4 F) aloperidolo gocce (36%); in 7 pazienti (5 M e 2 F) aloperidolo decanoato (32%); in 5 pazienti (1 M e 4 F) zuclopentixolo decanoato (23%) e in 2 pazienti (2 M) flufenazina decanoato (9%). Nel gruppo di 52 pazienti (28 M e 24 F) pari al 58% del totale, trattati con antipsicotici di seconda generazione (SGAs) sono stati usati: in 21 pazienti (11 M e 10 F) risperidone compresse (40%); in 11 pazienti (8 M e 3 F) risperidone *depot* (21%); in 9 pazienti (4 M e 5 F) olanzapina compresse (17%); in 5 pazienti (3 M e 2 F) aripiprazolo compresse (10%); in 5 pazienti (2 M e 3 F) è stata utilizzata clozapina compresse (10%) e

in 1 pazienti (1 F) quetiapina (2%). Infine in 14 pazienti (9 M e 5 F), pari al 16% del totale, è stata impiegata un'associazione antidepressivo-neurolettico. In 1 paziente (1 F), 1% del totale, un'associazione di antipsicotici.

Conclusioni. Dall'osservazione dei dati raccolti emerge che i SGAs sembrano rimpiazzare i FGAs nel trattamento delle psicosi e dei disturbi di personalità, sicuramente in virtù della minore incidenza di effetti collaterali e quindi di una migliore *compliance* da parte dei pazienti, specie i più giovani. Inoltre si sottolinea come l'utilizzo delle formulazioni *depot* costituisce una scelta spesso condivisa tra prescrittore e paziente per una gestione più "semplice" della patologia con una ricaduta positiva in termini di adesione alla terapia e di minor rischio di sospensioni non preventivate. Nella realtà del distretto di Amandola, l'analisi del lavoro svolto, di cui presentiamo una parte limitata per numero di pazienti ed ampiezza temporale, ci permette di evidenziare i seguenti dati rispetto ai soggetti esaminati:

- oltre la metà non ha mai effettuato un ricovero in ambiente specialistico e tra quelli che hanno effettuato ricoveri, circa un terzo ne ha effettuato soltanto uno;
- abbiamo registrato 4 decessi per cause naturali;
- solo il 10-15% non ha conservato le competenze lavorative proprie, mentre tutti gli altri riescono a proseguire l'attività lavorativa, ed in alcuni casi sono diventati addirittura coloro che accudiscono i familiari più anziani e bisognosi di assistenza.

ESPERIENZA CON NEUROLETTICI *DEPOT* E CON IL RISPERDONE A RILASCIO PROLUNGATO A 5 ANNI DALLA SUA INTRODUZIONE

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

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

(b) *Medici di Medicina Generale, Distretto Amandola, Zona Territoriale 13, Ascoli Piceno*

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

Introduzione. La terapia neurolettica (NL) in formulazione *depot*, o a Rilascio Prolungato (RP), è utilizzata nel lavoro psichiatrico per migliorare la *compliance* alla terapia. Tale scelta se da un lato può rassicurare sulla continuità o l'efficacia della terapia medesima, può tuttavia essere causa di ridotta attenzione reciproca tra utente, rete sociale e servizio, divenendo in qualche caso l'unica forma di relazione terapeutica. Di tutti i neurolettici atipici, o di seconda generazione, il primo ad avere introdotto una formulazione RP è il risperidone.

Metodi. Si riferisce in questa nota l'esperienza raccolta, dal 2005 ad oggi, con 32 pazienti affetti da patologia psichiatrica, seguiti nel nostro territorio e in trattamento con risperidone RP e altri NL *depot*.

Risultati. Dei 32 pazienti seguiti dal 2005 ad oggi, 13 sono stati trattati con risperidone RP, 5 con flufenazina *depot*, 9 con aloperidolo decanoato e 5 con zuclopentixolo *depot*. Nel gruppo di 13 pazienti trattati con risperidone RP si registrano 4 *drop-out* (con ricoveri specialistici ripetuti in 3 di essi) e una paziente deceduta nel frattempo per carcinoma dell'ovaio, mentre 8 pazienti (età media 48,3 anni) sono tuttora in terapia con il farmaco e per essi non si segnalano ricoveri in strutture specialistiche fino ad oggi. Nel gruppo di 5 pazienti trattati con flufenazina *depot*, si registrano 2 *drop-out*, mentre 3 pazienti (età media 55 anni) tuttora praticano tale terapia e solo uno di essi ha effettuato un ricovero specialistico nel periodo in esame. Nel gruppo di 9 pazienti trattati con aloperidolo decanoato (età media 52,1 anni), si registra un solo paziente con ricovero specialistico nel periodo in esame e un paziente deceduto per infarto mesenterico. Nel gruppo di 5 pazienti trattati con zuclopentixolo *depot* (età media 48,4 anni), si segnalano 3 pazienti con ripetuti ricoveri ospedalieri nel periodo in esame.

Conclusioni. La terapia neurolettica *depot*-RP è una risorsa del lavoro psichiatrico territoriale, e necessita di valutazioni longitudinali per evidenziarne benefici e limiti. La letteratura indica la necessità di controlli medici in concomitanza con l'uso dei neurolettici, al fine di prevenire complicanze mediche importanti, quali le patologie cardiache e il diabete, peraltro non registrati nella osservazione attuale. Ulteriori dati denotano la

necessità di osservare l'eventuale insorgenza di neoplasie mammarie, e ciò rinforza la necessità di sinergie costanti tra DSM e MMG. A dimostrazione dell'efficacia del trattamento con neurolettici RP-*depot* e della migliore *compliance* e regolarità della terapia nei pz. esaminati, abbiamo registrato un solo pensionamento per malattia e nessun nuovo caso di alcolismo o tossicodipendenza. Tre pazienti che avevano avuto procedimenti penali con la necessità di effettuare una terapia farmacologica regolare, non hanno interrotto il trattamento. Il lavoro clinico non sempre agevole richiede l'impegno costante del medico di medicina generale e dello specialista in tutte le fasi del progetto terapeutico complessivo, che ha un andamento ed una complessità ben superiori al periodo preso in esame. Solo con la collaborazione di tutti i referenti del singolo paziente si può costituire una rete di supporto tale da sostenerlo anche nelle fase di acuzie.

PROIETTATI VERSO IL "NUOVO" OSPEDALE DELLA VALLE BELBO

Martino Luisella (a), Colombo-Gabri Michela (b), Rissone Simona (c), Rossi Maria Cristina (c)

(a) *Direzione Sanitaria Ospedale Santo Spirito, ASL Valle Belbo, Asti*

(b) *Struttura Ospedaliera Complessa Farmacia Ospedaliera, ASL, Asti*

(c) *Struttura Ospedaliera Semplice Farmacia Ospedale Santo Spirito, ASL Valle Belbo, Asti*

Introduzione. L'ASL AT comprende il territorio di Asti e della provincia con una popolazione di 220.000 abitanti, 3 Distretti Territoriali e 2 Presidi Ospedalieri: Ospedale Cardinal Massaia di Asti con 580 posti letto e Ospedale Santo Spirito - Valle Belbo di Nizza Monferrato che in vista della nuova sede sta realizzando una profonda riorganizzazione ed attualmente consta di un reparto di medicina polifunzionale (41 posti letto), un reparto di Recupero e Rieducazione Funzionale di 15 posti letto e 22 posti letto di *one day surgery* multispecialistico chirurgico che esegue interventi programmati. In questa ottica di rinnovamento, la Farmacia con la collaborazione della Direzione Sanitaria di Presidio Valle Belbo ha modificato il suo volto, diventando strumento fondamentale per migliorare l'appropriatezza terapeutica, la sicurezza d'impiego e l'economicità di gestione del farmaco.

Metodi. Questo cammino di rinnovamento parte nel 2002 con l'adozione della Dose Unitaria e Terapia Personalizzata utilizzata nei 41 letti di medicina polifunzionale: il medico prescrive informaticamente la terapia; questa viene vista in tempo reale dal farmacista che la controlla e l'allestisce in monodose. Questo sistema risulta essere un valido supporto per il medico che trova in linea il Prontuario Terapeutico Aziendale e i ricoveri pregressi di ogni paziente con la relativa terapia farmacologica e per il farmacista che è informato in tempo reale dell'inserimento di nuove terapie consentendo così la continuità terapeutica. Anche la terapia alle dimissioni è fornita in dose unitaria. Nel 2008, a seguito della riorganizzazione del polo chirurgico, si dà avvio al progetto di interventi eseguiti in *one day surgery*. Tutti i pazienti chirurgici vengono accompagnati nel loro cammino già durante la visita pre ricovero: dall'accoglienza fornendo la prima colazione alla consegna in farmacia del kit pre-operatorio completo di farmaci e/o presidi da utilizzare prima dell'intervento. Avvenuto l'intervento chirurgico, nell'ambito dell'integrazione ospedale-territorio, un operatore avvisa il medico di medicina generale sulle condizioni del proprio paziente, *équipe* operatoria, tipo ed esito dell'intervento. Quindi il paziente, alle dimissioni, ritorna in farmacia per la consegna della terapia domiciliare e tutte le informazioni per un corretto utilizzo e conservazione dei farmaci stessi. Sempre nell'ottica di nuove strategie organizzative a fine 2009 si è voluto estendere la monodose in sala operatoria. Molti interventi chirurgici prevedono infatti l'utilizzo di almeno una dose di antibiotico come profilassi. Considerato l'importante utilizzo degli antibiotici con l'attuale problema delle resistenze e visto l'elevato costo di questi farmaci si è ipotizzato di inviare in sala operatoria un kit provvisto dell'occorrente per l'infusione (antibiotico, soluzione di grande volume, deflussore) accompagnato da eventuali note sulla ricostituzione o sulla

velocità di infusione. In questo modo il farmacista può essere di supporto verificando l'applicazione delle Linee Guida di antibiotico profilassi aziendali. Durante l'attività di informazione sul farmaco ai pazienti dimessi in cui il farmacista spiega al paziente in che modo, come e quando assumere la terapia ci siamo resi conto come il foglietto illustrativo e le informazioni fornite spesso siano di difficile comprensione per molti pazienti italiani e ancor più per i pazienti stranieri dove alle difficoltà di comprensione del lessico medico si sommano le difficoltà prettamente linguistiche. In questi ultimi anni trovandoci di fronte a pazienti stranieri in crescente aumento ci trovavamo in difficoltà nel fornire le informazioni necessarie alla terapia ponendoci la domanda: "avranno capito, sarò stato chiaro?". Anche la letteratura conferma che le persone straniere sono quelle maggiormente esposte agli errori farmaceutici. Venute a conoscenza nei primi mesi del 2010 del progetto dell'Università di Pavia che ha istituito un traduttore farmaceutico per la divulgazione corretta dell'utilizzo dei farmaci, abbiamo preso parte alla sua sperimentazione: il sistema fornisce le informazioni pratiche sull'uso del medicinale, corredate anche di pittogrammi che aiutano la comprensione del paziente. Il farmacista, avuto accesso al sito, seleziona il farmaco, le informazioni relative a forma farmaceutica, via di somministrazione, posologia, indicazioni terapeutiche e avvertenze, e stampa la pagina nella lingua desiderata (sono a disposizione 11 lingue) consegnandola al paziente con le raccomandazioni del caso. Ed è così che nasce la sperimentazione del progetto di "mediazione culturale".

