



ISTISAN CONGRESSI 15|C7

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

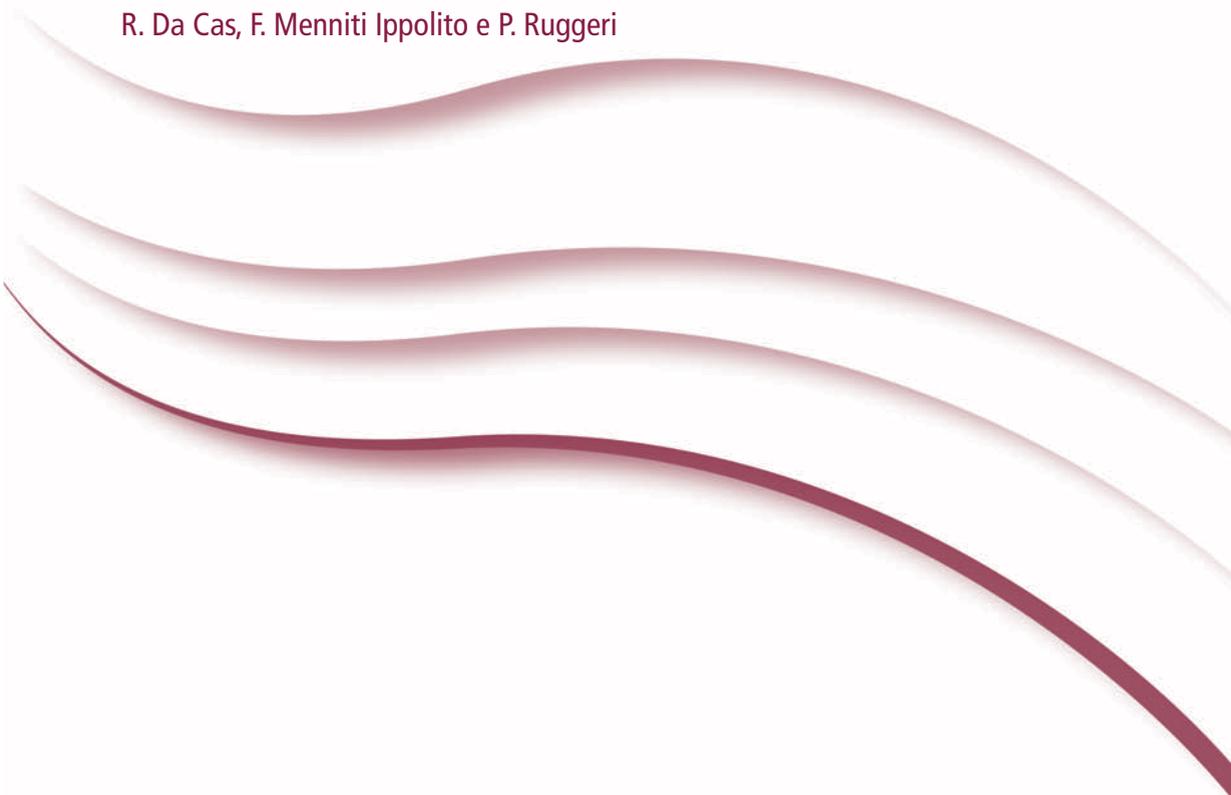
XXIV Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 14-15 dicembre 2015

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXIV Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 14-15 dicembre 2015

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
15/C7

Istituto Superiore di Sanità

XXIV Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2015, vii, 142 p. ISTISAN Congressi 15/C7

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventiquattresima edizione, si svolgerà quest'anno in due giornate. La prima sarà aperta da una relazione sulla lista dei farmaci essenziali redatta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, a seguire saranno presentati alcuni contributi relativi all'uso e alla sicurezza dei farmaci. Concluderà la giornata una presentazione sulla medicina di precisione. La seconda giornata si aprirà con la presentazione dei dati ISTAT sulle terapie non convenzionali, argomento che verrà ripreso nella sessione sulla sicurezza dei prodotti della "medicina naturale". Nell'ultima sessione saranno presentati i risultati di alcuni progetti regionali di farmacovigilanza.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Reazioni avverse da farmaci, Medicina Naturale, Farmacovigilanza.

Istituto Superiore di Sanità

XXIV National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 14-15, 2015. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2015, vii, 142 p. ISTISAN Congressi 15/C7 (in Italian)

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

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, Natural Health, Pharmacovigilance.

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

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

Citare questo documento come segue:

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P (Ed.). *XXIV Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015 (ISTISAN Congressi 15/C7).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

Direttore Responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2015

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

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

PROGRAMMA

Lunedì 14 dicembre 2015

- 10.00 Registrazione dei partecipanti
- 10.30 Saluto di benvenuto
S. Salmaso
Direttore Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza
e Promozione della Salute
- 10.45 Presentazione del Seminario
G. Traversa
- 11.00 *La lista OMS dei farmaci essenziali: quale valore per i Paesi “ricchi”?*
N. Magrini
- 11.30 **Prima sessione**
L’USO E L’APPROPRIATEZZA DEI FARMACI
Coordina: R. Raschetti
- 11.45 *Uso di biosimilari dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie nella pratica clinica: uno studio multicentrico, di popolazione negli anni 2009-2014*
I. Marcianò
- 12.00 *Analisi delle prescrizioni veterinarie nei comparti bovino e suino nell’Usl Umbria 2*
M. Capuccella
- 12.15 *Charlson Comorbidity Index in medicina generale e integrazione tra database amministrativi e clinici*
A. Battaglia
- 12.30 *Profilo di utilizzazione dei farmaci antiipertensivi: tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica*
O. Leoni
- 12.45 *Appropriatezza negli switch dalla terapia biologica endovenosa alla sottocutanea*
R. Leva
- 13.00 Intervallo e visione poster

- 14.45 **Seconda sessione**
LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI
Coordina: P. Popoli
- 15.00 *SIFIF: il sistema di informazione e formazione indipendente in farmacovigilanza*
P. Dri/M. Venegoni
- 15.15 *Originale=generico? Una lezione italiana*
D. Sartori
- 15.30 *Studio osservazionale comparativo del profilo di sicurezza delle formulazioni di tiotropio*
S. Spila Alegiani
- 15.45 *Efficacia e sicurezza comparativa di EPO (originatore vs biosimilari) in nefrologia: metanalisi di studi clinici randomizzati*
L. Amato
- 16.00 *Complicanze cardiometaboliche del diabete: insulina umana versus analoghi*
F. Lapi
- 16.15 *Nuove terapie anti-HCV: analisi aderenza e reazioni avverse nella reale pratica clinica*
B. Caroleo
- 16.30 *La medicina di precisione: implicazioni regolatorie e per la pratica clinica*
A. Addis
- 17.00 Discussione
- 17.30 Chiusura della giornata

Martedì 15 dicembre 2015

- 9.30 *La diffusione delle terapie non convenzionali in Italia dalle indagini Istat: trend e profilo dei consumatori*
L. Gargiulo
- 10.00 **Terza Sessione**
ASPETTI DI SICUREZZA DEI PRODOTTI DELLA MEDICINA NATURALE
Coordina: G. Mazzanti

- 10.15 *Il sistema nazionale di sorveglianza delle sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale*
F. Menniti Ippolito
- 10.30 *Integratori per sportivi: le segnalazioni attraverso la collaborazione tra i Centri antiveleni e il sistema nazionale di allerta doping dell'Istituto Superiore di Sanità*
P.A. Moro
- 10.45 *I medicinali omeopatici: aspetti di sicurezza. Il lavoro in Europa*
B. Bruno
- 11.00 Intervallo
- 11.30 **Quarta Sessione**
I PROGETTI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA
Coordina: G. Pimpinella
- 11.45 *Vigifarmaco: piattaforma per la segnalazione via web delle reazioni avverse da farmaco*
U. Moretti
- 12.00 *Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio*
A. Maraschini
- 12.15 *Studio/intervento sulla gestione terapeutica degli anziani politrattati - progetto di farmacovigilanza attiva*
B. Basso
- 12.30 *Integrità e trasparenza per un SSN di qualità e senza sprechi*
V. Demicheli
- 13.00 Discussione
- 13.30 Chiusura dei lavori

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXIV Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”. Alcuni di questi, che riguardano argomenti di particolare interesse, sono stati scelti per la presentazione orale e sono indicati con una O, altri per la presentazione come poster e sono indicati con una P.

Per comodità di consultazione gli abstract sono presentati in ordine alfabetico del primo autore.

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

Riassunti

P MONITORAGGIO DELL'USO DI ROSUVASTATINA

Altomare Carmela (a), Garofalo Alessandra (b), Vulnera Marilù (a)

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

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

Introduzione. Come tutte le statine, la rosuvastatina (ATC C10AA07) ha come obiettivo, nei pazienti con diabete mellito, quello di ridurre il rischio di sviluppare una complicanza cardiovascolare. Attualmente è l'unica statina a non aver perso il brevetto, sebbene rientri tra i primi trenta principi attivi per spesa e consumi (dati Osmed). La sua prescrizione è regolata dalla Nota AIFA 13. È stato, pertanto, analizzato il suo uso nell'ex Azienda Sanitaria 4 di Cosenza nei primi trimestri del 2014 e 2015 con l'intento di monitorarne l'appropriatezza prescrittiva, anche in virtù dei Decreti recentemente emanati dalla Regione Calabria (DPGR 37/2014, DPGR 47/2014).

Metodi. Si sono analizzate le prescrizioni mediche effettuate in regime SSN per i pazienti afferenti all'ex AS 4 di Cosenza nel primo trimestre del 2015 confrontato, poi, con lo stesso periodo del 2014. È stato possibile rilevarne le informazioni epidemiologiche suddividendo la popolazione oggetto di studio in tre *range* di età, ed è stata, altresì, condotta un'analisi della spesa lorda *pro capite*.

Risultati. Dall'analisi dei dati in nostro possesso è emersa una lieve riduzione delle prescrizioni di rosuvastatina tra i primi tre mesi del 2014 e il primo trimestre 2015 con una prevalenza, in entrambi i periodi, del sesso femminile (2014=52,9%; 2015=53,1%), rispetto al sesso maschile (2014=47,1%; 2015=46,9%). Inoltre, per quanto riguarda il primo trimestre 2014, il mese in cui si sono erogate in regime SSN, il numero maggiore di confezioni è stato gennaio (gennaio=36,4%; febbraio=30,7%; marzo=32,9%), mentre, nel primo trimestre 2015 prevale il mese di marzo (gennaio=34,3%; febbraio=30,7%; marzo=35,5%). La popolazione oggetto di studio è stata suddivisa in tre *range* di età (<30, 30-45, >45), osservando, così, senza alcuna sorpresa, che in entrambi i sessi la fascia di età per la quale si sono erogate il numero maggiore di confezioni è quella superiore ai 45 anni (femmine: 2014=98,3%; 2015=98,7%; maschi: 2014=96,6%; 2015=96,4%). È stato, altresì, possibile valutare l'impatto economico che la spesa lorda *pro capite* della rosuvastatina ha avuto sul totale della spesa lorda convenzionata dell'ex AS 4 di Cosenza. L'incidenza maggiore, dunque, si è registrata nel primo trimestre 2014 (3,7%), rispetto allo stesso periodo del 2015 (2,5%), evidenziando, così, una maggiore conformità con quanto richiesto a livello nazionale e regionale circa un auspicato *shift* prescrittivo verso i farmaci a brevetto scaduto con il migliore rapporto costo/efficacia.

Conclusioni. L'analisi ha consentito di ottenere informazioni importanti sull'utilizzo della rosuvastatina, sottolineando l'importanza di un adeguato programma di monitoraggio che consenta di garantire un efficace intervento terapeutico che sia sempre più conforme alle Linee Guida, agli indicatori di aderenza adottati dall'AIFA, e alle indicazioni predisposte dalla regione. Per raggiungere tale scopo è richiesta una collaborazione attiva tra medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, specialisti e farmacisti in un contesto sanitario che richiede sempre più alta professionalità e attenzione al paziente.

EFFICACIA E SICUREZZA COMPARATIVA DI EPO (ORIGINATORE VS BIOSIMILARI) IN NEFROLOGIA: METANALISI DI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI

Amato Laura, Saulle Rosella, Mitrova Zuzana, Trotta Francesco, Addis Antonio, Davoli Marina
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Introduzione. In Italia sono autorizzati diversi farmaci stimolanti le cellule eritroidi (EPO), inclusi alcuni biosimilari della EPO alfa, che sono indicati per il trattamento dell'anemia nelle malattie renali. Tuttavia, ancora non sono disponibili studi di dimensioni adeguate che confrontano in modo diretto i diversi medicinali a base di EPO su esiti di efficacia e sicurezza.

Metodi. L'obiettivo è stato quello di sintetizzare le prove disponibili circa l'efficacia e la sicurezza comparativa delle EPO per il trattamento dell'anemia nei pazienti adulti con malattie renali è stata condotta una meta-analisi. È stata condotta una ricerca sulle principali banche dati (*Cochrane Library*, Pubmed, Central, EMBASE) utilizzando una strategia di ricerca appositamente sviluppata per recuperare tutti gli RCT pubblicati fino a luglio 2015 in cui vengono testati in modo diretto (testa a testa) i farmaci a base di EPO. I risultati dei singoli studi sono stati combinati attraverso una metanalisi, utilizzando un modello ad effetto random. Sono stati valutati il rischio di distorsione e l'eterogeneità tra gli studi. Sono stati calcolati i Rischi Relativi (RR) per gli esiti di ogni studio e l'incertezza delle stime espressa attraverso gli Intervalli di Confidenza (IC) al 95%. Gli esiti primari considerati negli studi sono stati: trasfusioni, mortalità per tutte le cause, mortalità per cause CV, infarto, ictus.

Risultati. Sono stati inclusi nella metanalisi 32 RCT in cui vi è un confronto diretto tra EPO in pazienti adulti con malattia renale. In particolare, per il confronto tra EPO originator vs biosimilari, sono stati identificati 8 studi con 2.600 pazienti che confrontavano EPO alfa verso EPO biosimilare e 1 solo studio con 290 pazienti in cui EPO beta veniva confrontato con EPO biosimilare. I risultati della metanalisi riguardano quindi in particolar modo il confronto EPO alfa vs biosimilare. In particolare, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative sugli esiti considerati tra EPO alfa e biosimilari: a) trasfusioni: RR 0,73; IC 95% 0,44-1,21; b) mortalità totale RR 0,94; IC 95% 0,52-1,70; c) mortalità per cause CV: RR 0,54; IC 95%: 0,22-1,34; d) infarto: RR 1,22; IC 95%: 0,50-2,99; e) ictus: RR 0,92; IC 95%: 0,40-2,09.

Conclusioni. Solo per la mortalità per tutte le cause e le trasfusioni vi sono un numero di eventi complessivi più elevato (108 e 80) che permette di avere una maggiore confidenza sulle stime dei rischi. Nel *setting* nefrologico non ci sono sufficienti evidenze per suggerire una superiorità di una delle due formulazioni di EPO alfa (*originator* o biosimilare) sulla base dei dati attuali di efficacia e sicurezza.