Risultati. Dal 2002 ad oggi sono stati gestiti in dose unitaria e terapia personalizzata 7000 ricoveri di medicina e relative dimissioni. Nel 1° semestre 2010 abbiamo seguito 978 pazienti chirurgici ed inviato 282 kit di antibiotico profilassi. Le dimissioni pre e post ricovero sono state 1.474.

Conclusioni. Con le attività di questi anni abbiamo cercato di favorire la comunicazione fra operatori sanitari e pazienti nell'ottica più moderna di avvicinamento ospedale-territorio. L'esperienza della dose unitaria e terapia personalizzata per i ricoverati ha dimostrato di garantire l'appropriatezza della terapia, la sicurezza del paziente e di consentire un risparmio economico evitando gli sprechi. La dispensazione del farmaco alle dimissioni in farmacia consente al farmacista di verificare che il paziente abbia capito correttamente come assumere il farmaco, integrando, dove necessario, le informazioni con il nuovo supporto del traduttore farmaceutico dato l'incremento di soggetti stranieri. Il tutto nell'ottica della sicurezza e della certezza della terapia, ma anche con un occhio di riguardo alla spesa farmaceutica. Il risultato è stato ottenuto dopo anni di lavoro impegnativo grazie all'entusiasmo ed alla perfetta sinergia delle diverse figure professionali coinvolte.

Si ringrazia il Personale della Direzione Sanitaria, Farmacia, Reparti, Sala Operatoria Ospedale Santo Spirito, Valle Belbo.

P **PERCORSO CONDIVISO TRA REUMATOLOGIA E FARMACIA PER LA GESTIONE DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI NELLE MALATTIE CRONICHE INFIAMMATORIE REUMATOLOGICHE**

Morisciano Daniela (a), Comanducci Tiziana (a), Petrucci Giandomenico (a), Sabadini Luciano (b)
(a) Farmacia, Azienda USL 8, Arezzo
(b) Reumatologia, Azienda USL8, Arezzo

Introduzione. Negli ultimi 10 anni per le malattie croniche infiammatorie sono stati introdotti in terapia i DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) biotecnologici, che rappresentano un progresso farmacologico per la cura delle malattie reumatiche sia in termini di efficacia terapeutica sia di miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Gli alti costi di acquisto dei farmaci biotecnologici rendono necessari provvedimenti atti a monitorare il loro utilizzo, in modo da garantire un accesso equo per tutti pazienti a queste terapie. Con questo scopo la Farmacia Ospedaliera e la Reumatologia dell'Ospedale San Donato di Arezzo hanno redatto una procedura condivisa per la creazione di un registro per le Malattie Croniche Infiammatorie Reumatologiche in cui si proponevano un monitoraggio dei pazienti in terapia.

Metodi. Le Unità Operative di Farmacia e Reumatologia hanno creato un modulo, compilato dal Reumatologo in occasione di ogni prescrizione di adalimumab ed etanercept, presentato dai pazienti al Punto di Continuità Terapeutica contestualmente al ritiro dei farmaci, riportante - dati anagrafici, - DMARDs che il paziente ha dovuto interrompere (inefficacia o effetti avversi), - farmaco biotecnologico prescritto, - dati clinimetrici (DAS-28, HAQ), - valutazione radiografica ed ecografica delle lesioni con controllo sulla progressione, - biologici già praticati, - effetti avversi. I dati raccolti sono stati trasferiti su foglio Excel ed elaborati dalla Farmacia con invio di *report* periodici alla Reumatologia.

Risultati. L'ambulatorio di Reumatologia ha avuto in terapia 70 pazienti nel primo quadrimestre 2010:

- artrite reumatoide: 44 pazienti, 4 maschi (età media 70 anni), 40 femmine (età media 62 anni), 30 in terapia con etanercept, 14 con adalimumab;
- artrite psoriasica: 5 pazienti, 1 maschio (65 anni), 4 femmine (età media 61 anni), 3 in terapia con etanercept e 2 con adalimumab;
- spondiloartriti: 21 pazienti, 15 maschi (età media 56 anni 44-67), e 6 femmine (età media 44 anni 32-58).

Rispetto al primo quadrimestre 2009 nel 2010 abbiamo avuto 16 nuovi pazienti in terapia con etanercept ed adalimumab, il costo è stato € 318.041 nel 2010 verso € 254.068 nel 2009 con un incremento di € 63.973 (20%) relativo alle 63 confezioni di biotecnologici in più dispensate. Il nostro ambulatorio ha inciso per un terzo sull'importo totale aziendale relativo ad etanercept ed adalimumab. Tutti i pazienti a cui è stato prescritto il biotecnologico erano stati trattati o erano intolleranti verso i DMARDs classici e per tutti vi è una rivalutazione periodica dei parametri clinimetrici.

Conclusioni. Il percorso condiviso permette una gestione completa ed armonica del paziente che accede alle cure sanitarie. Trattandosi di malattie invalidanti con un alto costo economico e sociale siamo certi di aver assicurato la migliore terapia disponibile tenendo conto dell'appropriatezza prescrittiva: "Soldi spesi, ma spesi bene!".

INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA IIB/IIIA: ANALISI COSTO/BENEFICI/RISCHI NELLA USL 11 EMPOLI

Paciello Arrigo (a), Minore Claudia (b), Ipponi Alessandra (a), Pelagotti Filippo (a), Moriconi Sabina (a), Braccini Emanuela (a), Banfi Roberto (a), Zipoli Alessandro (c)

(a) Farmacia Ospedaliera, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli, Firenze

(b) Centro di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Regione Sicilia, Palermo

(c) Cardiologia, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli, Firenze

Introduzione. Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, competendo con il fibrinogeno ed il fattore di Von Willebrand per il legame ai recettori, prevengono l'aggregazione piastrinica. Abciximab (Reopro[®]), eptifibatide (Integrilin[®]) e tirofiban (Aggrastat[®]) vengono somministrati per via endovenosa, in associazione ad ASA ed eparina non frazionata, per la stabilizzazione di pazienti con angina instabile/infarto miocardico (NSTEMI) e nella preparazione a interventi di PTCA. La farmacia ospedaliera ha monitorato l'impiego dei tre farmaci, al fine di valutare comportamenti prescrittivi e sicurezza nella reale pratica clinica.

Metodi. Nel biennio 2008/2009 è stato effettuato: monitoraggio epidemiologico (utilizzando le DDD come unità di farmacoutilizzazione) l'impiego dei tre farmaci per valutare utilizzo/costi/sicurezza nella pratica clinica; rilevamento delle segnalazioni spontanee di ADRs inserite nella banca-dati AIFA, con particolare attenzione ai casi di sanguinamento ed eventi emolinfopoietici. Sulla base dei dati di consumo e sicurezza relativi all'anno 2008 sono state condivise con i centri prescrittori le linee-guida ACC/AHA/ESC più recenti per un uso razionale di questi farmaci.

Risultati. Sono state somministrate le seguenti DDD: 2008: 183,6 di abciximab (€ 123.190), 60,3 di eptifibatide (€ 10.714), 67,5 di tirofiban (€ 9.432); 2009: 86 di abciximab (€ 57.703), 123,7 di eptifibatide (€ 22.438), 30 di tirofiban (€ 4.202). Si nota nel 2009 una diminuzione dei consumi e uno *shift* prescrittivo verso eptifibatide, farmaco con miglior profilo costo/efficacia/sicurezza rispetto agli altri due. Nel biennio in esame sono state registrate in Italia 29 segnalazioni di ADRs: 22 (75,9%) da abciximab, di cui 1 con esito fatale e 16 reazioni gravi, come piastrinopenia, trombocitopenia, emorragie (polmonare, vascolare, cerebrale); 1 (3,4%) reazione grave da eptifibatide: trombocitopenia; 6 (20,7%) da tirofiban, di cui 5 (83,3%) reazioni gravi quali piastrinopenia e trombocitopenia. In particolare in Toscana sono stati segnalati, dopo iniezione di abciximab, 3 casi gravi (due di trombocitopenia ed uno di emorragia e piastrinopenia) ed 1 caso non grave (orticaria); non sono state registrate ADRs da eptifibatide e tirofiban.

Conclusioni. Il monitoraggio degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa ha permesso di tracciarne il profilo utilizzo/sicurezza. Sulla base dei dati raccolti nel corso del 2008, la farmacia ospedaliera ha condiviso le linee-guida internazionali con i Centri Prescrittori in modo da assicurare l'appropriatezza prescrittiva e ottimizzare il rapporto costo/benefici/rischi associato ai tre antiaggreganti piastrinici.

ANALISI E CRITICITÀ DI SPESA NELLA ASL DI CASERTA

Pagliario Claudia (a), Lombardi Innocenzo (a), Tari Michele G. (b), Arcoraci Vincenzo (c)

(a) *ASL, Caserta*

(b) *Dipartimento Controllo Interno di Gestione, ASL, Caserta*

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

Introduzione. Come rilevabile dai dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, nonostante i diversi tentativi di contenimento, la spesa farmaceutica nazionale tende ad aumentare di anno in anno. In particolare, alcune Regioni, quali la Campania, si discostano significativamente dalla media nazionale senza alcuna apparente giustificazione scientifica. La spesa farmaceutica territoriale lorda dell'ASL di Caserta, da gennaio ad agosto 2010, ha raggiunto € 112.256.124 e, rispetto il primo semestre del 2009, risulta aumentata di € 5.650.414. L'incremento lordo è attribuibile sia alla quota di farmaci del Prontuario della Continuità Assistenziale ospedale/territorio (PHT) che sfugge alla distribuzione diretta e per conto (nei primi 8 mesi del 2010 è pari a € 22.883.273), spostandosi sul capitolo della spesa farmaceutica convenzionata, sia ad alcuni gruppi terapeutici quali Inibitori di Pompa Protonica (IPP), statine, sartani, il cui utilizzo è aumentato, nonostante sia regolamentato da specifiche delibere regionali, finalizzate al contenimento della spesa regionale in Campania. La Delibera della Giunta della Regione Campania 1.880 del 26-11-2008 pone il limite di rimborsabilità a € 0,90 per dose unitaria di farmaco appartenente alla classe degli IPP (ATC: A02BC), ed imponendo il versamento di un *ticket* a carico dell'assistito per le molecole con costo maggiore, a meno che non siano presenti alcune situazioni descritte dal codice 148 per la piena rimborsabilità. Ciò al fine di indurre la prescrizione dei generici. La DGRC 1.883 del 26-11-2008 introduce i criteri di scelta delle statine in base alla valutazione del rischio cardiovascolare, incentivando di fatto l'utilizzo di quelle generiche. Il decreto 14 del 19-03-2010 stabilisce un obiettivo pari al 30% di incidenza massima di prescrizioni di sartani sul totale delle prescrizioni effettuate per Farmaci del Sistema Rennina Angiotensina (ATC: C09); stabilisce inoltre un obiettivo di incidenza minima si prescrizioni pari al 50% delle confezioni di Losartan sul totale dei Sartani prescritti. Lo scopo del presente studio è quello di valutare il *pattern* prescrittivo dei gruppi terapeutici che sono oggetto delle DGRC e verificarne l'impatto in termini di contenimento della spesa, nonché valutare l'aderenza dei medici alle delibere stesse.

Metodi. Dal *database* della farmaceutica territoriale elaborato dal Servizio Informatico del controllo Interno di Gestione dell'ASL di Caserta sono stati selezionati i pazienti a cui, nei primi otto mesi del 2009 e del 2010, sono stati prescritti farmaci appartenenti alle classi ATC: A02BC; C09; C10AA. Per i due periodi considerati, sono stati valutati i consumi come numero di confezioni prescritte, la spesa lorda e la percentuale di casi trattati.

Risultati. Per gli IPP rispetto lo stesso periodo del 2009 la spesa lorda aumenta di € 157.098; i casi trattati del 7,4%; la prescrizione di molecole generiche resta invariata (-0,1%) sul totale della classe rispetto il 2009, ad aumentare il consumo sono omeprazolo (+0,8%), lansoprazolo (+2,1%), il pantoprazolo diminuisce (-2,8%); aumenta la spesa per

esomeprazolo (+1,3%), il consumo aumenta dello 0,1%. La spesa lorda dei sartani aumenta di € 631.430; i casi trattati aumentano del 4,8%, a fronte di un calo delle prescrizioni di ACE-inibitori (-9,8% i casi trattati rispetto il 2009). I principi attivi per cui si è registrato un aumentato consumo sono il valsartan (+1,5%), il telmisartan associato e non (+0,7%), l'olmesartan associato (+4,2%), olmesartan non associato (+0,8%); tutti gli altri sartani sono in lieve diminuzione (-0,8%). L'incidenza di prescrizioni di sartani sul totale della classe C09 è pari al 47,1%; e tra questi il losartan ricopre solo il 13,6% ed il losartan associato 12,1% delle prescrizioni totali di sartani. La spesa lorda delle statine aumenta di € 190.241; i casi trattati del 6,2%. Nel 2010 si registra un maggiore consumo simvastatina (+1,5%) che rappresenta circa 1/3 della prescrizione totale con una spesa pari al 15% del totale, la prescrizione delle molecole generiche subisce un lieve calo (-0,3%), la pravastatina che rappresenta circa 1/5 di tutte le prescrizioni con una spesa pari al 5% del totale diminuisce il consumo del 1,3%. Aumenta la spesa (+2%) per atorvastatina pur diminuendo il consumo (-0,2%); per la rosuvastatina aumenta la spesa (+1,5%) e aumenta il consumo (+0,4%). La quota di prescrizioni per le specialità non genericabili occupa il 43% (0,2% in più rispetto il 2009) di tutte le prescrizioni, con una spesa pari al 75% sul totale della classe.

Conclusioni. La prescrizione di molecole generiche di IPP continua ad aumentare a favore del lansoprazolo e dell'omeprazolo, tuttavia il $\Delta\%$ 2010-2009 risulta pressoché invariato poiché diminuisce il consumo del pantoprazolo. Per i sartani l'obiettivo prefissato al 30% ed al 50% è ancora lontano; gli effetti del decreto sono, ancora, poco apprezzabili. Per le statine, nonostante il *trend* in crescita della simvastatina, la quota di prescrizioni di principi attivi non genericabili resta piuttosto elevata. Politiche di mercato ed interventi normativi sembrano essere le condizioni che influenzano maggiormente il *pattern* prescrittivo in pratica clinica. La spinta del mercato tende a spostare la prescrizione verso nuove molecole non generiche, gli interventi normativi tendono ad arginare queste situazioni ma si dimostrano solo parzialmente efficaci e necessitano di continuo monitoraggio.

P EPIDEMIOLOGIA DEL GLAUCOMA NELLA ASL 11 DI EMPOLI: VALIDAZIONE DI UN SISTEMA DI RILEVAZIONE PRECISO, SEMPLICE, RAPIDO ED ECONOMICO

Pavone Eleonora (a), Paciello Arrigo (a), Riccardi Angela (a), Franchini Michela (b), Banfi Roberto (a), Carraro Fulvio (c)

(a) *Unità Operativa Complessa Assistenza Farmaceutica, Azienda ASL 11, Empoli, Firenze*

(b) *Unità Operativa Complessa Organizzazione Attività Sanitarie, Ricerca e Innovazione, Azienda ASL 11, Empoli, Firenze*

(c) *Unità Operativa Complessa Oculistica, Azienda ASL 11, Empoli, Firenze*

Introduzione. Il glaucoma è una patologia ad elevato impatto sociale nella popolazione anziana ed è destinata a diventare sempre più importante sia dal punto di vista numerico che dell'impegno assistenziale. Storicamente nella ASL11 di Empoli si sosteneva, sulle basi di impressioni cliniche e di impegno economico, che vi fosse una maggiore percentuale di cittadini affetti da glaucoma. Per verificare questa ipotesi con i dati, il Dipartimento del Farmaco della ASL 11 ha avviato una iniziativa aziendale chiamata Progetto Glaucoma. Il Progetto Glaucoma ha l'obiettivo di fornire un'analisi epidemiologica locale utilizzando i farmaci come traccianti della patologia e di verificare la funzionalità di questo metodo. Il progetto si propone inoltre di realizzare un percorso condiviso sia per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva sia per la pianificazione di politiche farmaceutiche mirate a questa patologia ed alla popolazione che ne è affetta.

Metodi. Il metodo è quello di un approccio *grass-root* che prevede l'analisi del consumo di farmaci specifici, cioè traccianti la patologia. Quindi sono stati inclusi nello studio i pazienti dell'ASL 11 sottoposti a trattamento con colliri antiglaucoma nel biennio 2006-2007. Il Progetto Glaucoma prevede la presa in carico dell'assistito da parte della farmacia ospedaliera nel periodo successivo alla diagnosi di glaucoma ed è strutturato sull'analisi dei dati di prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale con piano terapeutico e Nota AIFA 78 (o con codice di esenzione corrispondente al glaucoma) e sulla valutazione del volume di erogazione dei farmaci.

Risultati. Nel biennio 2002-2006 è stato riscontrato un tasso di prevalenza di glaucoma nella popolazione dell'ASL 11 in linea con la media nazionale e con i dati di letteratura, a fronte di un maggiore impegno assistenziale sostenuto nel corso del 2006. Sono stati individuati due gruppi di pazienti che incidono maggiormente sul costo sanitario: i "nuovi utilizzatori" trattati fin dall'inizio con colliri previsti dalla ex-Nota AIFA 78 e classificati come farmaci di seconda scelta secondo le linee guida internazionali e le direttive ministeriali. Inoltre sono stati evidenziati gli *abusers*, cioè gli utenti che utilizzano un numero di confezioni di colliri superiore all'atteso.

Conclusioni. Il Progetto Glaucoma dell'AUSL 11 di Empoli costituisce un percorso innovativo soprattutto per il carattere di mappatura della patologia a livello locale, da cui traggono maggiore attendibilità e significatività sia l'indagine epidemiologica sia

l'analisi della spesa farmaceutica. Abbiamo verificato inoltre la validità, ma anche la semplicità e razionalità del metodo utilizzato che permette di passare dal dato amministrativo all'informazione.

P PRESCRIZIONE DEGLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI E L'UTILIZZO *OFF-LABEL* NEL TERRITORIO DELL'EX ASL 4 DI COSENZA

Piro Brunella, David Laura, Carbone Claudia
Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, Cosenza

Introduzione. Disturbi psicotici, schizofrenia e anomalie comportamentali nell'anziano sono in costante aumento rappresentando un grave problema socio-economico. Finalità di questo progetto è monitorare l'appropriatezza d'utilizzo territoriale degli Antipsicotici Atipici (AP), nonché il loro impiego *off-label* anche in associazione con farmaci Anticolinesterasici (AAChE).

Metodi. Sono state monitorate le prescrizioni territoriali di AP (ATC N05AH, N05AX) dell'ASL di Cosenza (305.905 abitanti) per il periodo gennaio 2008-giugno 2009, utilizzando il *database* delle ricette spedite dalle 107 farmacie. È stata effettuata l'analisi dell'appropriatezza comparandola con le prescrizioni di AAChE (N06DA, N06DX) e i Piani Terapeutici (PT) pervenuti al Servizio Farmaceutico Territoriale nello stesso periodo.

Risultati. La prevalenza d'uso dei farmaci AP nella popolazione è 10,96% abitanti. Sono state effettuate 29.787 prescrizioni attribuite a 3.353 pazienti, di cui 139 presentano co-prescrizione con AAChE: 44,44% donepezil, 43,79% rivastigmina, 5,88% memantina, 5,88% galantamina. Tuttavia, la co-prescrizione risulta supportata dai relativi PT solo per 32 pazienti, 12 hanno solo PT per AP, 28 solo per AAChE, 67 nessuno. Sono stati analizzati 1213 PT di AP (728 pazienti) per lo stesso periodo. I pazienti che presentano prescrizione di AP per il 26,04% (873 pazienti) del totale hanno un'età tra i 31 ed i 45 anni con una maggiore prevalenza di sesso maschile (15,00% del totale). Al di sopra dei 75 anni le donne sono, in percentuale, quasi il doppio degli uomini (13,63% del totale). Il farmaco più prescritto è olanzapina (1,6374 DDD/1.000 abitanti/*die*), segue quetiapina (0,8059), risperidone (0,6827), aripiprazolo (0,2531), clozapina (0,1883), paliperidone (0,0503). Il numero di prescrizioni medie per paziente è 8,79, mentre gli utilizzatori sporadici sono il 35,85%. In particolare: il 37,33% dei pazienti trattati con paliperidone presentano una sola prescrizione nel periodo, il 34,34% con il risperidone, il 29,39% con l'aripiprazolo, il 28,10% con l'olanzapina, il 27,06% con la quetiapina, il 18,37% con la clozapina. Ciò indica un frequente *shift* da una molecola all'altra, come risulta anche dall'analisi dei PT, in cui si riscontra con maggiore frequenza lo *shift* da olanzapina ad altre molecole. L'appropriatezza diagnostica riscontrata dai PT, evidenzia un utilizzo *off-label* (disturbi bipolari, disturbi affettivi, demenze, altro) degli AP del 35,72% di cui 15,23% ultrasessantenni; il rimanente 64,28% dei pazienti è trattato secondo indicazione autorizzata.

Conclusioni. Dal confronto delle prescrizioni con i PT si evincono forti limiti nel sistema di monitoraggio per mancata acquisizione dei PT. L'analisi ci permette di caratterizzare la popolazione in trattamento con AP, con particolare riferimento agli *off-label* e in rapporto all'adeguata implementazione del Progetto AIFA di FV attiva. Sono state attivate iniziative di informazione rivolte ai prescrittori (MMG e Centri specialistici) utili a migliorare l'appropriatezza ed implementare la attività di farmacovigilanza specie rispetto agli utilizzi *off-label*.