P REAZIONI AVVERSE DERMATOLOGICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE C IN TERAPIA CON SIMEPREVIR: OSSERVAZIONE IN ASSISTENZA FARMACEUTICA DOMICILIARE

Amendolagine Sabrina (a), Carpentieri Antonio (b), Faggiano Maria Ernestina (a),
Loconsole Francesco (b)

(a) Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari

(b) Unità Operativa Dermatologia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari

Tra i DAA (antivirali diretti) di seconda generazione, utilizzati per la cura dell'epatite C, simeprevir, associato ad altri medicinali, in particolare, annovera tra gli effetti collaterali, comuni e di diversa entità, *rash*, prurito e fotosensibilizzazione. Infatti, durante la sperimentazione, in 12 settimane di trattamento con simeprevir, *rash*, prurito e fotosensibilizzazione sono stati osservati nel 21,8%, nel 21,9% e nel 4,7% dei pazienti. Obiettivi sono confermare se nella *real-life* si sono verificate uguali percentuali nei 134 pazienti in terapia nel Policlinico di Bari dal 31 marzo al 31 agosto 2015 e se tali reazioni hanno influenzato l'aderenza terapeutica. Raccolta di reazioni avverse (ADRs) e di informazioni sull'aderenza terapeutica mediante attività di *counselling* e intervista da parte del farmacista e valutazione clinica del dermatologo. Le ADRs dermatologiche sono state 8 (57%) su un totale di 14 da simeprevir: 1 (12,5%) caso di *rash* cutaneo, 4 (50%) di eritemi e 3 (37,5%) di prurito diffuso. Tra questi 6 (75%) non sono risultati gravi diversamente dai 2 (25%) restanti, di cui uno ha reso necessaria l'ospedalizzazione del paziente (genotipo 1° e fibrosi F4), in terapia anche con antiretrovirali, per la gravità del quadro clinico. Questo era caratterizzato da un aspetto polimorfo con lesioni ampiamente estese su tutte le sedi corporee fotosposte. Si apprezzavano lesioni eritemato-edematose di tipo orticarioide, lesioni più infiltrate e con nuance più purpurica, bolle sierose evolventi verso erosioni e desquamazione diffusa. Il paziente ha riferito l'intenzione di sospendere la terapia. Anche nei restanti casi la terapia non è stata sospesa, grazie all'accudimento da parte dei clinici. Tutti i pazienti che hanno sviluppato ADRs erano in terapia anche con sofosbuvir. Le percentuali delle reazioni raccolte, sebbene la bassa numerosità delle ADRs, sono disallineate con quelle osservate in sperimentazione. L'ADR grave considerata è descritta in letteratura; la somministrazione di antistaminico al ricovero in chirurgia plastica è parzialmente corretta. L'attenzione di farmacisti e dermatologi ha intercettato ADRs, altrimenti non segnalate, arricchendo e consolidando, se pur nel breve periodo, informazioni preziose per gestire terapie, ritenute risolutive nella cura dell'epatite C. Inoltre, è necessario monitorare i pazienti che mostrano le ADRs descritte oltre che per un intervento clinico su di esse, anche per non vanificare la certa attività farmacologica dei DAA e l'impegno economico profuso per assicurare l'utilizzo di tali terapie. Il *counselling* ha contribuito a questo. L'azione sinergica di farmacisti e dermatologi risulta fondamentale per affrontare la problematica.

REAZIONI AVVERSE (ADRS) DEGLI INIBITORI DELLE PROTEASI (DAA) DI SECONDA GENERAZIONE NELLA COORTE DI PAZIENTI ALL'INTERNO DI UN POLICLINICO

Amendolagine Sabrina (a), Caccavo Iolanda (a), Proscia Irene (a), Faggiano Maria Ernestina (b)
(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari*
(b) *Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari*

Il 12 dicembre 2014, viene autorizzata l'immissione in commercio di sofosbuvir, medicinale indicato, in associazione ad altri farmaci, per il trattamento dell'epatite cronica C (HCV) e, successivamente, simeprevir, seguito da daclastavir, ombitasvir/paritaprevir/ritronavir, dasabuvir e ledipasvir/sofosbuvir, tutti con indicazione analoga. Inizia, così, la valutazione *post-marketing* dell'efficacia e della tossicità dei DAA di seconda generazione. Tali farmaci, classificati in fascia H, sono prescritti in centri autorizzati dalle Regioni e dispensati dai farmacisti ospedalieri dei reparti di riferimento. In un policlinico pugliese, in cui i centri prescrittori individuati sono sei, sono stati arruolati 447 pazienti dal 16 gennaio 2015 al 16 settembre 2015. Durante la Dispensazione Diretta (DD), la possibilità di interloquire con i pazienti adoperando *counselling*, ha reso possibile la raccolta di numerose ADRs, segnalate anche dai pazienti, come raccomandato dall'EMA e dall'AIFA. Schede informative sul farmaco preparate appositamente per i pazienti, attività di *counselling*, schede di segnalazione di ADRs per l'operatore sanitario e per il cittadino sono stati gli strumenti utilizzati durante le dispensazioni dei nuovi DAA in DD. Nel periodo considerato, la percentuale dei pazienti che hanno manifestato reazioni avverse è pari al 19,9% (89 ADRs), di queste il 4% segnalate dal cittadino (18 ADRs). Le percentuali sono così suddivise: 6,7% per daclastavir associato sofosbuvir, 10% per ombitasvir/paritaprevir/ritronavir associato a dasabuvir, 19% per ledipasvir/sofosbuvir, 16% per simeprevir associato a sofosbuvir e 48,3% di solo sofosbuvir. Inoltre, è stata valutata anche l'incidenza percentuale della ribavirina nello schema terapeutico dei pazienti che hanno manifestato ADRs: nella terapia con daclastavir è pari al 50%, per ombitasvir/paritaprevir/ritronavir associato a dasabuvir del 22%, 47% per ledipasvir/sofosbuvir, 28,5% per simeprevir associato a sofosbuvir e 76,7% per la terapia con solo sofosbuvir. L'incidenza delle ADRs rilevate è stata: astenia (20%), insonnia (7,5%), prurito (7,8%), anemia (6,8%), eritemi (6,8%), disturbi gastrointestinale (10,8%), altro (40,3%). Delle 89 ADRs 22 (23%) sono state classificate come reazioni gravi. Attualmente, nella struttura considerata, solo metà dei pazienti ha terminato la terapia, e pertanto, non è ancora possibile fare un bilancio che ci permetta di valutare il rischio/beneficio, ma possiamo affermare che, rispetto ai DAA di prima generazione, notoriamente ad alta tossicità, i pazienti presentano una maggior tolleranza per gli effetti avversi, che si presentano meno aggressivi di quelli dei DAA di prima generazione, incidendo positivamente sul modo di affrontare la cura dell'epatite C, a garanzia dell'aderenza terapeutica.

STRUMENTO ORGANIZZATIVO E DI MONITORAGGIO NEL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ CON BEVACIZUMAB

Barberini Cinzia (a), Gardini Andrea (a), Bassi Elena (a), Vittici Vincenzo (b), Zoboli Daniela (c), Busani Corrado (d)

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

(b) *Unità Operativa di Oculistica, Azienda USL, Reggio Emilia*

(c) *Struttura Operativa Complessa Area Nord, Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL, Reggio Emilia*

(d) *Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Reggio Emilia*

Introduzione. A seguito del provvedimento dell'AIFA che ha reso il farmaco bevacizumab per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (DMLE), completamente a carico del SSN e grazie alla Delibera attuativa della Regione Emilia-Romagna, è stato possibile riprendere il frazionamento in siringhe della specialità medicinale. Tramite la collaborazione tra l'Unità Operativa di Oculistica dell'Ospedale S. Sebastiano di Correggio (Azienda USL-Reggio Emilia), Centro di alta specializzazione per la somministrazione del farmaco e la farmacia interna, si sono definiti gli aspetti legati alla ripartizione con la creazione di una procedura dedicata e sono stati sviluppati due file, rispettivamente per il monitoraggio dei pazienti in trattamento e per il monitoraggio della spesa.

Metodi. La procedura, sviluppata a seguito di Disposizione regionale, ha lo scopo di garantire la sterilità durante le ripartizioni, la correttezza del dosaggio richiesto e definire le modalità di conservazione e trasporto delle siringhe. Visto il crescente numero di accessi a questo tipo di trattamento, si è dimostrato utile sviluppare uno strumento di monitoraggio che consenta, per ciascun paziente, di raccogliere informazioni relative alla diagnosi tramite specifico codice numerico, al numero, alla frequenza e alla sede delle somministrazioni. Questo strumento viene aggiornato, prima di ogni seduta, con l'elenco dei pazienti che si sottoporranno al trattamento. Parallelamente viene compilato un file con i dati di spesa, comprensivo del costo del farmaco e dei dispositivi medici necessari al frazionamento.

Risultati. Nei primi 12 mesi (settembre 2014-agosto 2015), nel pieno rispetto di quanto previsto dalla procedura, sono state ripartite 286 dosi di bevacizumab a fronte di un risparmio, nei confronti del medesimo trattamento con ranibizumab, di oltre il 95%.

Conclusioni. È stata redatta una specifica procedura per il frazionamento in sicurezza del medicinale. Parallelamente sono stati sviluppati due file uno per il monitoraggio dei trattamenti eseguiti, l'altro per il monitoraggio dei dati di spesa. Entrambi i file, tramite l'utilizzo di filtri, consentono di eseguire vari tipi di elaborazioni monitorando la frequenza di accesso dei pazienti al trattamento. Il file vista la sua grande modulabilità potrà essere implementato in futuro con ulteriori informazioni ed utilizzato anche per il monitoraggio di altri tipi di trattamenti intravitreali.

STUDIO E SVILUPPO DI UN APPLICATIVO HOME-MADE PER LA GESTIONE DELL'ATTIVITÀ GALENICA

Barberini Cinzia (a), Gardini Andrea (a), Magalotti Lorenzo (a), Zoboli Daniela (b), Busani Corrado (c)

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

(b) *Struttura Operativa Complessa Area Nord, Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL, Reggio Emilia*

(c) *Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Reggio Emilia*

Introduzione. A seguito dell'incremento di richieste di preparazioni galeniche registrato negli ultimi due anni è sorta l'esigenza di una maggiore organizzazione e razionalizzazione delle risorse per meglio pianificare l'attività del Laboratorio galenico che fornisce preparazioni ai Reparti Ospedalieri e ai singoli pazienti sul territorio. È stata sviluppata un'applicazione gestionale tramite l'utilizzo di un *database* relazionale disponibile presso l'Azienda. L'applicativo consente la gestione delle preparazioni galeniche garantendo anche l'ottimizzazione del consumo e del ricambio delle materie prime.

Metodi. Il gestionale si basa sull'interconnessione degli aspetti legati alla preparazione partendo dai dati anagrafici dei pazienti a cui sono collegati i dati del prescrittore e le informazioni sulla preparazione. Al nome della preparazione, è collegato un elenco sostanze che, interfacciandosi con il magazzino caricato, consente il monitoraggio della giacenza disponibile. Inoltre, la possibilità di inserire la posologia giornaliera permette di calcolare automaticamente il quantitativo necessario per la fornitura mensile. A ciascuna preparazione è stata attribuita una specifica avvertenza, che viene riportata sull'etichetta stampabile. Per ciascuna preparazione viene stampato un foglio di lavoro comprensivo di etichetta e controlli sulla preparazione finita compilati dal Farmacista.

Risultati. L'applicativo gestionale è stato sviluppato ed entrerà a breve in un periodo di prova dove verranno valutate potenzialità ed eventuali migliorie, nel pieno rispetto della Privacy dei pazienti.

Conclusioni. Il progetto consente di informatizzare il flusso delle preparazioni e di eseguire elaborazioni per l'estrazione di dati, migliorando la tempistica di esecuzione e riducendo il numero di urgenze. Essendo stato realizzato tramite risorse già disponibili in Azienda, può essere modificato e/o implementato, vista la sua grande modulabilità, in base alle esigenze interne, in tempi brevi e senza costi aggiuntivi.

P IMPLEMENTAZIONE DEL CHRONIC CARE MODEL NELLO SCOMPENSO CARDIACO: PROGETTO DI AUDIT

Bassi Maria Beatrice (a), Signoretta Vincenzo (b), Ferretti Alessandra (c), Rodolfi Rossella (d), Borciani Nazzarena (e), Busani Corrado (f), Riccò Daniela (g)

(a) *Cure Primarie, Azienda USL, Reggio Emilia*

(b) *Dipartimento Interaziendale Assistenza Farmaceutica, Azienda USL, Reggio Emilia*

(c) *Farmacoepidemiologia, Dipartimento Interaziendale Ass. Farmaceutica, AUSL, Reggio Emilia*

(d) *Staff Programmazione & Controllo, Azienda USL, Reggio Emilia*

(e) *Staff Governo Clinico, Direzione Sanitaria, Azienda USL, Reggio Emilia*

(f) *Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Reggio Emilia*

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

Introduzione. Le re-ospedalizzazioni nei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco (SC) possono essere conseguenti sia alla progressione della patologia sottostante che alla inadeguatezza dei provvedimenti assunti nel *follow-up* clinico ovvero alla possibile mancanza di continuità assistenziale. La Gestione Integrata territorio-ospedale del paziente affetto da SC è una realtà consolidata nel Distretto di Reggio Emilia che vede la collaborazione tra l'AUSL di Reggio Emilia ed Azienda IRCSS Arcispedale S. Maria Nuova (ASMN). Al fine di ottimizzare il Percorso il Dipartimento Cure Primarie ha strutturato un *Audit* che ha come obiettivi: definire e condividere le modalità di comunicazione territorio-ospedale, ottimizzare il trattamento farmacologico dello SC secondo le Linee Guida Regionali, ridurre le re-ospedalizzazioni.

Metodi. L'*Audit* clinico ha coinvolto MMG, specialisti cardiologi AUSL e ASMN, Dipartimento Farmaceutico AUSL e Staff Programmazione e Controllo AUSL. Sono stati selezionati, utilizzando le SDO, i pazienti dimessi con diagnosi principale di SC e re-ospedalizzati entro 90 giorni dal ricovero indice nel 2013. Di tali pazienti si sono estratte le relative cartelle cliniche ospedaliere e informatizzate dei MMG. È stata elaborata una scheda *ad hoc* per rilevare: prescrizione farmaci alla dimissione indicati nel trattamento dello SC, formazione e addestramento del paziente e/o *caregiver* al comportamento da tenere, aderenza sul territorio alla terapia, arruolamento nel percorso scompenso, presenza di un adeguato *follow-up* specialistico e del MMG.

Risultati. Durante gli incontri di Nuclei di Cure Primarie dedicati al progetto gli MMG e gli specialisti hanno valutato le cartelle cliniche del ricovero indice e del re-ricovero per discutere collegialmente i casi e rilevare le informazioni previste nella scheda di *Audit* e individuare eventuali azioni di miglioramento. Si sono svolti 6 incontri durante i quali sono stati discussi 87 casi clinici.