SORVEGLIANZA INTEGRATA DELLA ANTIBIOTICORESISTENZA E DELL'USO DI ANTIBIOTICI SISTEMICI NEL PRESIDIO OSPEDALIERO AUSL DI REGGIO EMILIA NEL BIENNIO 2008-2009

Ragni Pietro (a), Ferretti Alessandra (b), Busani Corrado (b), Montanari Sara (b), Capatti Carlo (c), Catania Alberto (d), Colla Rossana (d), Gabbi Ermanno (c), Giuri Pasquale Gianluca (d), Lusuardi Mirco (d), Magnani Giacomo (c), Polese Alessandra (d), Stelluto Valentina (a), Storchi Incerti Silvia (d), Baricchi Roberto (d), Vecchia Luigi (c), Zoboli Daniela (b), Riccò Daniela (a)

(a) *Direzione Sanitaria, Azienda USL, Reggio Emilia*

(b) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL, Reggio Emilia*

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

(d) *Presidio Ospedaliero, Azienda USL, Reggio Emilia*

Introduzione. Nelle strutture assistenziali esistono ecosistemi di germi con resistenze acquisite (MRSA, *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso, *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai fluorochinoloni o ai carbapenemi, *Acinetobacter baumannii* multiresistente, ecc.) e resistenze naturali (*Clostridium difficile*, *Enterococcus* spp. ecc.). La resistenza agli antibiotici è divenuta negli ultimi anni un problema di sanità pubblica, specialmente in Europa e in Italia, per una serie di cause che vanno dall'eccesso di utilizzo degli antibiotici nel loro complesso, alla scelta di principi attivi particolarmente attivi nella selezione di ceppi multiresistenti, all'utilizzo di protocolli terapeutici e profilattici con uso di farmaci eccessivo e prolungato rispetto alle reali necessità evidenziate in letteratura. Per contrastare questa tendenza, gli strumenti raccomandati da molte Linee guida comprendono fra gli altri:

- la sorveglianza delle resistenze. Infatti, una conoscenza dettagliata dell'entità del fenomeno e dei modi attraverso i quali i microrganismi antibiotico-resistenti proliferano e si disseminano in ambito nosocomiale e comunitario è essenziale per definire strategie volte a prevenire tale fenomeno;
- la sorveglianza dell'utilizzo degli antibiotici nei diversi contesti, ospedalieri e territoriali;
- la definizione e la condivisione di indirizzi per l'utilizzo degli antibiotici (*stewardship*), in particolare per le situazioni più frequentemente oggetto di inappropriata indicazione al trattamento o per scelta del principio attivo.

Metodi. Il Sistema operativo del Dipartimento Farmaceutico (che registra i farmaci consegnati alle Unità Operative) ha fornito i dati di utilizzo di antibatterici sistemici (ATC J01) nel Presidio Ospedaliero dell'Azienda USL di Reggio Emilia (comprendente 5 stabilimenti ospedalieri) nel biennio 2008-2009. Sono stati calcolati i rapporti DDD/100 giornate di degenza e DDD/100 ricoveri per classi di antibiotici utilizzati nei singoli Stabilimenti Ospedalieri, Dipartimenti ed Unità Operative. I Laboratori di Microbiologia degli Ospedali di Guastalla, Castelnovo né Monti e dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia hanno elaborato i dati inerenti le emocolture e le urocolture eseguite nel

biennio 2008-2009, con le relative resistenze. Il gruppo di lavoro multidisciplinare ha analizzato i dati integrati delle due fonti informative e ha prodotto il materiale didattico commentato.

Risultati. Sono stati condotti incontri in tutti gli Stabilimenti ospedalieri dell'AUSL destinati a medici, farmacisti, operatori di area infermieristica, sul tema della sorveglianza e controllo delle resistenze batteriche agli antibiotici. Durante tali incontri, coordinati dal Responsabile del Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza, sono stati trattati in particolare i seguenti punti:

- il quadro epidemiologico locale e regionale delle resistenze agli antibiotici (illustrato direttamente dal microbiologo del Laboratorio di riferimento per il singolo Stabilimento);
- i dati di utilizzo locali, aziendali e regionali degli antibiotici (illustrati dal farmacista);
- indicazioni per l'uso prudente degli antibiotici (presentate dall'infettivologo), sulla base sia delle raccomandazioni di letteratura sia della lettura critica dei dati di cui ai punti precedenti;
- i dati di monitoraggio dell'adesione degli operatori alla procedura "Igiene delle mani", raccolti secondo la metodologia raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Conclusioni. Gli incontri di Ospedale hanno costituito nella nostra Azienda USL la prima occasione di restituzione ai clinici dei dati microbiologici e di consumo di antibiotici in forma integrata, critica e interattiva. Tutti gli incontri hanno visto la partecipazione attiva degli operatori, con numerose domande e osservazioni critiche. A seguito del progetto abbiamo deciso di programmare ulteriori iniziative volte sia a consolidare il ritorno periodico dei dati, sia a migliorare l'esecuzione degli esami colturali e l'appropriatezza della terapia antibiotica.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PROVINCIA DI PRATO PER L'ANNO 2009

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

Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato

Introduzione. Il sistema di segnalazione spontaneo delle reazioni avverse da farmaci così come strutturato, prevede l'inserimento delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa all'interno della Banca Dati Ministeriale. L'obiettivo è l'analisi delle ADRs raccolte nel 2009.

Metodi. L'analisi riguarda le segnalazioni spontanee di ADR della provincia di Prato dal 1° gennaio al 31 dicembre 2009. A partire da gennaio 2006, per ogni singola segnalazione è stato elaborato un *feedback* per il segnalatore.

Risultati. Nella provincia di Prato è presente soltanto l'Azienda Sanitaria Locale 4 con un unico presidio ospedaliero. Il personale medico del presidio ospedaliero è di circa 500 unità mentre i Medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta sono costituiti da 243 unità. Le segnalazioni spontanee di sospette ADR pervenute e inserite nel *database* ministeriale sono state 85. Il tasso di segnalazione risulta di 34 segnalazioni ogni 100 mila abitanti (53% maschi), il *Gold Standard* dell'OMS (30/100.000), ricordando che la media nazionale è stata di 27 segnalazioni ogni 100.000 abitanti e quella regionale (Toscana) di 44 segnalazioni ogni 100.000 abitanti sempre riferiti all'anno 2009. La percentuale delle segnalazioni gravi è del 26% (Toscana 23%), dato assai vicino a quello stabilito dall'OMS (30%). Le segnalazioni sono pervenute per il 38% dai Medici di Medicina Generale, il 26% dai medici ospedalieri, e, per il restante 36%, di farmacisti sensibili al problema della farmacovigilanza. Ricordiamo che sono pervenute segnalazioni anche riguardanti prodotti fitoterapici ed erboristici debitamente inviate all'Istituto Superiore di Sanità.

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

FITOVIGILANZA NELL'ASL 4 PRATO NELL'ANNO 2006/2009

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

Unità Operativa Farmaceutica, ASL 4, Prato

Introduzione. In Italia come a livello mondiale vi è una notevole diffusione dell'utilizzo di prodotti a base di piante officinali e di integratori alimentari, prodotti se anche di origine naturale non sono da ritenersi innocui. L'obiettivo è l'analisi delle sospette segnalazioni pervenuteci dall'anno 2006 all'anno 2008.

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

Risultati. Le segnalazioni pervenuteci sono state 20, di cui 13 segnalate da farmacisti e 7 da medici. Le sospette ADRs (*Adverse Drug Reaction*) riguardano patologie dermatologiche, soprattutto orticaria e prurito generalizzato, in un caso si è verificato porpora degli arti inferiori presumibilmente causata dall'interazione tra i componenti del prodotto fitoterapico ed il warfarin assunto dal paziente. In tutti i casi i pazienti si sono recati al pronto soccorso presso il quale è stata eseguita una terapia specifica: antistaminici e corticosteroidi per uso orale, in alcuni casi anche per endovena. 14 prodotti sono stati assunti per via orale, solo in un caso è stato usato un prodotto per uso esterno a base di oli essenziali, causando un'eruzione papulosa diffusa. Le ADRs si sono risolte velocemente nell'85% dei casi, mentre le restanti ADRs hanno richiesto tempi di risoluzione più lunghi. Da notare che il 90% sono di sesso femminile.

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

FARMACOUTILIZZAZIONE IN OSPEDALE: ANALISI DELLE VARIABILITÀ IN UNA REALTÀ REGIONALE

Sacripanti Chiara, Piccinni Carlo, Poluzzi Elisabetta, Vaccheri Alberto
Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. In Italia gli studi di farmacoutilizzazione in ambito ospedaliero sono scarsi, al contrario di quelli riguardanti la farmaceutica convenzionata. Tuttavia, l'analisi della variabilità prescrittiva tra aree cliniche diverse o tra classi di farmaci, può fornire uno strumento utile per valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci e il corretto impiego delle risorse in ospedale. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è analizzare i dati di spesa e di consumo ospedalieri come punto di partenza per individuare indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci in ospedale e progettare interventi tesi a migliorare le scelte terapeutiche.

Metodi. Lo studio ha analizzato i dati di consumo e di spesa degli ospedali della Regione Emilia-Romagna negli anni 2004-2009. Il dato relativo al numero delle DDD consumate da ogni singola Azienda proviene dal flusso regionale AFO (Assistenza Farmaceutica Ospedaliera), mentre il dato relativo alla giornate di degenza deriva dall'archivio regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). I dati di consumo e di spesa sono stati analizzati per Azienda, per ATC e per disciplina. Per l'analisi dei consumi è stato impiegato l'indicatore di volume di utilizzo dei farmaci in ambito ospedaliero, DDD/100 Giornate di Degenza (GdD), mentre i dati di spesa sono stati espressi in euro/100 GdD. Per le discipline che hanno registrato la maggiore spesa, sono stati messi a confronto il consumo e la spesa di ogni singola Azienda al fine di distinguere il contributo del costo unitario dei farmaci da quello delle quantità utilizzate e individuare le relative criticità.