Conclusioni. Sarà elaborata una relazione con un'analisi dei dati raccolti e la definizione delle azioni di miglioramento secondo le LLGG regionali sul monitoraggio e adesione alla terapia. Il progetto ha permesso di migliorare i percorsi comunicativi ospedale-territorio e di presa in carico degli assistiti. Nel 1° semestre 2015 era previsto un

arruolamento di nuovi casi da parte del MMG partendo dalla diagnosi di SC come evidenziato dalla lettera di dimissione, cui seguirà, nel 2° semestre *Audit* di NCP con MMG e specialisti (AUSL e ASMN) con applicazione delle azioni di miglioramento.

STUDIO/INTERVENTO SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DEGLI ANZIANI POLITRATTATI - PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Basso Barbara (a), Bertoli Alessandro (a), Pessa Gionata (b), Rosa Franco Vittorio (a),
Simon Giorgio (a)

(a) Azienda per l'Assistenza Sanitaria 5 Friuli Occidentale, Pordenone

(b) Società Italiana di Medicina Generale, Sezione di Pordenone, Pordenone

Introduzione. La popolazione anziana è una popolazione fragile e ad alto rischio di reazioni avverse a farmaci. Il progetto sviluppato in AAS n.5 si propone di analizzare, nel territorio aziendale, la situazione di rischio di ADR, interazioni ed errori terapeutici nell'anziano politrattato, di condurre un'analisi quali-quantitativa delle politerapie e di validare interventi formativi per ridurre l'entità del fenomeno.

Metodi. La popolazione in studio ha compreso un campione di anziani in casa di riposo. Lo studio si è sviluppato in 3 fasi.

- Fase 1: *Audit* e rilevazione delle modalità di gestione del farmaco nelle strutture, raccolta delle schede terapia nel campione selezionato. Analisi dei dati, rilevazione delle criticità e progettazione di un'idonea formazione per tutti gli operatori coinvolti.
- Fase 2: formazione degli operatori coinvolti (infermieri, medicina generale, ospedalieri, farmacisti) e predisposizione di idonei strumenti operativi (*Do not crush list*, prontuario specifico).
- Fase 3: seconda rilevazione dei dati e analisi dei cambiamenti nella gestione del farmaco e nelle schede terapia.

Risultati. Sono state analizzate le modalità operative di gestione del farmaco su 18 strutture (1.865 posti letto) e le schede terapia di 1.123 ospiti in fase1 e 1.112 ospiti in fase3. È stata inoltre seguita una coorte di 750 ospiti presenti in entrambe le fasi nel processo di riconciliazione terapeutica. In fase1 il 32% degli ospiti assumeva 1-4 farmaci, il 56% 5-9 farmaci e il 12% 10 o più farmaci, in fase3 il 34% degli ospiti assumeva 1-4 farmaci, il 55% 5-9 farmaci e l'11% 10 o più farmaci. Analizzando i pazienti politrattati presenti in entrambe le fasi notiamo che nella sottoanalisi per struttura c'è una variazione significativa sia nell'aumento degli ospiti con 1-4 farmaci che nella riduzione degli ospiti con 10 o più farmaci in 3 delle 11 strutture analizzate. Le interazioni farmacologiche nelle due fasi si sono ridotte in media del 7% con una ampia variabilità per struttura. Sono stati inoltre ridotte alcune inapproprietezze prescrittive come l'eccessivo uso dell'allopurinolo nell'iperuricemia e gli inibitori di IPP cronici. La fornitura della lista dei farmaci non triturabili e una corretta formazione infermieristica hanno portato ad una riduzione della triturazione del 6% con una ampia variabilità per struttura (riduzioni fino al 37%).

Conclusioni. Lo studio ha rilevato come un intervento formativo possa impattare sulla gestione del farmaco nelle strutture per anziani. Le variazioni significative si sono avute solamente nelle strutture in cui si è riusciti a modificare la gestione sia infermieristica che medica in un approccio multidisciplinare alla problematica.

CHARLSON COMORBIDITY INDEX IN MEDICINA GENERALE ED INTEGRAZIONE TRA DATABASE AMMINISTRATIVI E CLINICI

Battaglia Alessandro (a), Lepore Vito (b), Robusto Fabio (b), Novelletto Franco Bruno (a), Cancian Maurizio (a), Saugo Mario (c), Toffanin Roberto (d), Borin Giuseppe (d)

(a) *Società Italiana di Medicina Generale, Sezione Veneto, Padova*

(b) *Istituto Mario Negri Sud, Bari*

(c) *Servizio Epidemiologico Regionale Veneto, Padova*

(d) *ULSS4 Alto Vicentino 4, Vicenza*

Introduzione. La gestione delle cronicità impone ai Sistemi Sanitari la necessità di stratificare il rischio della popolazione. L'Indice di Comorbilità di Charlson (CCI) ha dimostrato ottima capacità predittiva su *end point* quali morte, ospedalizzazione e alto consumo di risorse. Nell'ambito della RF1407/10 promossa dall'ULSS4 Alto Vicentino, con la collaborazione di SIMG, FIMMG e dell'Istituto Mario Negri Sud è stato possibile validare la capacità predittiva del CCI, sulla base delle patologie riportate nei *database* dei MMG, su *end point* clinici e di consumo.

Metodi. È stata eseguita un'analisi longitudinale sulla popolazione ultra 40enne residente in Veneto. Attraverso procedura di anonimizzazione una coorte di 136.639 pazienti in carico a 98 MMG veneti afferenti al Network MilleinRete (SIMG/SVEMG Veneto) è stata sottoposta a *link* con i dati amministrativi regionali costruendo un *dataset* con 357 variabili. I dati clinici 2009 delle cartelle dei MMG sono stati integrati con i ricoveri (SDO) e le Prescrizioni Farmaceutiche (PF) per la definizione dei dati *baseline* 2009. Nel successivo *follow-up* (01.01.2010- 31.12.2011) sono stati raccolti gli *end point* dello studio: prima ospedalizzazione acuta ordinaria; numero di ospedalizzazioni acute ordinarie (SDO); accessi ai PS; decessi (Anagrafe Assistiti). Analisi multivariate (modello di Cox) sono state utilizzate per l'attribuzione dei pesi alle diverse tipologie di farmaci; le probabilità di sopravvivenza sono state studiate attraverso il Kaplan-Meier estimator. Allo scopo di valutare il contributo informativo dei MMG di MilleinRete alla costruzione del modello predittivo si è comparata la stratificazione indotta dall'applicazione dell'indice di Charlson sui dati clinici rispetto a quelli amministrativi.

Risultati. IL CCI si è dimostrato un buon predittore di mortalità: HR 1,13 (1,11-1,16), di primo ricovero: HR=1,15 (1,14-1,17), di primo accesso al PS: HR=1,06 (1,05-1,07) e di riospedalizzazione precoce: LogR 1,12 (1,09-1,16). I dati MilleinRete hanno mostrato una maggiore completezza per le codifiche di patologia utili alla costituzione dell'indice di Charlson, riuscendo a stratificare una porzione maggiore di popolazione. Parallelamente però, vi è una diversità anche per quanto riguarda le diagnosi contenute nelle SDO e quelle presenti negli archivi MilleinRete che sfocia in un diverso punteggio dell'indice di Charlson attribuito ai medesimi pazienti.

Conclusioni. Questo progetto pilota ha mostrato come sia possibile integrare i dati amministrativi con quelli clinici dei MMG incrementando le potenzialità di

arricchimento informativo di entrambe le fonti di dati. Tale procedura si rivela molto utile nello sviluppo di più adeguate strategie di *Risk Stratification* a livello di popolazione.

P FARMACOVIGILANZA IN UN POLICLINICO UNIVERSITARIO: GLI ANTIRETROVIRALI

Bellante Luigi (a), Mortilli Emma (b)

(a) Area Politica del Farmaco, Regione Lazio, Roma

(b) Dipartimento di Farmacia, Sapienza Università di Roma, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione. A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015 del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le Direttive Europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/UE e 2012/26/UE), è previsto, dal Decreto, un maggiore impegno e coinvolgimento di tutte le strutture e figure professionali interessate. Lo spirito della norma, in linea con le Direttive Europee prima menzionate, è di favorire e garantire una maggiore condivisione di informazioni tra gli Operatori Sanitari. A tal fine si sono individuate all'interno della Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I di Roma delle aree di maggior criticità in tema di qualità e quantità di segnalazione spontanea di ADR. In particolare, si è individuata come area d'intervento e interesse l'infettivologia e in dettaglio le segnalazioni riguardanti i farmaci antiretrovirali. Tale attenzione è stata posta perché nell'Azienda Ospedaliera vi è stata una sola segnalazione per i farmaci antiretrovirali dall'inizio dell'attività della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (fine novembre 2001) fino alla fine di maggio 2015, dato in contrasto con la elevata qualità e mole di attività prestata dal Centro di Riferimento per le patologie da retrovirus: un reparto di degenza con un numero medio di assistiti/anno pari a 400, un servizio di *day hospital* con un numero medio di assistiti/anno pari a 300 e infine un ambulatorio con circa 7.000 assistiti all'anno.

Metodi. A fine maggio del 2015, tramite comunicazione scritta indirizzata al Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali della Sapienza Università di Roma e per conoscenza alla Direzione Sanitaria della Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I di Roma, si è chiesta, e successivamente ottenuta, la disponibilità del Dipartimento ad accogliere personale dedicato (Farmacia - A.O. Umberto I e Area Politica del farmaco - Regione Lazio) per affiancare gli infettivologi nella attività di segnalazione spontanea di ADR, dando loro gli idonei strumenti conoscitivi e operativi. A ottobre del 2015 si sta attivamente collaborando (collaborazione iniziata il 5 agosto 2015) con due infettivologi di grande esperienza nel campo del trattamento delle patologie da retrovirus, in attesa di coinvolgere progressivamente tutti gli altri.

Risultati. Dalla analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza risultano inserite, per l'utenza Azienda Policlinico Umberto I di Roma, dal 10/8/15 compreso al 04/10/15 compreso, 39 schede, 24 di queste (61,5%) sono scaturite dalla iniziativa descritta e sono tutte di ottima qualità.

Conclusioni. L'iniziativa ha rispettato in pieno ciò che richiede la nuova normativa di farmacovigilanza.

P ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO CLASSE A- SSN REGIONE CALABRIA 2013: USO E CONFRONTO NAZIONALE ED INTERNAZIONALE

Bianchi Carmela (a), Valentini Ida (a), Pizzino Paolo (a), Da Cas Roberto (b), Traversa Giuseppe (b)

(a) Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

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

Introduzione. Obiettivo di questo studio è descrivere l'uso degli antibatterici distribuiti in regime convenzionale in Calabria nel 2013, valutando la variabilità d'uso intra-regionale attraverso confronti dell'uso nelle cinque aziende sanitarie, inter-regionale attraverso il confronto con altre regioni, e internazionale attraverso il confronto con i livelli d'uso in Europa.

Metodi. Si è effettuata l'analisi territoriale mettendo a confronto le cinque Aziende sanitarie provinciali (Asp) attraverso l'uso di indicatori, come le DDD/1.000 abitanti *die*, che non dipendono dalla dimensione della popolazione in esame, ottenendo una stima della variabilità intraregionale. Per eliminare le differenze di base della struttura demografica si è utilizzato il sistema dei pesi, ovvero nelle aziende sanitarie sono state calcolate le popolazioni pesate. Per la variabilità interregionale (confronto nazionale), i dati della Regione Calabria sono stati confrontati con i dati OsMed 2013, utilizzando come indicatore le DDD. Infine il confronto internazionale, sempre attraverso le DDD, è stato effettuato considerando i dati Esac 2012.

Risultati. Nella Regione Calabria le prescrizioni 2013 di antibatterici risultano essere 2.293.364, i pezzi 3.898.315, la spesa lorda € 31.128.133. Il numero delle prescrizioni *pro capite* è quasi uniforme per tutta la Regione e varia da 0,9 a 1,3. La spesa *pro capite* per Asp varia da 16,2 a 18,1 Euro (spesa regionale di 15,9 euro). Il costo medio DDD varia da 1,5 a 2,0 euro. Si evidenzia un maggior consumo e una maggior spesa per gli uomini tra 0 e 14 anni e in quelli con più di 65 anni. La categoria a maggior spesa *pro capite* è rappresentata dalle cefalosporine terza generazione (€ 5,5); quella a maggior consumo è l'associazione penicilline, inclusi gli inibitori della beta-lattamasi (9,6 DDD/1.000 abitanti *die*); i glicopeptidici hanno il maggior costo DDD (€ 83,2). Considerando i dati OsMed 2013, riguardanti gli antibiotici ad uso prevalentemente territoriale, abbiamo un consumo nazionale di 23,7 DDD/1.000 abitanti *die* vs 24,4 DDD della Calabria. Considerando il consumo delle DDD pesate dei 27 Paesi EU/EEA (esclusi Cipro, Islanda e Romania) la Calabria segue per maggior consumo solo Belgio, Francia, Grecia, Italia, Lussemburgo con 24,4 DDD/1.000 abitanti *die* (pesate) vs 21,5 DD di EU/EEA *mean (populationweighted)*.

Conclusioni. Nel 2013 il consumo degli antimicrobici in Calabria si attesta al di sopra del valore medio nazionale e raggiunge, a livello internazionale, livelli simili a quello dei Paesi a maggior consumo. Questi dati suggeriscono che ci sono aree per possibili interventi di promozione dell'appropriatezza prescrittiva. È opportuno continuarne il monitoraggio per valutare le caratteristiche della prescrizione e l'effetto degli interventi adottati.

P EPOETINE NEL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA. ANALISI USO BIOSIMILARI NELLA ASL ROMA D

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

(a) Dipartimento Interaziendale del Farmaco Azienda Sanitaria Locale Roma D, Roma

(b) CINECA Sistemi Informativi Sanitari, Bologna

Introduzione. L'uso dei biosimilari in Italia è largamente dibattuto. L'AIFA ne incoraggia l'impiego sostenendone sicurezza ed economicità suggerendo di contrasto cauta nella sostituzione dell'*originator* con biosimilare. La Società Italiana di Farmacologia (SIF), evidenziando criticità, auspica un confronto propositivo tra i soggetti interessati. Il Lazio è una delle Regioni dove si registrano consumi tra i più bassi e gli organismi tecnici hanno assunto una posizione molto cauta in tema di incentivazione all'uso. Scopo dello studio è descrivere il profilo di prescrizione territoriale degli antianemici per verificare la propensione all'uso dei Biosimilari nell'ambito della categoria

Metodi. Utilizzando i Flussi TS e la Banca Dati-Webcare Lazio sono stati elaborati i dati della prescrizione/erogazione territoriale convenzionata degli antianemici (ATC B03XA) negli anni 2013-2014 ai residenti nella ASL Roma D. La popolazione tracciata è stata stratificata secondo indicazioni (IRC - Insufficienza Renale Cronica / CHT-Anemia chemioterapia) e incidenza al trattamento. Sono state quindi verificate le terapie (ATC/specialità) prescritte (*originator* vs biosimilari) nei pazienti *naive* e tra quelli in prosecuzione trattamento (rilevando anche eventuali *shift*).

Risultati. I trattati con antianemici sono risultati 759 nel 2013 (di cui il 70,7% IRC), 968 nel 2014 (di cui il 78,7% IRC) con un incremento del 29,5% dei pazienti IRC ed un -7,8% di pazienti CHT. Nella popolazione-IRC, i *naive* risultano il 41,1% nel 2013 e 32,4% nel 2014; nella popolazione-CHT i *naive* registrati sono pari al 62,1% (nel 2013) scendendo al 49,5% nel 2014. In queste stesse popolazioni è risultato: IRC (2013) [trattamenti con biosimilare 0,9%, Epo Alfa originator 11,7%, Darboepoetina 77,9% (2014): biosimilare 2,8%, Epo Alfa originator 8,9%, Darboepoetina 81,7%]; CHT (2013) [trattamenti con biosimilare 9,4%, Epo Alfa originator 35,5%, Darboepetina 49,2%; (2014): biosimilare 12,7%, Epo Alfa originator 27,4%, Darboepoetina 50,4%]. Il numero dei pazienti già in trattamento è risultato: IRC 316 (2013) e 515 (2014), CHT 84 (2013) e 104 (2014). È stato analizzato il fenomeno dello *shift*-terapia: tra i pazienti-IRC è stato rilevato nel 4,9% (nel 2013) e nel 6,2% (nel 2014) dei casi (nel 2014 passaggio a biosimilari solo in 3 casi su 30). Nella popolazione-CHT 2 *shift* nel 2013 e 3 *shift* nel 2014 (di cui 1 a biosimilare).

Conclusioni. Il profilo di prescrizione territoriale dei biosimilari non mostra, dai dati analizzati, significativi mutamenti nel periodo osservato. Nelle popolazioni-IRC a fronte di un discreto aumento dei pazienti, l'uso cresce in modo marginale tra i *naive* e tra i non-*naive* (anche in considerazione del solo uso-endovenoso autorizzato). Risultano diminuire le terapie antianemiche in CHT dove si rileva un modesto incremento dell'uso dei biosimilari nei *naive* che non copre però l'intera quota di Epo Alfa originator in discreta diminuzione. Il fenomeno dello *shift* (pur presente) solo marginalmente interessa il passaggio a biosimilare.

VARIABILITÀ E APPROPRIATEZZA D'USO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: ESPERIENZA DELLA ASL DI CASERTA

Borino Carmela Rosa, Izzo Mariachiara, Simone Cristina, Murtas Evelina, Eletto Annamaria, Iodice Carmela, Di Sauro Anna, Di Monaco Delia
UOC Farmacia Territoriale-Ospedaliera, Distretti Sanitari 12, 13 e 16, ASL, Caserta

Introduzione. Il DM 279/2001 istituisce la rete nazionale delle malattie rare e delega le Regioni sulle modalità di acquisizione e distribuzione dei farmaci, anche attraverso la fornitura diretta da parte dei servizi farmaceutici. Le terapie assegnate ai pazienti sono riportate nel Piano Terapeutico per malattia rara redatto dal Centro Regionale di Riferimento. Il tema dell'accesso alle cure è complicato dal fatto che alcune terapie sono costituite da farmaci di fascia C, prodotti galenici estemporanei, trattamenti cosmetici, integratori e alimenti dietetici, nessuno dei quali dovrebbe essere a carico del SSN a meno che non vi sia una norma regionale. Ad oggi la Regione Campania non ha ancora deliberato al riguardo, limitandosi ad istituire 11 Presidi di Rete (Delibera 1.362/2005) e creando disomogeneità nelle modalità distributive. Obiettivo del presente lavoro è stato quello di analizzare la prescrizione sostenuta dai 3 distretti sanitari (12, 13 e 16) dell'ASL di Caserta per farmaci, integratori, alimenti a fini speciali impiegati nel trattamento dei pazienti affetti da SLA (codice esenzione RF0100), una delle 284 patologie inserite nell'elenco del DM 279/2001 e che in Campania colpisce più di 400 persone. Attualmente l'unica opportunità terapeutica è il riluzolo, che non ha effetto curativo ma viene utilizzato per il "prolungamento della sopravvivenza senza tracheotomia nei pazienti con SLA".

Metodi. Attraverso l'analisi del *database* aziendale EUSIS sono stati individuati i pazienti con SLA.

Risultati. Nei 3 distretti afferiscono 27 pazienti, di cui 15 femmine con età media 63 anni e 12 maschi con età media 66 anni. Le prescrizioni provengono tutte dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Seconda Università di Napoli (3 sono i medici prescrittori) e comprendono oltre il riluzolo (33%), farmaci di fascia C come: levocarnitina (74%), tocoferolo alfa (22%), ubidecarenone (15%), ademetionina (7%), vitamine B in associazione (7%) e vitamina C (4%); integratori a base di: palmitoiletanolammide (70%), acido alfa-lipoico (15%), alga spirulina(15%), s-adenosil-L-metionina (15%) e infine ferro, acido folico e vitamina B12 (4%).

Conclusioni. Lo studio evidenzia la variabilità prescrittiva tra i clinici di uno stesso Centro; è importante che il farmacista del SSN effettui un attento monitoraggio sull'appropriatezza delle terapie per le malattie rare sia per una gestione costo-efficacia delle stesse, che per instaurare una collaborazione attiva con gli specialisti al fine di garantire il miglior trattamento possibile rispettando i vincoli economici-finanziari. Sarebbe auspicabile che la Regione predisponesse dei percorsi diagnostico terapeutici e assistenziali ad integrazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) al fine di uniformare i comportamenti prescrittivi e distributivi ed evitare un incongruo utilizzo di risorse.

P VALUTAZIONE DELL'USO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA: ESPERIENZA DELLA ASL DI CASERTA

Borino Carmela Rosa, Izzo Mariachiara, Simone Cristina, Murtas Evelina, Eletto Annamaria, Iodice Carmela, Di Sauro Anna, Di Monaco Delia

UOC Farmacia Territoriale-Ospedaliera, Distretti Sanitari 12, 13 e 16, ASL, Caserta

Introduzione. Visto l'elevatissimo costo delle cure e le difficoltà di un Sistema Sanitario Regionale ancora schiacciato da risorse estremamente limitate, in Campania è alta l'attenzione per gli oltre 7.000 malati di Sclerosi Multipla. Proprio per identificare un modello organizzativo ottimale per la gestione dei Centri Regionali di Sclerosi Multipla, la Campania ha adottato con Decreto 114/2013, in vigore dal 2014, la distribuzione territoriale dei farmaci PHT con nota 65 e individuato 11 Centri Prescrittori. Considerando anche le recenti immissioni in commercio di terapie innovative, scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare la prevalenza d'uso dei farmaci, la provenienza delle prescrizioni e la spesa farmaceutica mensile nei Distretti Sanitari 12 (Caserta), 13 (Maddaloni) e 16 (Marcianise) dell'ASL di Caserta.

Metodi. Attraverso l'analisi delle prescrizioni nel *database* aziendale EUSIS dei farmaci attualmente in uso per la patologia in esame, quali: fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato, interferone beta 1a (intramuscolo-IM e sottocute-SC), glatiramer acetato e interferone beta 1b, sono stati individuati i pazienti trattati dal 01 aprile 2014 al 30 aprile 2015.

Risultati. In un anno alle tre farmacie distrettuali sono afferiti 205 pazienti (124 nel Distretto Sanitario 12, 45 nel 13 e 36 nel 16), di cui il 70% di sesso femminile con età media di 44 anni. Il farmaco più prescritto è risultato essere l'interferone beta 1a di cui il 35% SC e il 25% IM, seguito da fingolimod (16,5%) e glatiramer acetato (10,5%). I pazienti in trattamento con teriflunomide sono 10, mentre quelli con dimetilfumarato (in commercio dal 2015) sono 5. La maggior parte delle prescrizioni (80%) provengono da Centri campani quali l'AORN di Caserta, seguita dalle Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II e Seconda Università di Napoli, il restante 20% da Centri fuori regione tra cui l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed di Isernia. La spesa complessiva mensile nei 3 distretti sanitari è stata pari a 195.732 euro, con un costo medio a paziente di 955 euro.

Conclusioni. L'analisi delle prescrizioni rappresenta un utile e valido strumento per monitorare le popolazioni/patologie i cui trattamenti richiedono particolare vigilanza dell'aderenza; garantire il buon esito evolutivo della patologia e l'attivazione tempestiva di specifici monitoraggi. Oggi il farmacista del SSN assume un ruolo determinante nella gestione della Sclerosi Multipla in quanto è chiamato a collaborare direttamente con il centro per il governo clinico del paziente rispetto all'uso appropriato dei farmaci e al processo di acquisto.

P BURDEN OF DISEASE E COSTI ASSISTENZIALI INTEGRATI DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA METASTATICO

Calabria Silvia (a), Rielli Rita (b), Dondi Letizia (a), Pedrini Antonella (a), Martini Nello (a)
(a) CORE, Collaborative Outcome Research, Bologna
(b) CINECA, Dipartimento Servizi per la Sanità, Bologna

Introduzione. Il melanoma cutaneo è un tumore molto aggressivo, la cui incidenza è quasi raddoppiata negli ultimi 15 anni. La forma maligna presenta elevata mortalità e morbilità, risultando quindi una patologia ad elevato impegno assistenziale e multi professionale di cui si ritiene importante l'analisi dell'impatto sanitario e socio economico. Questo studio ha permesso di valutare il *burden of disease* ed i costi assistenziali integrati dei pazienti con Melanoma Metastatico (MM).

Metodi. Le analisi sono effettuate a partire dai dati amministrativi (prescrizioni farmaceutiche SSN, schede di dimissione ospedaliera e specialistica ambulatoriale) di 24 ASL del *database* nato dalla collaborazione tra l'Osservatorio ARNO del Cineca e CORE Srl. La coorte di pazienti con MM è stata selezionata su un campione di 6.246.190 assistibili aventi a disposizione i flussi per l'anno 2013. Il paziente è stato incluso nella coorte se dimesso con diagnosi primaria o secondaria di melanoma maligno cutaneo associata o meno a chemioterapia e/o radioterapia ambulatoriale. La coorte selezionata è stata quindi osservata per un anno dalla data di dimissione.

Risultati. Nel 2013 sono stati dimessi 326 pazienti con MM, soprattutto uomini (6,2 x 100.000 vs 4,3 x 100.000 donne) con un picco di prevalenza in età molto anziana (17,4 x 100.000 ≥80 anni vs 10,6 x 100.000 donne di età compresa tra 65 e 79 anni). Tra i 316 pazienti con MM vivi alla prima dimissione, circa il 20% ha avuto un successivo ricovero con diagnosi primaria relativa alle metastasi con una spesa media per ricoverato di circa € 8.200. Il 21,2% dei pazienti con MM è stato sottoposto ad un trattamento chemioterapico parenterale con una spesa media di € 3.981, mentre al 6% dei trattati è stata prescritta la terapia orale con inibitori BRAF (vemurafenib, € 38.233/trattato) per una durata media di 4,2 mesi di terapia. Dall'analisi dei costi assistenziali integrati dei pazienti con MM infine, i ricoveri ospedalieri determinano la maggiore spesa *pro capite* (66,9% per € 11.415), seguita dalla specialistica ambulatoriale (20,3% per € 3.456) e dalla farmaceutica (12,8% per € 2.181).

Conclusioni. L'analisi di una cospicua coorte italiana di pazienti con MM nel 2013 conferma l'elevato peso in termini di impegno sanitario e di spesa di questa patologia. Gli studi di *Real World Evidence* sono uno strumento importante per i clinici e per le ASL al fine di supportare il governo clinico, dalla definizione del Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) alla stima dei costi della patologia.

ANALISI DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA EVENTO CEREBROVASCOLARE ACUTO MEDIANTE UTILIZZO DI UN SISTEMA DI SUPPORTO DI PRESCRIZIONE COMPUTERIZZATO (INTERCHECK®)

Caratozzolo Salvatore (a), Gipponi Stefano (b), Marengoni Alessandra (c), Pari Elisa (a), Scalvini Andrea (a), Pasina Luca (d), Magoni Mauro (e), Padovani Alessandro (a)

(a) *Unità Operativa Neurologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi, Brescia*

(b) *Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e della Visione, Spedali Civili, Brescia*

(c) *Unità Geriatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia*

(d) *IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Dipartimento di Neuroscienze, Milano*

(e) *Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze e della Visione, Spedali Civili, Brescia*

Introduzione. La politerapia è molto comune nella popolazione anziana e può causare inappropriata prescrizione, scarsa aderenza al trattamento, eventi avversi secondari all'insorgenza di potenziali interazioni farmaco-farmaco (*Drug Drug Interactions-DDIs*). Lo scopo dello studio è di descrivere le principali DDIs in pazienti anziani ricoverati in un reparto di Neurologia del Nord Italia con diagnosi di evento cerebrovascolare acuto utilizzando un sistema di prescrizione informatizzato (INTERcheck®).

Metodi. Mediante l'utilizzo di INTERcheck®, programma creato dall'Istituto Mario Negri di Milano, è stato possibile analizzare la terapia prescritta al domicilio dei pazienti afferiti presso la clinica neurologica al fine di valutare la presenza di tutte le DDIs presenti nel campione. Sono stati analizzati 146 pazienti consecutivi (con età superiore a 65 anni) con diagnosi di evento cerebrovascolare acuto ricoverati nella Unità Operativa di Neurologia e Neurologia Vascolare da luglio 2014 a marzo 2015. Sono state considerate le differenti diagnosi (primo evento ischemico, primo evento emorragico, recidiva di evento cerebrovascolare acuto).

Risultati. Valutando le terapie all'ingresso sono state riscontrate 18 (3%) DDIs lievi, 415 (71%) DDIs moderate e 112 (19%) DDIs severe e 37 (6%) DDIs da evitare. In particolare, le DDIs più frequenti tra le interazioni severe sono risultate essere potenzialmente correlate con il meccanismo patogenetico dell'evento cerebrovascolare acuto.

Conclusioni. L'uso di INTERCheck® si è dimostrato utile nel classificare le DDIs con particolare attenzione alle DDIs severe. La valutazione delle potenziali DDIs nei pazienti anziani con evento cerebrovascolare può dimostrarsi utile nell'ottimizzazione delle prescrizioni mediche determinando un miglioramento dell'*outcome* possibilmente peggiorato da inappropriata prescrizione.