Risultati. Nel periodo 2004-2009, si è osservato un *trend* di aumento dei consumi per quasi tutte le Aziende della Regione Emilia-Romagna. Il consumo medio nel 2004 è stato di 1.304 DDD/100 GdD, mentre nel 2009 di 1.512 DDD/100 GdD. Anche la spesa farmaceutica ha registrato un *trend* di crescita, da una media di 2.648 euro/100 GdD nel 2004 a una media di 3.041 euro/100 GdD nel 2009. Il più alto volume di consumo e di spesa tra le diverse Aziende è stato raggiunto nel 2009 con 2.307 DDD/100 GdD e 6.652 euro/100 GdD. L'analisi dei consumi ha rilevato che i farmaci che agiscono sugli organi emopoietici (ATC B) sono i maggiormente impiegati (358 DDD/100 GdD nel 2009), seguiti dai farmaci dermatologici (ATC D, 234 DDD/100 GdD), e dai farmaci cardiovascolari (ATC C) e gastrointestinali (ATC A, 189 e 187 DDD/100GdD rispettivamente). I farmaci che influiscono maggiormente sulla spesa sono gli antineoplastici (ATC L, 1.296 euro/100 GdD nel 2009, 43% della spesa totale), seguiti dai farmaci antiinfettivi (ATC J, 700 euro/100 GdD, 23%) e dai sostituti ematici (ATC B, 480 euro/100 GdD, 16%). Tra le discipline, quella che ha fatto registrare il maggior valore di spesa è la terapia intensiva. Per tale disciplina, i valori di consumo nel 2009 variano tra 6.000 DDD/100 GdD e 36.000 DDD/100 GdD tra le diverse Aziende, mentre quelli di spesa tra 9.000 euro/100 GdD e 50.000/ euro/100 GdD. Confrontando i volumi di consumo

e di spesa per ogni Azienda, è emerso che alcune realtà presentano alti livelli di spesa seppure i loro consumi siano in linea con la media regionale.

Conclusioni. Nei sei anni considerati, il consumo e la spesa dei farmaci negli ospedali della Regione Emilia-Romagna sono aumentati di circa il 14% mostrando un andamento parallelo nella crescita. I valori di spesa e consumo sono risultati molto variabili tra le diverse classi di farmaci. Per le discipline a maggior spesa è stata riscontrata un'ampia variabilità tra le Aziende e alcune di queste si discostano ampiamente, sia in termini di consumo che di spesa, dalla media regionale. Questo studio rappresenta un'analisi preliminare fondamentale per individuare le aree terapeutiche di maggiore criticità al fine di migliorare l'uso dei farmaci in ospedale.

ANTI TNF ALFA E APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA: REDAZIONE DELLE LINEE GUIDA NELL'ARTRITE REUMATOIDE E NELLA PSORIASI

Sangiorgi Elisa, Carati Daniela
Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Introduzione. I farmaci anti TNF alfa, adalimumab, infliximab ed etanercept, sono indicati per il trattamento dell'artrite reumatoide e altre patologie reumatiche, per il trattamento della psoriasi a placche moderata - grave e per il morbo di Crohn (solo adalimumab e infliximab). Adalimumab ed infliximab sono anticorpi monoclonali, etanercept è una proteina di fusione. Agiscono legandosi al fattore di necrosi tumorale, una citochina coinvolta in diverse patologie infiammatorie e degenerative. Adalimumab ed etanercept si somministrano sottocute, mentre infliximab necessita di una somministrazione endovenosa in ospedale. Si tratta di farmaci molto costosi, il cui profilo beneficio rischio è ancora oggetto di indagini, che dovrebbero essere utilizzati solo dopo il fallimento terapeutico o l'intolleranza dei farmaci tradizionali quali i cosiddetti *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) nell'artrite reumatoide (metotressato, leflunomide, ciclosporina, sali d'oro) e i farmaci sistemici nella psoriasi (metotressato, ciclosporina, acitretina, PUVA terapia). Tali farmaci comportano un ingente consumo di risorse pubbliche nella Regione Emilia-Romagna e necessitano pertanto di processi virtuosi per il loro utilizzo nel modo più appropriato.

Metodi. Sono stati analizzati i consumi dei farmaci anti TNF alfa nei semestri degli anni 2007, 2008, 2009 e nel primo semestre 2010 nella Regione Emilia-Romagna utilizzando la banca dati AFO (Assistenza Farmaceutica Ospedaliera). Da tali dati si evince che la spesa dedicata agli anti TNF alfa comporta un impegno dell'ordine di 32.000.000 euro annuali. Il Servizio Politica del farmaco ha intrapreso un percorso con i clinici istituendo due gruppi di lavoro multidisciplinari dedicati in particolare ad approfondire l'uso dei farmaci nella psoriasi e all'artrite reumatoide, al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e contenere, ove possibile, la spesa. I gruppi si sono confrontati e hanno condiviso i criteri per l'utilizzo dei biologici e hanno individuato le modalità per monitorare la corretta applicazione delle Linee Guida (LLGG). Ai tavoli di lavoro erano presenti clinici, (dermatologi e reumatologi), farmacisti delle Aziende Sanitarie e della Regione, metodologi del Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria dell'AUSL di Modena (CeVEAS) e medici di Direzione Sanitaria. Le LLGG sono state redatte sulla base di quesiti clinici (metodi diagnostici, definizione del livello di gravità della patologia, trattamento iniziale, trattamento di seconda e terza linea, controindicazioni, ecc.) ai quali veniva data risposta sulla base delle evidenze presenti in letteratura e della pratica clinica. Tale metodologia ha permesso di redigere in tempi brevi delle raccomandazioni di facile fruizione e implementazione nella pratica clinica quotidiana, seguendo criteri scientifici EBM. Un'attenzione particolare è stata dedicata inoltre al tema delle reazioni avverse da farmaco, che ha permesso di evidenziare le controindicazioni all'utilizzo degli anti TNF alfa

(neoplasie negli ultimi cinque anni infezioni, insufficienza cardiaca di classe III e IV del NYHA, presenza di malattie demielinizzanti).

Risultati. L'analisi della spesa dei farmaci anti TNF alfa sostenuta in ambito regionale nel 2009 a confronto dell'anno precedente mostra un incremento dei consumi di DDD del 10,03%, con un numero di 875.712 DDD rispetto alle 765.196 dell'anno 2008. In termini di spesa, tali farmaci hanno inciso per € 28.236.354 nel 2008 e € 32.234.247 nel 2009, con un incremento della spesa del 14,2%. Anche nel primo semestre 2010, che presenta una spesa lorda complessiva di € 17.898.952, si è registrato un aumento dell'11% rispetto al primo semestre 2009. Una criticità nell'analisi dei consumi dell'ambito ospedaliero è rappresentato dalla difficoltà di attribuire la patologia di prescrizione alle diverse Discipline ospedaliere che risultano utilizzatrici dei farmaci biologici considerati. Ciò dipende dal fatto che spesso la reumatologia opera nell'ambito delle medicine interne, dove accanto alle patologie reumatiche vengono trattati anche pazienti dell'area gastroenterologica e che la farmacia, attraverso la continuità ospedale territorio e i servizi di erogazione diretta, dispensa farmaci che si somministrano sottocute (adalimumab ed etanercept) a pazienti affetti da diverse patologie, senza riuscire a distinguerle in modo puntuale. Le LLGG prodotte nel corso del 2009 sono state di recente oggetto di confronto e condivisione con tutti gli specialisti, i farmacisti, le direzioni sanitarie, nel corso di incontri di presentazione di livello regionale, al fine della loro diffusione ed implementazione e saranno oggetto di specifiche riflessioni per permettere il monitoraggio degli indicatori in esse declinati.

Conclusioni. L'esigenza di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e di contenere i consumi nell'ottica di una sostenibilità dell'utilizzo delle risorse pubbliche si è tradotta nell'interazione tra le diverse professionalità che ha portato alla redazione di due documenti condivisi con una metodologia di lavoro scientifica e rispettosa dell'operato dei clinici, ma al contempo tesa a migliorare il corretto utilizzo dei farmaci e a contenere la spesa farmaceutica. Si prevede che, grazie alla diffusione di queste LLGG, si potrà contenere il trend dell'aumento costante della spesa farmaceutica.

P MERCATO DEI FARMACI EQUIVALENTI NELLA REGIONE VENETO: LIMITI E PROSPETTIVE

Schievenin Federica (a), Amadei Sara (b), Tibaldo Chiara (c), Realdon Nicola (d), Font Pous Maria (e)

(a) *Dialogo sui Farmaci, Verona*

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

(c) *Farmacia Ospedaliera, Ospedale S. Chiara, Trento*

(d) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi, Padova*

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

Introduzione. Negli ultimi anni in Italia il mercato dei farmaci equivalenti ha mostrato un forte incremento, sebbene esista ancora un ampio margine di miglioramento. Obiettivo di questo lavoro è descrivere l'utilizzo dei farmaci equivalenti appartenenti ad alcune tra le classi terapeutiche maggiormente utilizzate in ambito territoriale nella Regione Veneto ed individuare i fattori che sembrano limitarne l'impiego.

Metodi. Sono stati analizzati, attraverso le banche dati SFERA e CINECA, i dati di prescrizione dal 2005 al 2009 di 5 classi terapeutiche: inibitori di pompa protonica, ACE-inibitori, sartani, statine e bifosfonati.

Risultati. Si osservano notevoli differenze nell'utilizzo degli equivalenti tra le varie classi terapeutiche. Dove coesistono principi attivi coperti da brevetto e non, si osserva un utilizzo sub-ottimale degli equivalenti dovuto al progressivo spostamento della prescrizione dal 2005 al 2009, verso i principi attivi coperti da brevetto, in particolare per statine e bifosfonati. Per gli ACE-inibitori, classe in cui tutti i principi attivi sono equivalenti, lo spostamento sembra avvenire verso i sartani. Infatti, dal 2005 al 2009, l'incremento dei consumi dei sartani è stato doppio rispetto a quello degli ACE-inibitori (43% vs 21%). Un'analisi del rapporto *branded/unbranded* effettuata per alcuni principi attivi mostra un forte spostamento verso i *branded*. Un'ulteriore analisi per ditta produttrice mostra che la maggior parte del consumo di questi principi attivi è a carico della ditta originatrice e dei suoi *co-marketing*. Per esempio, nel 2009, le ditte che commercializzavano farmaci a base di omeprazolo erano 30, tuttavia l'81% dei consumi apparteneva a sole 7 ditte. Un ulteriore fattore che può limitare l'utilizzo degli equivalenti è la diversità tra le indicazioni terapeutiche di tali farmaci e quelle dell'originatore: 3 su 5 principi attivi valutati mostrano rilevanti differenze nelle indicazioni. Il Decreto Legge 39/09, che aveva tra gli obiettivi quello di limitare la pratica degli sconti da parte dei produttori di generici alle farmacie, limitando di conseguenza la variabilità nella dispensazione di farmaci equivalenti di ditte produttrici diverse, non ha avuto l'impatto atteso: a 8 mesi dalla sua entrata in vigore non è stata osservata una sostanziale variazione nella percentuale dei pazienti che hanno assunto più marchi diversi di equivalenti rispetto a prima.

Conclusioni. Scopo di tale analisi è stato fornire alcuni spunti utili all'implementazione di una politica di potenziamento dei farmaci equivalenti ed in particolare degli *unbranded*: armonizzare il foglietto illustrativo dei generici rispetto all'originatore; incentivare la prescrizione per principio attivo che consentirebbe un'incremento delle prescrizioni di generici; promuovere progetti a livello locale che incentivino il ricorso ai generici; infine, avviare campagne d'informazione per reinstaurare la fiducia dei cittadini su questi farmaci.