IL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA: UNA CERTEZZA PER LA QUALITÀ

Carillo Gianna (a), Sironi Giovanni (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

In farmacovigilanza, primissimo passo nell'analisi di un segnale è la valutazione del singolo caso. Compito del responsabile di farmacovigilanza è ottenere una segnalazione precisamente descritta e documentata, pertanto valutare la qualità e la congruità delle informazioni fornite, indispensabili per stabilire correttamente una relazione causale farmaco/evento. Lo studio in oggetto ha analizzato le segnalazioni di sospette ADR pervenute al Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma nell'anno 2014, con lo scopo di individuare campi della scheda di segnalazione di difficile applicazione. L'analisi si è svolta in due fasi: 1) stimare il numero di segnalazioni trasmesse dalle aziende farmaceutiche; 2) analizzare la completezza delle schede. 91 segnalazioni raccolte, 84 su scheda elettronica, 6 su modello cartaceo, 1 esclusa poiché si disponeva del solo modulo CIOMS. 24 trasmesse da aziende farmaceutiche, provenienti da: studi osservazionali (23), uso compassionevole (1). Requisiti minimi essenziali sostanzialmente presenti: paziente (iniziali, età/data di nascita, sesso, 100%), reazione avversa (96%), farmaco sospetto (nome ed indicazione d'uso 97%, nome commerciale 46%, lotto, obbligatorio per farmaci biologici, assente, dosaggio unità posologica 9%, dose/die 77%, via di somministrazione e durata d'uso 84%, *dechallenge* 88%, *rechallenge* 67%), segnalatore (nome 99%, qualifica 98%, numero/indirizzo email 80%). Nonostante la scheda elettronica specifichi l'ordine d'inserimento nome-cognome, si nota un'inversione delle iniziali, richiesto dal sistema operativo ospedaliero, con conseguente erronea identificazione del paziente. Data d'insorgenza 99%; etnia 84%; peso 32%; altezza 29%. Assenti ciclo mestruale, gravidanza, allattamento. Il campo "reazione avversa" si presta a dubbia interpretazione a causa di un asterisco riferito alla sola "diagnosi" dell'ADR, a cura del medico, che potrebbe riferire "l'indicazione terapeutica" quale "diagnosi", mentre il segnalatore "non medico" potrebbe omettere l'intera descrizione dell'evento (1 caso). Gravità 96%. Esami strumentali/laboratorio 34%. Esito 88%. Le azioni intraprese (82%), talvolta genericamente indicate (es: cortisonici), precisano frequentemente farmaco, dose, via di somministrazione, utili a meglio comprendere la gravità. Spesso le infermiere, non conoscendo la storia clinica del paziente, non riferiscono l'indicazione terapeutica e riportano come durata d'uso la data d'insorgenza. Il campo "Farmaci concomitanti" (59%), piuttosto articolato, è solitamente inserito nel campo a testo "Altre informazioni". Assenti prodotti erboristici, precedenti ADR. I risultati dimostrano che occorre sensibilizzare gli operatori sanitari alla difficile tracciabilità dei medicinali biologici e che diversi campi sono suscettibili di miglioramento. Quelli necessari per definire con elevato grado di certezza il nesso di causalità non sono sempre presenti o di rapido approccio: *dechallenge/rechallenge*, terapie/condizioni concomitanti, dati strumentali/di laboratorio, rendendo necessaria una figura intermedia che recuperi tali informazioni.

USO DEI FARMACI BIOLOGICI NELLE IMID: ESPERIENZA DEL PTV

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Cantillo Enrica, Faccendini Paolo, Platania Gabriella
UOC Farmacia Clinica, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. Nell'ultimo ventennio i farmaci biologici, inizialmente introdotti per il trattamento dell'artrite reumatoide, sono stati man mano utilizzati nella terapia di molte altre malattie infiammatorie croniche immuno-mediate (IMID), quali spondiloartropatie, artrite psoriasica, psoriasi, malattia di Crohn, colite ulcerosa. Questi farmaci hanno cambiato profondamente l'approccio di cura delle IMID, ma al tempo stesso hanno portato ad un incremento nella spesa. Nel contesto attuale in cui la sostenibilità economica della spesa farmaceutica è oggetto di forti discussioni, diventa importante capire i costi e le modalità di uso di questi farmaci. L'obiettivo di questa analisi è quello di valutare i costi associati al trattamento con i farmaci biologici nel corso degli ultimi 5 anni nel PTV e descrivere le loro modalità di utilizzo/prescrizione nelle 3 aree specialistiche di impiego (reumatologia, gastroenterologia, dermatologia).

Metodi. Analisi del *database* di dispensazione farmaci disponibile presso la farmacia ospedaliera del PTV, anni 2010-2014. Sono stati identificati i pazienti con almeno una dispensazione di: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, ustekinumab. Per la valutazione della spesa è stata condotta un'analisi trasversale dei 5 anni disponibili. Per la descrizione delle modalità di utilizzo, è stata identificata una coorte di pazienti che ha assunto cronicamente (almeno 4 dispensazioni) la terapia biologica nel periodo 2010-2014. La coorte è stata seguita fino a dicembre 2014.

Risultati. La spesa complessiva per i farmaci biologici dal 2010 al 2014 è aumentata passando da 7.421.056 € a 14.794.268 € a cui è corrisposto un aumento dei pazienti trattati: 857 pazienti nel 2010, 1.421 nel 2014. Il costo medio annuo per paziente cronico (in carico al PTV) è passato da 10.374 € (± 3.145) nel 2010 a 11.440 € (± 3.363) nel 2014 (costo medio annuo paziente cronico nel 2014: reuma 10.451 € (± 3.199); gastro 12.861 € (± 4.194); derma 11.825 € (± 3.020)). È stata identificata una coorte di 1.561 pazienti (50,9% maschi, 54,1% di età inferiore a 50 anni): 559 pazienti (35,8%) in carico alla reumatologia, 245 (15,7%) alla gastroenterologia e 757 (48,5%) alla dermatologia. La coorte è stata seguita per un periodo medio di 34 mesi (± 20). 341 pazienti (21,8%) hanno cambiato almeno una volta farmaco (*switch*) (24,7% della reumatologia, 17,5% della gastroenterologia, 21,1% della dermatologia); 366 pazienti (23,5%) hanno interrotto definitivamente il trattamento (discontinuation) (24,3% della reumatologia, 37,1% della gastroenterologia, 18,4% della dermatologia); 459 pazienti (29,4%) hanno sospeso temporaneamente, almeno una volta, la terapia con farmaci biologici (27,6% della reumatologia, 24,9% della gastroenterologia, 32,2% della dermatologia).

Conclusioni. I nostri dati documentano come la spesa per i farmaci biologici sia importante ed in costante crescita. Tuttavia la crescita è proporzionale all'aumento dei pazienti trattati. La reumatologia è risultata il reparto con maggiore frequenza di *switch*, la gastroenterologia con una maggiore frequenza di interruzioni, la dermatologia con una percentuale maggiore di sospensioni temporanee.

DOSE ESCALATION E DOSE TAPERING DI FARMACI BIOLOGICI NELLE IMID: L'ESPERIENZA DEL PTV

Celeste Maria Grazia, Antonini Lucy, Cantillo Enrica, Faccendini Paolo, Platania Gabriella
UOC Farmacia Clinica, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma

Introduzione. Nell'ultimo ventennio i farmaci biologici hanno rivoluzionato la terapia delle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate (IMID) dimostrandosi efficaci nel promuovere e mantenere la remissione nelle forme gravi di malattia, non responsive ai trattamenti convenzionali. Recentemente, si è evidenziata la pratica comune di ottimizzare il dosaggio di questi farmaci in base alla risposta clinica. Linee Guida in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico, consigliano di incrementare il dosaggio del farmaco in caso di risposta insufficiente (*dose escalation*) o di ridurre la dose di farmaco somministrata (*dose tapering*) se il paziente ha raggiunto una remissione clinica da almeno 6 mesi. Tali variazioni del dosaggio vengono effettuate incrementando la quantità di farmaco somministrata o riducendo l'intervallo di somministrazione nel caso di *dose escalation* o al contrario, riducendo la quantità di farmaco o prolungando l'intervallo di somministrazione in caso di *dose tapering*. L'obiettivo di questa analisi è di verificare quanto queste raccomandazioni/consigli siano applicati nella normale pratica clinica del nostro Policlinico.

Metodi. Analisi del *database* di dispensazione farmaci disponibile presso la farmacia ospedaliera del PTV, relativa agli anni 2010-2014. È stata identificata una coorte di pazienti che ha assunto cronicamente (almeno 4 dispensazioni), nel periodo 2010-2014, i seguenti farmaci: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, ustekinumab. La coorte è stata seguita fino a dicembre 2014. Si è confrontata la DDD standard per singolo farmaco con la DDD effettiva (calcolata rapportando la quantità di farmaco complessiva dispensata al paziente con il numero di giorni coperti dal trattamento). *Dose escalation*: DDD effettiva \geq DDD standard +10%; *Dose tapering*: DDD effettiva \leq DDD standard -10%.

Risultati. È stata identificata una coorte di 1.561 pazienti (50,9% maschi, 54,1% di età inferiore a 50 anni): 559 pazienti (35,8%) in carico alla reumatologia, 245 (15,7%) alla gastroenterologia e 757 (48,5%) alla dermatologia. La coorte è stata seguita per un periodo medio di 34 mesi (± 20). Per 298 pazienti (19,1%) si è verificata una *dose escalation* (17,6% dei pazienti in dermatologia, 45,3% in gastroenterologia e 9,7% in reumatologia). Infliximab è risultato il farmaco con una maggiore frequenza di *dose escalation* (55,2% di pazienti in trattamento con questo farmaco), seguito da ustekinumab (30%) e certolizumab (22,2%). Una riduzione del dosaggio dei farmaci biologici si è evidenziato complessivamente nel 36,6% dei pazienti (n. 572). La reumatologia è risultato il reparto a maggiore frequenza di *dose tapering* (51,5% vs 32,8% dermatologia vs 14,7% gastroenterologia). Etanercept è risultato il biologico a maggiore frequenza di riduzione del dosaggio (42,5%), seguito da adalimumab (33,9%).

Conclusioni. I dati documentano come le variazioni di dosaggio siano frequenti anche nella pratica clinica del nostro PTV. In un contesto attuale in cui la sostenibilità della spesa farmaceutica è posta a dura prova, diventa importante nella valutazione dei costi associati alla terapia con farmaci biologici, tenere conto delle reali modalità di utilizzo (dosaggi) adottate nella pratica quotidiana.

P DIFFERENZE DI GENERE E FIBRILLAZIONE ATRIALE NELLO STUDIO ATA-AF

Ciarambino Tiziana* (a), Politi Cecilia* (b), Lucci Donata* (c), Gussoni Gualberto* (d), Campanini Mauro* (e), Fontanella Andrea* (f), Mathieu Giovanni* (d), Di Pasquale Giuseppe* (g), Vescovo Giorgio* (d,i), Mazzone Antonino* (h,j), Giordano Mauro* (a), Adinolfi Luigi Elio* (a)

(a) *Ospedale Clinicizzato Marcianise, Seconda Università degli Studi, Napoli*

(b) *Ospedale F. Veneziale, Presidio Ospedaliero, Isernia*

(c) *ANMCO Research Center, Firenze*

(d) *Clinical Research Department, FADOI Foundation Italian Scientific Society of Internal Medicine, Milano*

(e) *IMEM-CNR Istituto Parco Area della Scienza, Parma*

(f) *Unità di Medicina, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli*

(g) *Dipartimento Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna*

(h) *Dipartimento Medicina Interna, Ospedale di Pinerolo, Pinerolo, Torino*

(i) *Dipartimento Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza*

(j) *Dipartimento Medicina Interna, Ospedale di Legnano, Legnano, Milano*

Introduzione. La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca, associata ad elevato rischio di mortalità e morbidità con evidenti differenze di genere sia nella epidemiologia che nel management clinico.

Metodi. L'obiettivo è determinare le differenze di genere in 7.148 pazienti affetti da FA arruolati nell'ATA-AF *study*. Sono stati arruolati 47% donne e 53% maschi afferenti in 360 ospedali (164 reparti di cardiologia e 196 di medicina interna).

Risultati. Nel 96% delle donne abbiamo riscontrato un CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , rispetto al 80,7% dei maschi ($p < 0,0001$). Nell'analisi univariata, abbiamo osservato che le donne, rispetto ai maschi con FA, presentavano un minore trattamento con anticoagulanti orali (OAC) e ricevevano un maggior numero di prescrizioni di antiaggreganti. Inoltre, il trattamento con OAC era pari al 63,0% nel Nord Italia, al 57,2% nell'Italia Centrale e al 54,1% nel Sud Italia ($p < 0,0001$). Le donne arruolate, rispetto agli uomini, erano più anziane, con maggiori comorbidità, con maggior numero di deficit cognitivo/demenza, vivevano da sole in numero maggiore, e richiedevano un maggior numero di assistenza quotidiana. Inoltre, abbiamo osservato che la strategia terapeutica preferita era il controllo della frequenza cardiaca. Alla dimissione, le donne rispetto agli uomini, presentavano un minor numero di cardioversioni, di ablazioni precedenti, di coronarografia, di impianto o revisione di PMK/ICD e differenze significative tra i due generi sono state osservate anche nella prescrizione degli altri farmaci (beta bloccanti, diuretici, ecc.).

Conclusioni. L'età avanzata, il deficit cognitivo/demenza, il profilo socio-demografico, il tipo di FA, la comorbidità, tutti fattori *sex-gender* correlati, potrebbero quindi contribuire alla strategia terapeutica e condizionare l'*under* trattamento dei pazienti anziani di sesso femminile con FA e CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 .

* *Partecipanti ATA-AF Investigators*

P SCELTA DEL FARMACO ANTITROMBOTICO IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE: ANALISI DEI *REAL WORLD DATA*

Citarella Anna (a,b), Cammatora Simona (a), Creazzola Simona (c), De Marino Claudia (c), Izzo Pasquale (c), La Bella Gaetana (c), Piscitelli Raffaele (c), Romagnuolo Francesca (c), Esposito Ernesto (c), Guida Antonella (c)

(a) *LinkHealth Srl, Health Economics, Outcomes & Epidemiology, Napoli*

(b) *Centre for Pharmacoepidemiology, Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia*

(c) *Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro, Napoli*

Introduzione. La Fibrillazione Atriale (FA) rappresenta l'aritmia più comune nella pratica clinica, costituendo circa un terzo delle ospedalizzazioni per i disturbi del ritmo cardiaco. Nell'85-90% dei casi questa si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). Le Linee Guida nazionali suggeriscono una attenta valutazione del rischio tromboembolico del paziente, secondo lo score CHA2DS2-VASc e HAS-BLED3, al fine di identificare i pazienti da trattare con appropriata terapia anticoagulante. Obiettivo dello studio è analizzare gli attuali schemi di gestione terapeutica dei pazienti affetti da FANV in base al rischio del paziente per valutare il livello di allineamento tra pratica clinica e raccomandazioni provenienti dalle Linee Guida.

Metodi. Studio di coorte retrospettivo condotto con dati amministrativi provenienti dall'ASL Napoli 1 centro (~1.000.000 di abitanti). La popolazione in studio è stata selezionata identificando i soggetti con primo ricovero con diagnosi principale o secondaria di FA (ICD9 CM 427.3 o 427.31), e senza record associati a cardioversione, ablazione cardiaca o procedure valvolari tra il 1/7/2013 e 30/6/2014. La coorte selezionata è stata stratificata, in base allo score CHA2DS2-VASc, in basso rischio ischemico (RB, *score*=0), rischio moderato (RM, *score*=1) e alto rischio (RA, *score*≥2). La scelta della terapia antitrombotica è stata valutata analizzando le prescrizioni farmaceutiche erogate nei 6 mesi successivi alla data di ricovero. Il modello di regressione logistica multivariata è stato utilizzato per valutare l'associazione tra livello di rischio del paziente e scelta della terapia antitrombotica.