P TRATTAMENTI CON FARMACI ONCOLOGICI INNOVATIVI: VALUTAZIONE DI USO E DI *OUTCOME*. RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO PROMOFIA-ABRUZZO

Sichetti Daniela (a)*, Castorino Natalia (a)*, Corrado Donatella (a)*, Belfiglio Maurizio (a)*, Romero Marilena (a)*, Orsini Antonio (b)*, Melena Stefania (c)*

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

(b) *Responsabile Regionale di Farmacovigilanza, Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL, Teramo*

(c) *Servizio di Assistenza Farmaceutica, Direzione Politiche della Salute, Regione Abruzzo, Pescara*

Introduzione. In oncologia i bisogni terapeutici sono tali da determinare spesso l'approvazione "accelerata" di nuovi farmaci. Da qui la predisposizione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel dicembre 2005, di un sistema di monitoraggio intensivo per i farmaci oncologici innovativi utilizzati secondo indicazioni ministeriali, ai fini di assicurarne un uso appropriato e monitorarne eventuali rischi associati. Tuttavia è noto che nella normale pratica clinica il loro impiego va oltre le indicazioni raccomandate. Per questo motivo in Abruzzo il Servizio di Assistenza Farmaceutica con il Consorzio Mario Negri Sud ed il Centro Indipendente di Informazione sui Medicinali ha realizzato il progetto PROMOFIA_Oncologici che, integrando il registro Onco-AIFA, esamina tutti gli usi dei farmaci oncologici innovativi e ne verifica gli esiti.

Metodi. Studio osservazionale multicentrico multidisciplinare che prevede una sorveglianza prospettica su tutti i pazienti ai quali vengono prescritti farmaci oncologici innovativi. Per ciascun paziente è prevista una visita iniziale con rivalutazioni clinico-terapeutiche trimestrali ed una valutazione conclusiva a 12 mesi.

Risultati. Dal 1/1/2008 al 19/7/2010 sono stati inclusi nello studio 2.547 pazienti: per 1.480 (58,1%) i farmaci oncologici innovativi sono stati utilizzati in condizioni rispondenti ai criteri di eleggibilità AIFA, per 648 (25,4%) l'uso, benché non eleggibile AIFA, risulta *on-label* (indicazioni approvate ma non monitorate dall'AIFA o secondo la legge 648/96) e per 419 pazienti (16,5%) *off-label*. L'analisi preliminare mostra che la dose del farmaco oncologico innovativo è stata ridotta nel 3,6% dei pazienti (91/2.547) principalmente a causa di tossicità, senza differenze statisticamente significative tra i tre sottogruppi ($p=0,8233$). Nel 47,3% dei casi (1.204/2.547) il trattamento è stato interrotto prima del termine previsto: più frequentemente tra i pazienti che li hanno assunti in condizioni *off-label* (62,3%; 261/419) rispetto a quelli con indicazioni *on-label* (45,4%; 294/648) o eleggibili AIFA (43,9%; 649/1.480) ($p<0,0001$). In tutti e tre i sottogruppi di pazienti, i motivi più frequenti di interruzione della terapia sono stati: la progressione della malattia (43%, 37,9% e 31,3% dei pazienti in condizioni eleggibili nell'Onco_AIFA, *off-label* e *on-label* non-AIFA, rispettivamente), il cambio della terapia con un altro farmaco oncologico innovativo (19,9%, 17,2% e 24,8%) e la tossicità (8,3%, 10,3% e 11,2%).

Complessivamente i pazienti deceduti corrispondono all'8,1% (207/2547), con differenze statisticamente significative nei tre sottogruppi ($p=0,013$): 9,1% (135/1480) tra i pazienti eleggibili nel registro Onco_AIFA, 8,8% (37/419) tra gli *off-label* e 5,4% (35/648) tra gli *on-label* non-AIFA.

Conclusioni. Lo studio è ancora in corso, ma i risultati preliminari mostrano che nella pratica clinica esiste un'alta percentuale di pazienti che ricevono farmaci oncologici innovativi per condizioni non monitorate nel registro Onco_AIFA. L'alta frequenza di interruzione della terapia e di mortalità conferma la validità del programma Onco_AIFA, ma al tempo stesso sottolinea la necessità di monitorare tutti i pazienti trattati con farmaci innovativi e di porre particolare attenzione a quelli che li ricevono in condizioni non autorizzate (progetto PROMOFIA).

**Per il Gruppo di lavoro PROMOFIA Oncologici: Mariangela Antenucci, Daniela Antonelli, Gabriella Caliendo, Pasquale Cioffi, Serena Corridoni, Francesca De Plato, Maria Pia Musa*

P OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA FARMACI BIOLOGICI IN ASSOCIAZIONE AI BIFOSFONATI

Sottosanti Laura (a), Potenza Simona (a,b), Ferrazin Fernanda (a), Capuano Annalisa (b), Rossi Francesco (b)

(a) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(b) Seconda Università degli Studi, Napoli

Introduzione. L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) è una patologia multifattoriale di recente individuazione. In letteratura sono stati riportati casi di pazienti che hanno sviluppato ONJ dopo essere stati trattati con farmaci biologici contemporaneamente a bifosfonati (BP) o da soli. L'uso concomitante dei BP e di farmaci biologici inibitori dell'angiogenesi (in particolare bevacizumab e sunitinib) può aumentare il rischio di ONJ a causa di una ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo. Pertanto abbiamo condotto questa analisi allo scopo di valutare i casi di ONJ indotti dall'uso di farmaci biologici associati ai BP.

Metodi. Sono state analizzate le segnalazioni della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) relativamente ai casi di ONJ da sunitinib e/o bevacizumab in associazione ai BP. L'analisi è stata condotta tramite le Standardized MedDRA Queries (SMQ), che raggruppano più termini MedDRA relativi a una definita condizione clinica. Dall'analisi sono state escluse le segnalazioni provenienti dai casi pubblicati in letteratura.

Risultati. Nella RNF sono state registrate 12 segnalazioni di ONJ associate a somministrazione di sunitinib e/o bevacizumab. Ad esclusione di un caso, correlato esclusivamente al sunitinib, in tutte le segnalazioni è stata riportata l'associazione con l'acido zoledronico indicato sempre come farmaco sospetto. Il sunitinib era riportato in 8 segnalazioni (in 2 come farmaco sospetto e in 6 come concomitante) e il bevacizumab nelle restanti 4 segnalazioni (in 2 come farmaco sospetto e in 2 come concomitante). Negli stampati di questi due farmaci non era riportata alcuna informazione sul rischio di ONJ in associazione ai bifosfonati; pertanto tali segnalazioni hanno rappresentato un segnale di allarme che è stato oggetto di approfondita valutazione. In considerazione del fatto che sia bevacizumab e sia sunitinib sono stati autorizzati tramite procedura centralizzata, il segnale è stato sottoposto all'attenzione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Nel mese di luglio 2010 l'EMA ha concordato con quanto proposto dall'Italia di aggiornare gli stampati di entrambi i farmaci ai paragrafi 4.4 e 4.8.

Conclusioni. Questa analisi dimostra l'importanza della segnalazione spontanea da parte degli operatori sanitari soprattutto per reazioni avverse non note o rare e quindi non individuate durante la sperimentazione clinica. Inoltre, conferma la validità della segnalazione spontanea come strumento su cui porre le basi per azioni regolatorie di minimizzazione dei rischi conseguenti all'uso dei farmaci.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI PER USO SISTEMICO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFERENTI ALL'EX-AS7 DI CATANZARO

Talarico Alberta, Genovesi Maria Antonietta, Porcaro Teresa, Rogato Claudia, Senese Vanessa Saveria

Unità Operativa Assistenza Farmaceutica, ex-AS7, Catanzaro

Introduzione. Secondo il Rapporto OSMED 2009 il consumo di antibiotici in Italia è uno dei più alti d'Europa, con un *trend* in continua crescita. Lo stesso rapporto denuncia una forte variabilità regionale. Tra le Regioni con il più alto numero di DDD/1.000 abitanti/*die* vi è la Calabria. Il Dipartimento Tutela della Salute ha, quindi, raccomandato il monitoraggio della suddetta categoria terapeutica. In merito alla spesa *pro-capite* registrata nell'anno 2009, si è evidenziato che l'ex-AS7 di Catanzaro si pone, con € 16,22, al di sotto della media nazionale (€ 16,87) e regionale (€ 22,46). Avendo, tuttavia, registrato un evidente divario tra la spesa *pro-capite* pesata riferita alla popolazione pediatrica (€ 16,34) e la spesa *pro-capite* pesata riferita alla popolazione adulta (€ 9,7), ci si è posti l'obiettivo di approfondire l'analisi delle prescrizioni di antibiotici (ATC: J01) in ambito pediatrico, procedendo alla mappatura farmacoepidemiologica dei pazienti, finalizzata a successive valutazioni sull'appropriatezza.

Metodi. I dati sono stati estrapolati dai *database* informatici delle ricette SSN prescritte dai Pediatri di Libera Scelta e spedite dalle farmacie convenzionate con l'ex-AS7 (anno 2009). Per la mappatura della Popolazione Pediatrica, effettuata tramite Excel (Microsoft®), si è tenuto conto dei seguenti parametri: sesso, età, pazienti/assistiti per distretto, numero pezzi prescritti e classi terapeutiche.

Risultati. Nel 2009 gli assistiti pediatrici dell'ex-AS7 sono risultati 26.934. Di questi, 8.598 afferiscono al Distretto Socio Sanitario (DSS) Catanzaro, 10.328 al DSS Catanzaro Lido e 8.008 al DSS Soverato. Le prescrizioni sono state 34.505, di cui 12.796 nel DSS Catanzaro, 14.691 nel DSS Catanzaro Lido e 7.018 nel DSS Soverato. Ne risulta che il numero di pezzi *pro-capite* calcolato per Distretto è pari a: 1,49 per il DSS Catanzaro, 1,42 per il DSS di Catanzaro Lido e 0,88 per il DSS di Soverato. È stato evidenziato un numero totale di pazienti trattati pari a 14.998, corrispondente al 55,68% degli assistiti pediatrici dell'AS. Di questi il 52% di sesso maschile e il 48% femminile. La mappatura per fascia d'età ha evidenziato che il maggior numero di prescrizioni ha riguardato bambini di 2-4 anni. La classe di antibiotici più prescritta è stata quella delle penicilline, con 20.427 pezzi, seguita da macrolidi (9.499) e cefalosporine (3.710).

Conclusioni. Questi dati potrebbero diventare un utile strumento per procedere, in collaborazione con i PLS, ad una più approfondita valutazione circa l'appropriatezza d'uso dei farmaci antibiotici nei bambini, alla luce dello scostamento registrato tra il DSS di Soverato (0,88) e i DSS di Catanzaro e di Catanzaro Lido (1,49 e 1,42).

MONITORAGGIO DELL'IMPIEGO DEI FARMACI NELLA ASL TA NELL'ANNO 2009

Tateo Giuseppe, Laddomada Danilo, Cannarile Grazia, Capogrosso Antonia, Ferri Emanuele
Unità Operativa Farmacovigilanza, Area Farmaceutica Territoriale, ASL, Taranto

Introduzione. La Regione Puglia con Deliberazione n. 1.223 del 13/07/2009 ha approvato il Progetto di Farmacovigilanza Attiva dal titolo: "Sperimentazione di modelli di sorveglianza della prescrizione dei farmaci e di valutazione della spesa farmaceutica in Puglia". Fra gli obiettivi primari del Progetto vi è quello del monitoraggio della spesa farmaceutica sostenuta dal Servizio Sanitario Regionale. Per la sua realizzazione è prevista la collaborazione di 35 Farmacisti, distribuiti nelle ASL e nelle AA.OO. della Puglia, di cui 4 destinati alla ASL TA. In linea con gli obiettivi del Progetto, avendo riscontrato che la Puglia nel 2009 ha fatto registrare consumi farmaceutici decisamente superiori alla media nazionale, è stata effettuata un'analisi della spesa sostenuta dalla ASL TA nello stesso anno. Il tutto allo scopo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci, con particolare riguardo a quelli che hanno fatto registrare i consumi maggiori, contribuendo così ad elevare la spesa media regionale.

Metodi. È stato valutato il consumo di farmaci utilizzando il programma "SFERA" quale strumento di elaborazione ed analisi della spesa farmaceutica regionale e l'applicativo Optifarm. L'attenzione si è concentrata sulla Spesa Netta SSN e sulle DDD (costo medio per giornata di terapia) x 1.000 abitanti residenti della ASL TA, per singole classi ATC. Evidenziate le classi che hanno fatto registrare la spesa più alta, si è proceduto al confronto con le stesse voci di spesa delle altre ASL regionali, riscontrando che la ASL TA le superava per diverse classi di farmaci.

Risultati. Dal confronto dei dati sono emerse le evidenze di seguito riportate:

- C-Sistema Cardiovascolare. La ASL TA si posiziona al primo posto sia per Spesa Netta SSN x 1.000 abitanti residenti che per DDD x 1.000 abitanti residenti, entrambe superiori alle rispettive voci delle altre ASL regionali;
- A-Apparato Gastrointestinale e Metabolici. La ASL TA si posiziona al primo posto sia per Spesa Netta SSN x 1.000 abitanti residenti che per DDD x 1.000 abitanti residenti, entrambe superiori alle rispettive voci delle altre ASL regionali.

Nella classe ATC C (Sistema Cardiovascolare) le statine e i farmaci attivi sul Sistema Renina-Angiotensina sono quelli che hanno influito maggiormente sulla spesa. La prescrizione di statine è soggetta a Nota AIFA 13 ed in Puglia è regolamentata dalla D.G.R. 1384/2008. Tale Delibera confronta i dosaggi equipotenti delle diverse statine e allo stesso tempo suddivide i pazienti in due gruppi: soggetti a rischio cardiovascolare elevato e soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato. Ai pazienti del primo gruppo va riservata come prima scelta la prescrizione di un farmaco equivalente (che rappresenta la scelta migliore in termini di rapporto costo/efficacia) mentre ai pazienti del secondo gruppo va prescritta una statina tra quelle a più elevata attività intrinseca. Nell'anno 2009 si è riscontrato inoltre un aumento di spesa e di volumi prescrittivi dell'associazione simvastatina-ezetimibe. È ipotizzabile che una quota parte di prescrizioni sia inappropriata poiché tale associazione va riservata ai casi di parziale o di mancata efficacia della terapia

con sola statina. Nell'ambito della classe ATC C, la spesa per sartani (sia in associazione con diuretici che da soli) è circa il doppio di quella per ACE-inibitori (sia in associazione che da soli) sebbene ad oggi non vi siano studi randomizzati e controllati o revisioni sistematiche di letteratura che dimostrino la superiorità della classe dei sartani (costo medio € 25/pezzo) vs quella degli ACE-inibitori (costo medio € 7,5 euro/pezzo) nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. All'interno della Classe ATC A, Farmaci Gastrointestinali e Metabolici, senza dubbio la categoria degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) è quella a maggiore impatto economico. La loro prescrizione è rimborsata dal SSN solo per le indicazioni previste dalle Note AIFA 1 e 48.

Conclusioni. È intendimento di questa Area intensificare i controlli sulla corretta applicazione della Delibera 1.384/2008 e sul rispetto delle limitazioni della Nota AIFA 13, al fine di verificare l'appropriatezza prescrittiva delle statine nonché dell'associazione simvastatina-ezetimibe. L'organizzazione di incontri di formazione-informazione per i medici e per i pazienti sui farmaci di cui trattasi, dovrebbe sensibilizzare i primi ad una maggiore aderenza alle norme di appropriatezza prescrittiva ed i secondi ad una maggiore attenzione alla dieta ed allo stile di vita quali strategie preventive delle patologie cardiovascolari. Solo nel caso di insuccesso di tali misure comportamentali, è giustificabile il ricorso al trattamento farmacologico, in via prioritaria con ACE-inibitori, i quali si sono dimostrati ugualmente efficaci rispetto ai sartani. Il medico prescrittore, in linea con valutazioni farmacoeconomiche di costo-efficacia, dovrebbe ricorrere ai sartani come seconda scelta terapeutica, in caso di comparsa con ACE-inibitori di tosse secca o di altro grave inconveniente. Quanto a misure nei confronti del consumo di IPP, l'aumentato ricorso ai farmaci generici a costo più basso non è stato sufficiente a produrre riduzioni di spesa ma ha aumentato i volumi prescrittivi. Risulta pertanto opportuno arginare tale fenomeno attuando controlli a campione sulle prescrizioni, mirati a verificare l'aderenza del medico prescrittore alle Note AIFA 1 e 48.

RISCHIO DI INSUFFICIENZA CARDIACA VALVOLARE CON L'USO DI DOPAMINO AGONISTI IN PAZIENTI CON MORBO DI PARKINSON O IPERPROLATTINEMIA

Trifirò Gianluca (a,b), Mokhles Mohammad Mostafa (a), Dieleman Jeanne (a), van Soest Eva (a), Mazzaglia Giampiero (c), Colao Annamaria (d), Haverkamp Willem (e), van Camp Guy (f), Schade Rene (a), Brusselle Guy (g), Zanettini Renzo (h), de Luise Cynthia (i), Ross Douglas (i), Sturkenboom Miriam (a)

(a) *Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda*

(b) *IRCCS, Centro Neurolesi Bonino Pulejo, Messina*

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

(d) *Dipartimento Clinico e Molecolare di Endocrinologia ed Oncologia, Università degli Studi Federico II, Napoli*

(e) *Medizinische Klinik M.S. Kardiologie Campus Virchow-Klinikum Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlino, Germania*

(f) *Department of Cardiology, Vrije Universiteit, Brussels, Belgio*

(g) *Department of Respiratory Diseases, University of Ghent, Gent, Belgio*

(h) *Cardiac Rehabilitation Unit, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

(i) *Safety and Risk Management, Pfizer, New York, USA*

Introduzione. Negli ultimi anni c'è stata una crescente evidenza sul rischio di Insufficienza Cardiaca Valvolare (ICV), come correlato clinico della fibrosi valvolare, in associazione all'uso dei Dopamino Agonisti (DA) ergot-derivati, pergolide e cabergolina, in pazienti con morbo di Parkinson. Tuttavia, non è chiaro se tale rischio si osservi anche con l'uso di DA ergot-derivati nell'iperprolattinemia, in cui si impiegano dosaggi notevolmente inferiori a quelli utilizzati nel morbo di Parkinson. Scopo di tale studio osservazionale, internazionale e multicentrico è stato quello di valutare il rischio di ICV in associazione all'uso di DA ergot e non-ergot derivati in pazienti con morbo di Parkinson o iperprolattinemia.

Metodi. Sono stati condotti separatamente due studi caso-controllo *nested* in due distinte coorti: a) nuovi utilizzatori di DA e levodopa trattati per morbo di Parkinson; b) non-utilizzatori o nuovi utilizzatori di DA con iperprolattinemia. I pazienti delle due coorti sono stati identificati da tre banche dati di medicina generale Europee che contengono complessivamente informazioni cliniche su 4,5 milioni di persone: THIN (Regno Unito), IPCI (Olanda), Health Search-CSD Patient (Italia). Gli anni di studio sono stati 1996-2007. Tutti i casi incidenti di ICV sono stati identificati e validati attraverso revisione manuale di *record* elettronici, lettere degli specialisti e di dimissioni ospedaliere. I casi validati sono stati matchati per età, sesso, banca dati ed anno di calendario a tutti i controlli disponibili nella stessa fonte dati. *Odds ratio* con Intervalli di Confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati per tutti i DA attraverso analisi di regressione logistica condizionale, aggiustate per tutti i potenziali fattori di confondimento. Sono stati utilizzati come categorie di riferimento gli utilizzatori di levodopa ed i pazienti con iperprolattinemia non-trattati con DA per tutte le stime di rischio rispettivamente in pazienti con morbo di Parkinson ed iperprolattinemia.

Risultati. Nella coorte di pazienti con morbo di Parkinson (7.890 nuovi utilizzatori di DA e 11.766 di Levodopa), sono stati identificati 85 casi incidenti di ICV. Un aumentato rischio di ICV è stato osservato per i DA ergot-derivati (OR=3,82; IC 95%=2,14-6,81), in particolare cabergolina (OR=4,58; IC95%=2,40-8,75), ma non con i DA non-ergot derivati (OR=1,20; IC95%=0,63-2,29). Nella coorte di pazienti con iperprolattinemia (6.745 nuovi utilizzatori di DA e 14.299 pazienti non-trattati con DA), sono stati identificati 37 casi di ICV, ma non è stata osservata alcuna associazione con l'uso dopamino agonisti ergot-derivati (OR=0,78; IC95%=0,23-2,68).

Conclusioni. Tale studio ha confermato nei pazienti con morbo di Parkinson un aumento del rischio di insufficienza cardiaca valvolare con gli ergot-derivati, cabergolina in particolare, mentre non è stata osservata alcuna evidenza di rischio per i DA non-ergot derivati. Dall'altro lato, nessun aumento di rischio è stato riportato con l'uso dei DA ergot-derivati nei pazienti con iperprolattinemia.