Risultati. Sono stati identificati 1.963 soggetti con FANV: 4,9% RB, 7,6% RM e 87,5% RA. Complessivamente, il 36,4% dei pazienti non ha ricevuto alcuna terapia antitrombotica (RB: 56,7%, RM: 55,0%, RA: 33,7% pazienti). Tra i pazienti in trattamento, il 26,7% è in monoterapia con aspirina a basse dosi (RB: 23,8%, RM: 26,9%, RA: 26,8%), il 27,5% con antagonisti della vitamina K (RB: 31,0%, RM: 34,3%, RA: 27,0%), il 19,3% con i nuovi anticoagulanti orali (RB: 23,8%, RM: 17,9%, RA: 19,2%), il 19,4% con altri antiaggreganti piastrinici (RB: 16,7%, RM: 13,4%, RA: 19,8%), e il 7,1% con associazioni (RB: 4,8%, RM: 7,5%, RA: 7,2%). *Score* del rischio embolico ed emorragico non sono significativamente associati alla tipologia di farmaco anticoagulante.

Conclusioni. Un'elevata quota di soggetti con rischio embolico non riceve alcuna terapia antitrombotica. In contrasto con le Linee Guida più recenti, l'aspirina è ancora comunemente utilizzata anche in pazienti RA. La stratificazione del rischio non influenza la scelta della terapia anticoagulante.

P FONTI INFORMATIVE SULL'USO DEI FARMACI IN ALLATTAMENTO: IL CASO DEGLI ANTIDIABETICI

Colaceci Sofia (a,b), Giusti Angela (b), De Angelis Alessia (a), Arnone Vanessa (a), Falini Marica (a), Vellone Ercole (a), Alvaro Rosaria (a)

(a) *Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

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

Introduzione. L'uso dei farmaci può portare ad un'ingiustificata interruzione dell'allattamento, nonostante sia limitato il numero di farmaci in grado di provocare effetti avversi gravi nel lattante. I Fogli Illustrativi (FI) dei farmaci e i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) raramente riportano un chiaro profilo di sicurezza in allattamento e tendono ad assumere un approccio eccessivamente prudente, inducendo i professionisti sanitari ad una generalizzata presunzione di rischio. Obiettivo dello studio è stato confrontare i contenuti presenti nei FI e RCP con quelli reperiti dalle fonti scientifiche, in merito all'uso di alcuni antidiabetici in allattamento.

Metodi. Tra gennaio e agosto 2015, sono stati selezionati 4 principi attivi. Accedendo ai *database online* dell'Agenzia Italiana del Farmaco, dell'*European Medicines Agencies* o dell'*Heads of Medicines Agencies* e della *Food and Drug Administration*, per ogni principio attivo sono stati inclusi i primi farmaci trovati fino ad un massimo di 5 e sono stati reperiti i rispettivi FI e RCP. Tra le fonti scientifiche, sono stati selezionati il testo *Medications and Mothers' Milk di Hale e Rowe* (2014) e il *database LactMed*, considerato il loro continuo aggiornamento e la diffusione d'uso. Estratte le informazioni di interesse, per ogni contenuto è stato definito il profilo di rischio in allattamento: farmaco controindicato, non raccomandato, da usare con cautela, compatibile.

Risultati. Sono stati reperiti 53 farmaci: 15 per la metformina, 15 per l'insulina, 14 per il pioglitazone, 9 per la glimepiride. Secondo le fonti scientifiche, la metformina e l'insulina sono compatibili con l'allattamento. Il miglior grado di concordanza tra FI-RCP e fonti scientifiche si osserva per l'insulina, definita compatibile in 10 FI-RCP, da usare con cautela in 4 e non raccomandata in un caso. Il maggior disaccordo si riscontra per la metformina, definita nei FI-RCP controindicata (5) o non raccomandata (9) o da usare con cautela (1). Il pioglitazone secondo le fonti scientifiche è da usare con cautela durante l'allattamento, monitorando effetti avversi nel lattante, tuttavia 13 FI-RCP non ne raccomandano l'uso e vi è concordanza solo in un caso. Le evidenze sulla sicurezza della glimepiride in allattamento sono limitate, pertanto le fonti scientifiche consigliano di esercitare cautela o di preferire un trattamento più sicuro. Nei FI-RCP ciò si traduce in una controindicazione in 2 casi e in una non raccomandazione in 7 casi.

Conclusioni. La discordanza tra le diverse fonti d'informazione si rileva sia per i farmaci commercializzati in Europa sia negli USA. Ciò esprime un forte bisogno d'informazioni coerenti e accessibili affinché i professionisti sanitari possano procedere con una rigorosa valutazione caso per caso circa l'uso dei farmaci in allattamento.

POSSIBILE SVILUPPO SOSTENIBILE DEL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA

Cosentino Elisa, Peru Matteo
GlaxoSmithKline, Farmacovigilanza, Verona

Introduzione. La nuova legislazione di farmacovigilanza e le importanti iniziative intraprese dall'Agenzia Italiana del Farmaco hanno permesso un significativo incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction-ADR*) ma, conseguentemente, anche un aumento degli oneri a carico di società farmaceutiche, Centri Regionali e Responsabili di farmacovigilanza che, considerata la crisi economica, operano con risorse umane e tecnologiche limitate.

Metodi. I Rapporti OsMED "L'uso dei farmaci in Italia" riportano che il 65% delle segnalazioni nel 2014, ed il 69% nel 2013, riguardavano sospette ADR non gravi; i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni erano essenzialmente farmaci ampiamente conosciuti e commercializzati da numerosi anni (almeno il 37% del totale nel 2014, ed il 43,5% nel 2013). Nel 2013 amoxicillina-clavulanico era al secondo posto con 2.126 segnalazioni, 1.156 riferite ad Augmentin: le abbiamo analizzate per valutare quante ADR erano non-gravi e attese (sulla base del Riassunto Caratteristiche Prodotto). Abbiamo inoltre confrontato i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, USA, Australia con riferimento ai farmaci per comprendere le principali differenze.

Risultati. Dall'analisi delle 1.156 segnalazioni di Augmentin è emerso che il 78% era stato inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza come non grave, ed il 96% del totale riguardava ADR attese. Il confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea evidenzia che quello italiano risulta più complicato e tecnologicamente arretrato rispetto agli altri Paesi. Le Autorità Regolatorie di Danimarca, Regno Unito, USA e Australia chiedono agli operatori sanitari di segnalare le sospette ADR gravi, specificando anche ulteriori aree di interesse (es. nuovi farmaci), ovvero, danno delle priorità su quali ADR riportare; gli operatori sanitari italiani devono segnalare tutte le sospette ADR gravi e non gravi, attese e inattese per tutti i farmaci. Nel 2012/2013 i prodotti più segnalati in Danimarca, Regno Unito e USA erano medicinali recenti/soggetti a monitoraggio intensivo, in Italia warfarin, commercializzato da oltre 50 anni.

Conclusioni. In Italia, nel 2013-2014, il maggior numero di segnalazioni riguardava sospette ADR non gravi, riferite a principi attivi ampiamente conosciuti e presenti sul mercato da numerosi anni e probabilmente, sulla base dei risultati ottenuti per Augmentin, in gran parte attese; il sistema di segnalazione spontanea italiano appare inoltre più complicato e non adeguatamente supportato tecnologicamente. Per un sistema di farmacovigilanza moderno e sostenibile è necessario utilizzare le limitate risorse disponibili nel miglior modo possibile, attraverso la razionalizzazione delle attività di segnalazione spontanea e l'utilizzo di appropriati supporti elettronici.

ANALISI STORICA DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA NELLA REGIONE UMBRIA

Da Cas Roberto (a), Ruggeri Paola (a), Rossi Mariangela (b), Bucaneve Giampaolo (c), Duca Emilio (d), Traversa Giuseppe (a)

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

(b) *Servizio II, Programmazione Socio-Sanitaria dell'Assistenza Distrettuale e Ospedaliera, Regione Umbria, Perugia*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Perugia*

(d) *Direzione Regionale Salute e Coesione Sociale, Regione Umbria, Perugia*

Introduzione. In alcune Regioni italiane sono disponibili da molti anni archivi informatizzati sulle prescrizioni farmaceutiche. In un contesto nel quale le risorse economiche destinate alla sanità sono sempre più limitate, questo patrimonio informativo è di fondamentale importanza per implementare politiche di programmazione sanitaria finalizzate a mantenere elevati livelli di assistenza. Obiettivo dello studio è di descrivere la dinamica prescrittiva nella Regione Umbria nel periodo 2000-2014.

Metodi. Sono stati utilizzati i dati che derivano dal sistema di monitoraggio delle prescrizioni dell'Umbria che comprende tutti farmaci a carico del SSN erogati attraverso le farmacie pubbliche e private (farmaceutica convenzionata). L'andamento temporale è descritto in termini di spesa, di quantità (DDD: *Defined Daily Dose*) e di prevalenza d'uso.

Risultati. Nel periodo considerato la spesa farmaceutica lorda SSN è rimasta sostanzialmente stabile: da 154 milioni di Euro nel 2000 a 158 nel 2014. Il livello di compartecipazioni da parte del cittadino, inteso come ticket fisso o differenza sul prezzo di riferimento per i farmaci equivalenti, è passato da 13 (8,5% della spesa) a oltre 17 milioni di Euro (11%). In termini di consumo, nel 2000 erano state prescritte 572 dosi ogni mille abitanti, questo livello è quasi raddoppiato in 15 anni raggiungendo le 1.100 dosi nel 2014. Questo aumento ha riguardato in particolare la popolazione più anziana, nella fascia d'età superiore ai 75 anni le DDD sono passate da 1.800 nel 2000 a 3.500 nel 2014. I livelli di esposizione nella popolazione sono rimasti invece stabili, con una prevalenza d'uso che si è attestata al 70%. Tra le categorie terapeutiche i farmaci cardiovascolari hanno mantenuto la metà dell'uso complessivo, mentre gli aumenti più importanti hanno riguardato i farmaci del SNC (+231%), i farmaci del sangue (+170%) e gastrointestinali (+166%).

Conclusioni. Diversi elementi, tra cui la riduzione dell'esposizione ad alcuni fattori di rischio e la disponibilità di cure più efficaci, hanno determinato negli ultimi 20 anni un aumento della sopravvivenza nella popolazione. Ciò ha però determinato un maggior utilizzo di risorse sanitarie, in particolare nella popolazione anziana. Un contributo alla sostenibilità dei sistemi sanitari di tipo universalistico è arrivato, nel caso dei farmaci, dall'introduzione degli equivalenti, e nonostante un raddoppio della prescrizione, la spesa farmaceutica convenzionata è rimasta quasi costante. La disponibilità di dati storici di prescrizione farmaceutica, e l'analisi della dinamica del consumo, può essere di sostegno ad attività di informazione e di formazione degli operatori sanitari.

NOTA AIFA 74 NELLA ASL DI SASSARI

Dachena Ornella, Fois Maria Paola, Milia Laura
Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL, Sassari

Introduzione. Secondo l'OMS una coppia è da considerarsi infertile quando non è in grado di concepire e di avere un bambino dopo un anno di rapporti liberi. Si può stimare che ogni anno in Italia circa 60.000 nuove coppie abbiano difficoltà ad avere figli. La prescrizione dei farmaci per l'infertilità è regolamentata in Italia dalla Nota AIFA 74 che garantisce il trattamento agli individui che presentano le condizioni ideali: alle donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml e ai maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml. Lo scopo di questo lavoro è quello di monitorare il consumo e la spesa di questa classe di farmaci nel 2014 nell'Asl Sassari.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni relative ai farmaci ricompresi nella Nota AIFA 74 dispensati nella ASL Sassari nel 2014. I pazienti sono stati suddivisi per sesso e per età e per ciascuno è stato verificato il numero di cicli di terapia prescritti. I dati di consumo sono stati monitorati prendendo in esame il valore delle DDD/1.000 abitanti/*die* e la spesa sostenuta dalla ASL Sassari confrontata con il dato regionale. Sono stati inoltre acquisiti i dati relativi alle pazienti trattate nella Clinica Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari e ai rispettivi interventi di inseminazione intrauterina e Fivet.

Risultati. I pazienti trattati nel 2014 sono stati 321 di cui 3 maschi (33 non residenti) suddivisi nelle seguenti fasce d'età: fino a 34 anni 76 pazienti, dai 35 ai 39 anni 112 pazienti, dai 40 ai 44 anni 117 pazienti e tra 45 e 46 anni 16 pazienti. Dall'analisi delle prescrizioni emerge che il 52% dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento, il 30% due cicli e il 16% 3 o più cicli. La spesa sostenuta dalla Asl Sassari nel 2014 è stata di 563.183 Euro pari al 15,2 % della spesa regionale per i farmaci in esame; le DDD/1.000 abitanti/*die* erogate nella ASL Sassari sono state 0,15, mentre le DDD/1.000 abitanti/*die* relative alla regione sono state 0,20. Il principio attivo maggiormente prescritto sia a livello aziendale che regionale risulta la follitropina alfa. La fascia di età con la più alta incidenza di spesa è quella compresa tra i 40-44 anni (44,7%). Per quanto riguarda i dati forniti dalla Clinica Ginecologica di Sassari risulta che sono stati eseguiti 179 cicli per FIVET: 24 nelle pazienti di età inferiore ai 34 anni, 58 nella fascia di età 35-39, 63 nella fascia di età 40-44, 34 nelle pazienti di età uguale e superiore ai 45 anni. Nel 2014 le gravidanze ottenute con la FIVET sono state 11, tutte nelle pazienti di età inferiore ai 40 anni. Sono stati eseguiti 256 cicli per inseminazione intrauterina: 66 nelle pazienti di età inferiore a 34 anni, 84 nella fascia di età 35-39 anni, 66 nella fascia 40-44 anni e 40 cicli nelle pazienti di età uguale o superiore a 45 anni. Le gravidanze ottenute con l'inseminazione intrauterina sono state 17 di cui una gemellare: 16 nelle pazienti con età inferiore a 40 anni e 1 nella fascia 40-42 anni.

Conclusioni. L'analisi ha consentito di stabilire che la maggiore spesa è stata sostenuta per le pazienti nella fascia di età fra i 40-44 anni, anche se i dati epidemiologici suggeriscono che il maggior numero di gravidanze si ottiene nelle fasce di età inferiori.

P **PRESCRIZIONE DI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI E RISCHIO DI MORTE NEI PAZIENTI CON ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO PER SCOMPENSO CARDIACO ACUTO**

Dairaghi Mariangela (a), Zaccala Marta (a), Manzini Paola (a), Nucera Andrea (b), Tinebra Anna (c), Ferrari Luisella (c)

(a) *Farmacia Territoriale, ASLNO, Novara*

(b) *Qualità, ASLNO, Novara*

(c) *Farmacia Ospedaliera, ASLNO, Novara*

A livello aziendale è attivo un programma di Farmacovigilanza di informazione rivolto ai medici di Medicina generale e ai Medici Ospedalieri per evitare l'uso improprio di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e di inibitori selettivi della Cox-2 secondo Nota AIFA 66, soprattutto in pazienti con scompenso cardiaco moderato e grave. Per verificare l'efficacia informativa, è stato disegnato uno studio descrittivo per valutare le caratteristiche della popolazione affetta da scompenso cardiaco acuto (HFA) con accesso al Pronto Soccorso (PS) in relazione all'utilizzo di FANS e COXIB e rischio di morte. Nel periodo gennaio 2013-giugno 2014 sono stati arruolati pazienti con età ≥ 65 anni, con accesso ai PS degli ospedali presenti nel territorio ASLNO per HFA (ICD9 480). Dal *database* delle prescrizioni SSR, mediante codice fiscale, sono state elaborate prescrizioni di farmaci antinfiammatori con ATC M01 sia nell'anno precedente che successivo all'accesso PS. I farmaci sono stati classificati secondo il rischio cardiovascolare ricavato dalla letteratura scientifica, definendolo maggiore grado A (celecoxib, etorocoxib) e B (diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, piroxicam), minore grado C (flurbiprofene, dexibuprofene, nimesulide) e D (naprossene). Le misure di occorrenza e di effetto relativo sono state calcolate con software statistico EPIINFO 3.5.1. Tra i 542 soggetti il 59% sono femmine con età prevalente >85 anni, mentre i maschi 41% tra 65-75 anni. Il 32% dei pazienti è deceduto durante il periodo di studio, il rischio di morte nei maschi è risultato doppio tra 65-75 anni rispetto al rischio delle femmine della stessa fascia d'età e di +15% nella fascia d'età >85 anni. Il 60% dei pazienti non ha avuto prescrizioni di M01, 33% ha avuto prescrizioni nel periodo antecedente all'accesso al PS, 17% nell'anno successivo e 10% in tutto il periodo, con farmaci di grado A nel 13%, B 35%, C 1,5% e D 2%. I pazienti deceduti non hanno avuto prescrizioni nel 69%, mentre 8% ≥ 10 confezioni (max 29), di farmaci con maggior di grado A 26% e B 25%. Nessuno OR è risultato significativo per esposizione ai farmaci, ad esempio nel gruppo con esito e prescrizione di farmaci A OR è risultato 0,73 (IC 0,4-1,3). In seguito all'informativa, la ridotta prescrizione di farmaci antinfiammatori e con maggior rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da HFA non dimostra associazione con il rischio di morte in tutto il periodo di studio, sebbene vi possa essere una sottostima del rischio dovuta all'utilizzo senza prescrizione di farmaci antinfiammatori.

P NEUROLETTICI DEPOT DI SECONDA GENERAZIONE, COSTO DEL FARMACO E COSTO DELLA SPESA OSPEDALIERA

Damiani Tiberio (a), Barchetti Vincenzo (b), Raffaelli Noemi (b), Gallo Giuseppe (b), Siliquini Lando (b), Rossi Franco (b), Fiori Giorgio (b), Gaspari Marcello (c), Vallesi Dario (c), Liberati Luana (c), Pucci Antonietta (c), Maddalena Beniamino (c)

(a) *Dipartimento Salute Mentale, Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 5, Ancona*

(b) *Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 4, Ancona*

(c) *Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 5, Ancona*

Introduzione. La spesa farmacologica per la psicosi è stata contenuta fino alla comparsa di terapie innovative, 20 anni or sono, con l'introduzione progressiva di clozapina, risperidone ed olanzapina in formulazione orale. La terapia *depot* tradizionale è stata innovata circa 8 anni fa quando il risperidone a rilascio prolungato è stato inserito nel prontuario terapeutico, seguito da altri neurolettici *long acting* di seconda generazione (olanzapina, aripiprazolo e paliperidone a rilascio prolungato). Spesso viene riferita la difficoltà nella prescrizione di questi neurolettici *long acting* di seconda generazione in ragione del maggior costo del farmaco come anche viene sottolineata la loro efficacia clinica. Sono utilizzati per una patologia di lunga spettanza di cure, che insorge in età giovanile e può avere un'evoluzione complessa, con esiti clinici e sociali di rilevante impegno per il sistema sanitario, per le istituzioni locali e previdenziali, per la famiglia e per il paziente medesimo. Quando un paziente esce dal proprio domicilio per iniziare un percorso residenziale determina una serie di costi che si sommano e spesso sovrastano la spesa farmacologica o ospedaliera.

Metodi. Si analizza la spesa ospedaliera di una coorte di pazienti trattati nel territorio dell'ATS XXIV della Regione Marche, zona condivisa tra le Aree vaste 4 e 5 per il DSM, con neurolettici tradizionali (8 pazienti di età media 57,5 anni) e con neurolettici di seconda generazione (14 pazienti di età media 49,3 anni).

Risultati. Un terzo dei pazienti non sono mai stati ricoverati durante il percorso terapeutico con una leggera prevalenza di quelli in trattamento con neurolettici innovativi. 14 su 22 svolgono attività professionale con prevalenza tra i trattati con neurolettici innovativi. Un paziente ha avuto un solo ricovero di esordio coincidente con inizio della terapia con neurolettici innovativi, si è registrato un solo ricovero ripetuto a carico della stessa paziente.

Conclusioni. La spesa ospedaliera nel corso degli ultimi due anni, già contenuta in passato, lo è stata anche nell'ultimo periodo. In psichiatria un'analisi complessiva degli esiti, e dei costi complessivi affrontati nel corso del progetto terapeutico, sembra più adeguata dell'analisi dei singoli elementi di spesa in cui si articola il rapporto terapeutico con il paziente più grave. Accanto a pazienti in trattamento con neurolettici, tradizionali e di seconda generazione, che non hanno mai avuto ricoveri, abbiamo anche pazienti con una elevata spesa ospedaliera, nei quali il neurolettico innovativo è stato introdotto per la

comparsa di effetti collaterali o per migliorare l'adesione al programma terapeutico. La variabilità degli esiti è solo in parte influenzata dalla scelta del farmaco, nel campione preso in esame, che seppur limitato a 22 pazienti, comprende un arco di tempo di 17 anni.

NUOVE TERAPIE ANTI-HCV: ANALISI ADERENZA E REAZIONI AVVERSE NELLA REALE PRATICA CLINICA

De Finà Mariarosanna (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Caroleo Benedetto (c), Zito Maria Cristina (b), Salerno Valentina (b), Esposito Stefania (b), Naturale Maria Diana (d), Perticone Francesco (e)

(a) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

(c) *UO Malattie Cardiovascolari Geriatriche, AO Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

(d) *Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(e) *Scuola di Specializzazione Medicina Interna, Università Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. L'importanza clinica, sociale ed economica delle nuove terapie anti-HCV con Antivirali ad Azione Diretta (DAAs) richiede la messa in opera di strumenti di monitoraggio dell'uso di tali farmaci che consentano di verificare la trasferibilità alla pratica clinica routinaria dei dati ottenuti nelle sperimentazioni, identificando quei fattori di disturbo che ne limitano l'efficacia e l'appropriatezza.

Metodi. È stato creato un *database* con i dati aggregati relativi ai pazienti trattati o in corso di trattamento con i nuovi DAAs, arruolati secondo i criteri AIFA e con ordine di priorità, presso l'UO Malattie Cardiovascolari Geriatriche dell'AO Mater Domini di Catanzaro. Lo schema terapeutico prevedeva nel 75,5% dei pazienti la cosomministrazione di ribavirina (RBV). Il periodo temporale di osservazione è compreso tra 9/3-31/7/2015.

Risultati. I 90 pazienti arruolati, (rapporto maschi/femmine 1:1, età 35-78 anni, età media 63,5 anni), hanno osservato aderenza ottimale. La viremia effettuata alla II settimana ha dimostrato una marcata riduzione, e alla IV settimana viremia non rilevabile o <15u/ml. In 25 pazienti, trattati con RBV, è stata registrata una anemizzazione (più significativa nei pazienti con cirrosi, con insufficienza renale e con beta-talassemia minor). Solo nello 0,6% dei casi è stato necessario introdurre l'eritropoietina; nei rimanenti casi la riduzione della dose o la temporanea sospensione di RBV hanno consentito di non interrompere il trattamento. Altri eventi avversi hanno compreso: 4 *rash*-orticarioidi diffusi di lieve entità, 1 eruzione bollosa al labbro inferiore e alla piramide nasale, 1 edema labiale, 1 reazione di fotosensibilizzazione al volto e 1 diffusa dopo prolungata esposizione al sole con iperpiressia, 2 casi di ipotensione che ha richiesto la riduzione degli antipertensivi, 2 casi depressione del tono dell'umore, 2 casi di prurito senza manifestazioni cutanee, 1 di ipertransaminasemia nonostante la negativizzazione della viremia, 3 di iperbilirubinemia (in pazienti con tale alterazione anche alla valutazione basale).

Conclusioni. I risultati, in linea con la letteratura più recente, dimostrano che i nuovi DAAs hanno un'ottima *compliance* nei pazienti trattati. Gli schemi terapeutici comprendenti la RBV si sono dimostrati meno tollerati. Nella nostra esperienza, la modificazione/sospensione della dose RBV non ha coinciso con un calo dell'efficacia, per cui i dosaggi sembrerebbero essere superiori a quelli necessari sia in termini di induzione di eventi avversi

che di efficacia antivirale. Pertanto si necessita l'importanza di rivalutare i dosaggi consigliati per la RBV (1.000mg/die<75kg e 1.200mg/die>75kg). Si conferma, inoltre, l'obbligo di valutare le interazioni con altri farmaci e di sottolineare il rischio di fotosensibilizzazione.

FARMACI AD AZIONE ANTIVIRALE DIRETTA (DAAS) PER LA MALATTIA DA HCV: STUDIO DI ADERENZA ED ERRORI DI ASSUNZIONE

De Fina Mariarosanna (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Caroleo Benedetto (c), Zito Maria Cristina (b), Salerno Valentina (b), Esposito Stefania (b), Naturale Maria Diana (d), Perticone Francesco (e)

(a) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

(c) *UO Malattie Cardiovascolari Geriatriche, AO Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

(d) *Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(e) *Scuola di Specializzazione Medicina Interna, Università Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. Alla luce dei risultati emersi dagli studi registrativi dei nuovi DAAs, essi vengono descritti come più tollerati e nettamente più efficaci rispetto alle terapie tradizionali. La valutazione dell'efficacia dei trattamenti nella reale pratica clinica è essenziale per supportare decisioni e processi di *clinical governance* sostenibili. Su questo tema lo studio osservazionale.

Materiali. Sono stati considerati tutti i pazienti presi in carico dal 9 marzo 2015 al 30 agosto 2015 dall'Ambulatorio di Medicina Interna-UO Malattie Cardiovascolari Geriatriche dell'AOU Mater Domini di Catanzaro, trattati secondo i Criteri AIFA con i nuovi DAAs. Attraverso la creazione di un *database* contenente tutti i dati dei pazienti, le dispensazioni, le ADR e i problemi di *compliance*, è stato possibile valutare l'aderenza al trattamento.

Risultati. Sono stati arruolati 105 pazienti, di questi solo il 4,7% ha evidenziato errori di assunzione. Caso 1: paziente arruolato con Criterio AIFA 1 (ChildA), ha assunto una doppia dose di Sofosbuvir (SOF) in 12 ore, per cui non ha assunto la dose di farmaco nelle 24 ore successive. Caso 2: paziente arruolato con Criterio AIFA 1 (ChildA), ha assunto una doppia dose di SOF in 12 ore, la seconda eliminata mediante vomito autoindotto. A fine trattamento risultava una soppressione viremica e alla 4^a settimana dopo la sospensione. Caso 3: paziente arruolato con Criterio AIFA 1 (ChildA), ha assunto inavvertitamente la dose di SOF nonostante il trattamento fosse concluso al 27° giorno del III ciclo. A fine trattamento risultava una soppressione viremica e alla 4^a settimana dopo la sospensione. Caso 4: paziente arruolato con Criterio AIFA 1 (ChildA) ha assunto una capsula in meno di Simeprevir, per danneggiamento della stessa in corso di estrazione dal blister. A fine trattamento risultava una soppressione viremica e alla 8^a settimana dopo la sospensione. Caso 5: paziente arruolato con Criterio AIFA 1 (ChildB; HCC termoablato) ha assunto 8 somministrazioni in meno sia di SOF che di Simeprevir. Il trattamento terminato al 36° giorno del III ciclo, evidenziava una soppressione viremica così come alla VIII settimana dopo la sospensione.

Conclusioni. I risultati evidenziano una complessiva aderenza alla terapia dimostrata dai pazienti; i rari casi di mancata assunzione delle dosi di farmaco si sono rivelati

ininfluenti e la risposta è stata ottimale. La capacità empatica dei clinici nel comunicare ai pazienti l'importanza della terapia farmacologica riveste un ruolo importante nel determinare i livelli di *compliance* al trattamento.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE (ADRS) IN REGIONE CALABRIA

De Fina Mariarosanna (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Zito Maria Cristina (b), Salerno Valentina (b), Esposito Stefania (b), Naturale Maria Diana (c)

(a) *Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

(c) *Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

Introduzione. La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini continua ad essere un importante mezzo per raccogliere informazioni sulla sicurezza dei medicinali ed individuare, quindi, possibili segnali di allarme. La qualità di informazioni e la completezza riportate nelle schede sono di fondamentale importanza per valutare il nesso di causalità. La numerosità delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADRs) è un criterio cardine per definire un buon sistema di farmacovigilanza, in quanto indica un progressivo coinvolgimento dei segnalatori nella Rete di Farmacovigilanza e una costante attività di monitoraggio. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il *gold standard* un sistema di segnalazione spontanea pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% delle segnalazioni relative ad eventi gravi ed almeno il 10% delle segnalazione effettuate da medici.

Metodi. È stata effettuata un'analisi delle ADRs presenti nella Rete nazionale di Farmacovigilanza (RdF) inserite dalla Regione Calabria dal 01/01/2014 al 21/09/2015. La creazione di un *database ad hoc* ha consentito di valutare i dati raccolti dalle singole schede con metodi statistici.

Risultati. Nel corso del periodo preso in esame sono state inserite 1.660 schede di segnalazione ADRs, di cui il 16,4% classificate come "gravi", o considerate rilevanti dall'EMA secondo i criteri riportati dall'IME-List (*Important Medical Events List*), provenienti in diversa misura sia da operatori sanitari che da Aziende Farmaceutiche o da cittadini (51,7% medico ospedaliero/specialista; 16,3% infermiere; 11,9% farmacista; 7,9% MMG E PLS; 12,2% altro). Le classi di farmaci descritte secondo classificazione ATC (Anatomica Terapeutica Chimica) che più frequentemente sono segnalate come "sospette" sono "Antimicrobici generali per uso sistemico" (32,8%), seguiti dai "Farmaci del sistema nervoso" (17,2%) e dagli "Antineoplastici ed immunomodulatori" (16,2%). Sul totale si osserva una lieve prevalenza di ADRs nel sesso femminile (61%); in entrambi i sessi la fascia di età maggiormente interessata risulta quella compresa tra 60-69 anni. L'analisi delle segnalazioni di ADR nei primi 9 mesi del 2014 vs i primi 9 mesi 2015 rivela un *trend* in ascesa pari a +9%.

Conclusioni. Considerando i dati ISTAT sulla popolazione residente al 31/12/2014, dall'analisi delle segnalazioni provenienti dalla Regione Calabria emerge che nell'anno 2014 il tasso di segnalazione risulta pari a +89% rispetto al Gold Standard stabilito dall'OMS. Una maggiore sensibilizzazione alla cultura della Farmacovigilanza di tutti gli operatori sanitari permette un uso sempre più appropriato e consapevole di farmaci e vaccini a vantaggio della salute pubblica.