Conflitto di interessi: *Cynthia de Luise e Douglas Ross sono dipendenti della Pfizer. Questo studio è stato finanziato dalla Pfizer.*

INDICE DEGLI AUTORI

Agabiti Nera.....	3; 97	Cananzi Pasquale.....	101
Amadei Sara.....	5; 31; 126	Cannarile Grazia.....	53; 60; 99; 131
Ancona Domenica.....	33; 34	Cannistrà Francesca.....	54; 56
Andretta Margherita.....	5; 9; 31	Cantatrione Salvatore.....	74
Anichini Alberto.....	120; 121	Capatti Carlo.....	76; 118
Antifora Rosa Maria Paola.....	33; 34	Capelli Oreste.....	58
Antonelli Vanna.....	35; 37	Capogrosso Antonia.....	53; 60; 99; 131
Antoniazzi Stefania.....	63	Capuano Annalisa.....	22; 129
Antonini Lucy.....	92; 93	Carano Alessandro.....	51
Arcoraci Vincenzo.....	113	Carati Daniela.....	61; 124
Ariano Carmelina.....	74	Carbone Claudia.....	117
Avataneo Maria Margherita.....	87; 88	Carraro Fulvio.....	115
Bacchini Marco.....	15	Casellato Chiara.....	43
Bagnoli Luigi.....	58	Castorino Natalia.....	7; 127
Baldini Ester.....	46	Catania Alberto.....	76; 118
Banfi Roberto.....	112; 115	Ceccarelli Cristina.....	120; 121
Bano Francesca.....	39	Celeste Maria Grazia.....	89; 90; 92; 93
Barchetti Vincenzo.....	104; 106	Chiari Corrado.....	76; 84; 102
Baricchi Roberto.....	76; 118	Chielli Angela.....	95
Barioglio Angelo Marco.....	51	Ciarrocchi Maria Gabriella.....	104; 106
Basadonna Olivia.....	39	Cicarelli Antonio.....	74
Battaglia Vittorio.....	87; 88	Cioppa Carmela.....	74
Bauleo Lisa.....	3; 97	Cipriati Ivana.....	76; 102
Belfiglio Maurizio.....	7; 127	Clavenna Antonio.....	9
Belleudi Valeria.....	3; 97	Clementi Emilio.....	63
Berti Alessandra.....	78; 80	Cocci Alfredo.....	67; 73
Bertini Malgarini Renato.....	40	Codeluppi Marco.....	76
Biagi Chiara.....	26; 41	Colao Annamaria.....	133
Bianchi Stefano.....	43	Colla Rossana.....	76; 118
Bianchini Francesca.....	44; 46	Colombo-Gabri Michela.....	108
Blandini Vittoria.....	48	Comanducci Tiziana.....	110
Bonati Maurizio.....	9	Commisso Francesco.....	100
Boniventi Laura.....	50	Conforti Anita.....	15; 86
Bonuccelli Marina.....	120; 121	Conti Michele.....	65
Bosio Alejandra.....	44	Conti Valentino.....	67; 73
Braccini Emanuela.....	112	Corrado Donatella.....	7; 127
Broussard Pietro.....	11	Costa Enrico.....	5
Bruni Vincenzo.....	51	Costantini Davide.....	15
Brusselle Guy.....	133	Costantino Domenica.....	69
Bucaneve Giampaolo.....	48	Covezzoli Anna.....	44
Busani Corrado.....	76; 84; 102; 118	Cupani Cinzia.....	40
Busca Paolo.....	65	D'Avenia Pierluigi.....	65

D'Incau Paola.....	15	Gentili Roberta.....	50
Da Col Paolo.....	11	Giannini Romina.....	95
D'Alessandro Roberto.....	41	Giasi Anna.....	74
Damiani Tiberio.....	51; 71; 104; 106	Gigliobianco Andrea.....	76; 84
Davanzo Franca.....	73	Giraldi Tullio.....	11
David Laura.....	117	Giuri Pasquale Gianluca.....	76; 118
Davoli Marina.....	3; 97	Greco Alexia.....	100
de Luise Cynthia.....	133	Gruppo di lavoro ARNO.....	78; 80
De Matthaëis Maria Caterina.....	65	Guerra Vito.....	95
De Rosa Marisa.....	44	Haverkamp Willem.....	133
De Vecchis Renato.....	74	Ipponi Alessandra.....	112
Deales Piero.....	104; 106	Kirchmayer Ursula.....	3; 97
Degli Esposti Luca.....	65	La Cavera Claudia.....	101
Del Favero Albano.....	48	Laddomada Danilo.....	53; 60; 99; 131
Del Taglia Beatrice.....	44	Latini Marisa.....	50
Denti Paola.....	76; 84; 102	Lattarulo Michele.....	95
Descovich Carlo.....	58	Leone Roberto.....	15
Di Pasquale Giuseppe.....	58	Leoni Olivia.....	67; 73
Di Turi Roberta.....	65; 78; 80	Liberati Luana.....	104; 106
Dieleman Jeanne.....	133	Locatelli Carlo.....	73
Donati Monia.....	15	Lombardi Innocenzo.....	113
Fabbri Gianna.....	44; 46	Longo Barbara.....	51
Faccendini Paolo.....	90; 92	Lora Antonio.....	67
Fano Valeria.....	82	Lucci Donata.....	46
Fares Lidia.....	84	Luppino Maria Rosa.....	86
Fedozzi Elisabetta.....	44	Lusuardi Mirco.....	118
Ferrajolo Carmen.....	22	Maddalena Beniamino.....	104; 106
Ferrazin Fernanda.....	20; 40; 129	Maggioni Aldo Pietro.....	44; 46
Ferretti Alessandra.....	76; 84; 102; 118	Magistro Lucrezia.....	17; 67
Ferretti Tiziano.....	76; 84	Magnani Giacomo.....	76; 118
Ferri Emanuele.....	53; 60; 99; 131	Magrini Nicola.....	58
Fiore Vincenzo.....	50	Magro Lara.....	15
Fiori Giorgio.....	104; 106	Maione Maria Rosaria.....	100
Firenzuoli Fabio.....	24	Mansueto Silvana.....	101
Font Pous Maria.....	86; 126	Manzoli Marco.....	58
Franchini Michela.....	115	Marcaccio Maria Luisa.....	58
Frau Serena.....	86	Marchesini Giulio.....	26
Fusco Danilo.....	3; 97	Marconi Bettina.....	76; 84; 102
Gabbi Ermanno.....	76; 118	Mariani Giorgio.....	104; 106
Gallo Giuseppe.....	104; 106	Marigliano Anna Lucia.....	120; 121
Gangemi Michele.....	9; 31	Marra Anna.....	26
Garbarino Elena.....	87; 88	Martino Luisella.....	108
Gaspari Marcello.....	104; 106	Mazzaglia Giampiero.....	133
Genovesi Maria Antonietta.....	130	Mazzanti Gabriela.....	24
Gentile Rossella Lucia Ermelinda.....	89; 90; 92; 93	Mazzini Elisa.....	76
		Melena Stefania.....	7; 127

Menniti Ippolito Francesca.....	24	Piro Brunella.....	117
Mezzalira Luigi.....	9; 31	Pittorru Mario.....	120; 121
Minore Claudia.....	112	Polese Alessandra.....	76; 118
Misciagna Giovanni.....	95	Poluzzi Elisabetta.....	26; 41; 122
Miselli Mauro.....	76; 84; 102	Pomo Vincenzo.....	54; 56
Mokhles Mohammad Mostafa.....	133	Porcaro Teresa.....	130
Montagna Gino.....	76; 84	Potenza Simona.....	129
Montanari Sara.....	118	Priami Paola.....	44
Montanaro Nicola.....	41	Pucci Antonietta.....	104; 106
Montarani Guglielmo.....	50	Pucciarelli Armando.....	74
Moretti Ugo.....	15	Puccini Aurora.....	41
Moriconi Sabina.....	112	Puliti Maristella.....	120; 121
Morisciano Daniela.....	110	Quarta Brunella.....	43
Morlino Danilo.....	20	Radice Sonia.....	63
Moro Paola Angela.....	24	Raffaelli Noemi.....	104; 106
Moroni Rolando.....	48	Ragni Pietro.....	76; 118
Motola Domenico.....	26; 41	Raschetti Roberto.....	24
Mozzi Valentina.....	44	Raschi Emanuel.....	26
Nordio Maurizio.....	39	Realdon Nicola.....	126
Nota Nicola.....	50	Renzi Silvia.....	120; 121
Opri Sibilla.....	15	Riccardi Angela.....	115
Orsini Antonio.....	7; 127	Riccò Daniela.....	76; 84; 102; 118
Oteri Alessandro.....	22	Riccomi Silvia.....	58
Paciello Arrigo.....	112; 115	Rimoli Francesco.....	120; 121
Pagliaro Claudia.....	113	Rissone Simona.....	108
Pagnozzi Eugenia.....	82	Rivolta Alma Lisa.....	17; 63; 67
Palcic Stefano.....	11	Roberto Giuseppe.....	41
Pascucci Maria Grazia.....	61	Rogato Claudia.....	130
Passamonti Mauro.....	104; 106	Romero Marilena.....	7; 127
Pavone Eleonora.....	115	Ross Douglas.....	133
Pedrini Antonella.....	31; 39	Rossi Elisa.....	5; 31
Pelagotti Filippo.....	112	Rossi Francesco.....	22; 129
Pellati Morena.....	76; 84; 102	Rossi Franco.....	104; 106
Pengo Vittorio.....	5	Rossi Maria Cristina.....	108
Perruccio Pierluigi.....	120; 121	Ruffini Fabrizio.....	48
Peruzzi Ginetta.....	120; 121	Sabadini Luciano.....	110
Petrucci Giandomenico.....	110	Sacconi Antonio.....	104; 106
Pezzotti Patrizio.....	82	Sacripanti Chiara.....	122
Piastra Michele.....	5; 31	Sangiorgi Elisa.....	61; 124
Piccinni Carlo.....	26; 122	Santuccio Carmela.....	20; 24
Picelli Gino.....	22	Saugo Mario.....	31
Pilati Paola.....	5; 9; 31	Scanavacca Paola.....	43
Pimpinella Giuseppe.....	40	Schade Rene.....	133
Pinnarelli Luigi.....	3	Schievenin Federica.....	126
Pinotti Mirco.....	76	Scillia Corrada Valeria.....	100
Pioppo Emanuela.....	48	Scotto Stefania.....	67; 73

Senese Vanessa Saveria	130	Tripodi Loredana	69
Sichetti Daniela	7; 127	Trotta Francesco	20
Siliquini Lando.....	104; 106	Trovarelli Ivana	51
Sottosanti Laura.....	15; 129	Urbinati Stefano	58
Spanevello Valter	31	Vaccheri Alberto.....	41; 122
Spinnato Luigi.....	58	Valenti Gianpaolo	44
Stelluto Valentina.....	118	Vallesi Dario	104; 106
Stocco Andrea	5; 39	van Camp Guy	133
Storchi Incerti Silvia	76; 118	van Soest Eva.....	133
Sturkenboom Miriam.....	22; 133	Vecchia Luigi.....	76; 118
Talarico Alberta	130	Venegoni Mauro	17; 63; 67; 73
Tari Michele G.....	113	Verhamme Katia MC	22
Tartaglia Loriana.....	20	Viaroli Mario	76; 84; 102
Tateo Giuseppe.....	53; 60; 99; 131	Vighi Giuseppe	17
Tibaldo Chiara.....	126	Viligiardi Lia.....	120; 121
Tita Beatrice	65	Vitalone Annabella	24
Toccafondi Sara	120; 121	Vizza Maria	51
Tolone Vincenzo	35; 37	Zanettini Renzo	133
Tomino Carlo	44	Zingarini Isabella	120; 121
Traversa Giuseppe.....	18	Zipoli Alessandro.....	112
Trentin Luca.....	5; 31	Zoboli Daniela	118
Trifirò Gianluca.....	22; 133		

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

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

Roma, ottobre-dicembre 2010 (n.4) 10° Suppl.