FARMACOVIGILANZA ATTIVA: VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI PER LA SCLEROSI MULTIPLA NELLA REALE PRATICA CLINICA

De Fina Mariarosanna (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Zito Maria Cristina (b), Salerno Valentina (b), Esposito Stefania (b), Naturale Maria Diana (c)

(a) Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università Magna Graecia, Catanzaro

(b) Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro

(c) Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia complessa del sistema nervoso centrale a genesi immunomediata. I dati epidemiologici stimano che 3 milioni di persone sono affette da SM in tutto il mondo, l'Italia ha una prevalenza stimata tra 0,04% e 0,15% della popolazione generale. L'approccio terapeutico prevede l'utilizzo di farmaci immunosoppressori o immunomodulatori, anticorpi monoclonali. La valutazione del profilo di rischio nella reale pratica clinica è sempre più essenziale. La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse (ADRs) a farmaci/vaccini è un mezzo per raccogliere informazioni sulla sicurezza dei medicinali e individuare possibili segnali di allarme.

Metodi. È stata effettuata un'analisi delle segnalazioni ADRs inserite dalla Regione Calabria e presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 01/01/2014 al 21/09/2015. Successivamente la ricerca si è focalizzata sulle segnalazioni di ADR di specialità utilizzate in pazienti affetti da sclerosi multipla (Avonex®, Copaxone®, Gilenya®, Metotrexate®, Rebif® (22/44 MCG), Tysabri®, Tecfidera®). I dati delle singole schede sono stati riassunti in un *database* e valutati statisticamente.

Risultati. Nel periodo analizzato, su 1.660 segnalazioni di ADRs provenienti dalla Calabria, 35 si riferiscono a farmaci somministrati in pazienti con SM. L'incidenza delle ADRs per genere risulta essere del 77,1% femmine (F) e 22,9% maschi (M). Tra i farmaci a più elevata incidenza ADR si è rivelato il Rebif® (31,4%), seguito dal Copaxone® (25,7%), e da Gilenya® (20%). Dall'analisi è emerso che circa il 31,4% delle segnalazioni presenta ADR a carico del sistema muscolo scheletrico, il 17,1% a carico della cute e per l'11,4% dei casi a carico dell'apparato emolinfopoietico. Detti dati risultano in linea con il *database* europeo delle segnalazioni di ADRs (adrreports.eu). Vi sono state 11 segnalazioni di ADRs per Rebif® (6F-5M; età media 33,8 anni); 8 per Copaxone® (7F-1M; età media 44,9 anni) e 7 per Gilenya® (6F-1M; età media 38,9 anni). Solamente una segnalazione di ADR, riferita a Gilenya, è stata classificata come "grave" secondo i criteri riportati dall'IME-List (*Important Medical Events List*) poiché ha determinato alterazione della funzionalità epatica. Tali dati non rivelano segnali di allarme preoccupanti o diversi da quelli già presenti in letteratura.

Conclusioni. La farmacovigilanza attiva consente di fornire nuovi dati in merito alle ADR, permettendo di ottenere informazioni di sicurezza definendo meglio il rapporto rischio/beneficio dei farmaci di nuova commercializzazione ma anche di quelli più noti. L'attiva collaborazione tra le diverse figure professionali rappresenta l'elemento strategico per garantire una sempre maggiore qualità e sicurezza delle cure.

CONTROLLO DI QUALITÀ DI DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE CONTINUA DI 5-FLUOROURACILE

De Luca Simone, Distilo Rossella, Ippoliti Gloria, Iozzi Donata, Miceli Sopo Gerardo,
Paone Elisa, Scolaro Daniela, Tazza Roberto, Toteda Diana
Dipartimento Unità Operativa Complessa Farmacia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Nell'Unità Farmaci Antineoplastici (UFA) vengono allestite terapie a base di 5-fluorouracile da infondere mediante l'utilizzo di pompe elastomeriche per somministrazione continua plurigiornaliera. Secondo la scheda tecnica del dispositivo medico esiste elevata variabilità nella velocità di infusione. La velocità è influenzata da temperatura, tipo di diluente e posizionamento rispetto al punto di inoculo. Studi di letteratura riportano segnalazioni relative a malfunzionamento degli *infusor*. L'infusione continua plurigiornaliera di farmaci a ristretto indice terapeutico comporta il rischio di infusione di dosaggi eccessivi in breve tempo qualora l'infusione non avvenisse correttamente, con rischio di gravi effetti collaterali. Scopo del lavoro è stato quello di mettere a punto un metodo attendibile e riproducibile per il controllo di qualità del corretto riempimento del sistema di infusione. Sono stati fatti *Audit* interni con il personale coinvolto per individuare la soluzione a tale problematica. Sono state analizzate le schede tecniche dei dispositivi elastomerici in commercio e studiate le caratteristiche delle soluzioni di 5-fluorouracile con soluzione fisiologica 0,9% o soluzione glucosata 5%. È stato deciso di eseguire la valutazione del peso del preparato allestito come controllo di qualità. È stata elaborata una tabella con i pesi dell'elastomero vuoto, della soluzione fisiologica e del 5-fluorouracile. La pesata viene effettuata con bilancia analitica (portata massima 620 g, sensibilità 1 mg a temperatura tra 15 e 25°C). Viene inizialmente effettuata la pesata dell'elastomero vuoto (P1) e la pesata dell'elastomero con aggiunta della soluzione fisiologica (P2). Successivamente viene eseguita la pesata dell'elastomero dopo aggiunta della soluzione di 5-fluorouracile (P3). Si confronta infine il peso con i dati della tabella riferiti ai pesi specifici della soluzione. Il risultato $(\text{Peso reale} - \text{Peso teorico}) / \text{Peso teorico} \%$ deve essere minore di ± 5 . L'*infusor* elastomerico allestito deve avere un peso con deviazione standard massima del 5% rispetto al peso teorico.

Risultati. Dopo sperimentazione e validazione, questa metodica è stata adottata a fine 2014. Nel primo quadrimestre 2015 sono state convalidate 161 preparazioni di sistemi elastomerici con risultati nei limiti accettati. Due preparazioni sono state scartate poiché mostravano una deviazione standard maggiore del 5% rispetto al peso atteso. Il metodo di validazione messo a punto rappresenta un ulteriore controllo di qualità sul prodotto finito, a garanzia del rispetto delle Norme di Buona Preparazione della FUI. È stato positivamente recepito dal personale dell'UFA, rappresentando anche una tutela dal punto di vista medico-legale per gli operatori che allestiscono la preparazione, alla luce della grande variabilità nei tempi di infusione.

P FARMACOVIGILANZA E LA SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE

De Maddi Gian Marco, Guida Antonio, Sciorio Francesco
*Servizio di Farmacia, Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, ASL Napoli 1 Centro,
Napoli*

Introduzione. Nonostante l'impiego da oltre un decennio dei farmaci biologici risulti efficace nel trattamento delle malattie reumatiche, il profilo di sicurezza di tali farmaci non è stato ancora completamente delineato. Ad una valida analisi del rapporto rischio/beneficio di un farmaco contribuisce un attivo sistema di monitoraggio degli eventi avversi, dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, e pertanto gli autori si sono proposti di valutare le ADR segnalate dall'UOSD di Reumatologia del PO S. Giovanni Bosco che è l'unico Centro di Riferimento dell'ASL Napoli 1 Centro individuato dal 2012 dalla Regione Campania per la diagnosi e cura con farmaci biologici di Artrite psoriasica, Artrite reumatoide, Spondilite anchilosante e Spondiloartriti indifferenziate.

Metodi. Sono state esaminate le schede di segnalazione di ADR prodotte dal Centro nel biennio 2012/2013 e trasmesse alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Risultati. Il Centro ha prodotto 10 schede di segnalazione di ADR di cui 7 per il 2012 e 3 per il 2013. Le reazioni avverse hanno interessato 8 donne (età media 52 anni) e 2 uomini (41 e 76 anni). Sei sono affetti da Artrite reumatoide e 4 da Spondilite anchilosante. I farmaci biologici impiegati sono: tocilizumab (3), infliximab (2), adalimumab (2) ed etanercept, abatacept e certolizumab. In 6 casi il farmaco è stato associato ad un cortisonico; 3 pazienti sono stati trattati anche con metotrexato. Due reazioni sono state definite gravi (infarto acuto del miocardio ed ischemia cerebrale acuta). Quattro eventi si sono risolti completamente ed a tre è seguito il miglioramento; degli altri tre non è disponibile l'esito. Due sono le segnalazioni di ipertransaminasemia e due di orticaria e si è registrato un caso di reazione nel sito di iniezione.

Conclusioni. Le ADR segnalate del Centro di Riferimento dell'ASL sono eventi avversi già noti e, per la maggior parte, determinati dal meccanismo d'azione dei farmaci biologici. La Farmacovigilanza è lo strumento fondamentale per rendere omogenea ed efficace la valutazione del rischio a breve e lungo termine dell'impiego dei farmaci biologici nella cura delle malattie reumatiche e si ritiene che il farmacista, per le sue competenze, possa rappresentare la principale figura professionale a cui deputare le attività di monitoraggio delle ADR e di sensibilizzazione dei clinici in tema di sicurezza nell'uso dei farmaci.

RAZIONAMENTO IDRICO NELLO SCOMPENSO CARDIACO: UNA METAANALISI DI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

De Vecchis Renato (a), Baldi Cesare (b), Ariano Carmelina (a), Palmisani Leonardo (c), Cantatrione Salvatore (a)

(a) *Unità Operativa di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*

(b) *Dipartimento del Cuore, Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno*

(c) *Direzione Sanitaria, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*

Introduzione. Le linee-guida delle Società Scientifiche di Cardiologia suggeriscono di limitare l'assunzione di acqua nella dieta come misura non farmacologica utile per la gestione dello scompenso cardiaco cronico (CHF). Tuttavia, mancano prove definitive circa l'efficacia della restrizione idrica sui principali *outcomes* cardiovascolari. Pertanto, abbiamo eseguito una meta-analisi di studi concernenti la strategia di limitare l'assunzione di bevande in pazienti con CHF.

Metodi. Alla meta-analisi erano ammessi esclusivamente studi randomizzati controllati (RCTs) che confrontassero pazienti con CHF senza restrizione dello introito idrico con altri cui era stato prescritto un apporto idrico razionato. Gli *outcomes* primari furono i ricoveri da scompenso cardiaco e la mortalità da tutte le cause, mentre quelli secondari furono la sensazione di sete misurata mediante scala analogica visiva, la durata della terapia con diuretici endovena, ed i livelli sierici di creatinina, sodio e peptide natriuretico di tipo B (BNP). La dimensione dell'effetto era espressa come *pooled Odds Ratio* (OR) per le variabili binarie, e come differenza media pesata (WMD) per le variabili continue.

Risultati. Sei studi rispondenti ai criteri di inclusione vennero inclusi nella meta-analisi. La strategia permissiva rispetto al regime restrittivo mostrò simile frequenza di riospedalizzazioni (5 studi, OR aggregato=1,52; IC95%:0,67-3,43; p=0,32), e simile mortalità (5 studi, OR aggregato=1,55; IC95%:0,87-2,75; p=0,14). Inoltre, non emersero differenze per la sensazione di sete (4 studi, WMD=-0,7; IC95%:-2,58, 1,17; p=0,46), la durata del trattamento con diuretici endovena (2 studi, WMD=0,17 giorni; IC95%:-1,26, 1,6 giorni; p=0,81), la creatininemia (5 studi, WMD=0,05 mg/dl; IC95%:-0,16, 0,26 mg/dl; p=0,12), e la sodiemia (5 studi, WMD=-0,86 mmol/L; IC95%:-2,92, 1,2 mmol/L; p=0,41). I livelli sierici di BNP risultarono significativamente più elevati nel gruppo ammesso al libero consumo di acqua (4 studi, WMD=223,76 pg/ml; IC95%:158,8-288,72 pg/ml; p<0,001).

Conclusioni. Nei pazienti con CHF, una strategia permissiva riguardo allo introito idrico raccomandato non ha influito sfavorevolmente sulle riospedalizzazioni da scompenso cardiaco e sulla mortalità. Considerate l'eterogeneità degli studi e la dimensione campionaria modesta, RCTs di dimensioni maggiori sarebbero giustificati in futuro per ottenere la conferma definitiva dei presenti risultati, che sconfessano sostanzialmente un ruolo utile della restrizione idrica nella dieta per il management del CHF.

P REGIMI ANTITROMBOTICI DIVERSI PER LA CARDIOPATIA ISCHEMICA FIBRILLANTE: CONFRONTO DI *OUTCOMES*

De Vecchis Renato (a), Palmisani Leonardo (b), Cantatrione Salvatore (a), Baldi Cesare (c)
(a) *Unità di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*
(b) *Direzione Sanitaria, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*
(c) *Dipartimento del Cuore, Divisione di Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno*

Introduzione. La Fibrillazione Atriale cronica (FA), che coesista con una storia di recente angioplastica coronarica con stent (PCI-S), rappresenta un'indicazione codificata per la anticoagulazione orale (OAC) con warfarin in associazione a duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT).

Metodi. Usando uno studio di coorte retrospettivo abbiamo determinato i rispettivi impatti sugli *outcomes* cardiovascolari di tre diversi regimi farmacologici, vale a dire la Triplice Terapia (TT) con warfarin + clopidogrel e aspirina, la Duplice Terapia (DT) con warfarin + clopidogrel o aspirina e la doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) con clopidogrel + aspirina. Gli *outcomes* di interesse sono stati la mortalità per tutte le cause, gli eventi cardiaci ischemici, gli eventi ischemici cerebrali, i sanguinamenti. Il criterio di inclusione era la coesistenza dell'indicazione alla OAC (ad esempio, FA cronica) insieme con quella per la terapia antiaggregante a causa di recente PCI-S.

Risultati. Dei 98 pazienti arruolati, 48 (49%), 31 (31,6%), e 19 (19,4%) ricevettero rispettivamente TT, DT, e DAPT. Durante un *follow-up* di $378 \pm 15,7$ giorni, non vi furono differenze significative tra i tre regimi per tutti gli *endpoints* sopramenzionati. In particolare, la frequenza totale di sanguinamenti maggiori risultò simile nei tre gruppi: 5 casi (10,4%) nel gruppo TT, un caso (3,2%) nel gruppo DT e nessun caso in quello DAPT (p [test chi-quadro]=0,1987).

Conclusioni. TT, DT e DAPT evidenziarono efficacia e sicurezza simili. Benchè la superiorità di OAC vs DAPT, per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA, sia stata dimostrata da studi randomizzati precedenti, una frequenza più bassa di caratteristiche di alto rischio tromboembolico nel gruppo DAPT del presente studio potrebbe avere impedito l'osservazione di una più alta incidenza di ictus ischemico in questo gruppo.

SOSTITUZIONE TRA FARMACI EQUIVALENTI E INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CARDIOVASCOLARE

Degli Esposti Luca (a), Sangiorgi Diego (a), Perrone Valentina (a), Buda Stefano (a), Degli Esposti Ezio (a), Scaglione Francesco (b)

(a) *CliCon Srl, Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna*

(b) *Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. Negli ultimi anni, per effetto delle numerose scadenze brevettuali in ambito di terapie cardiovascolari (CV), è incrementato il numero di farmaci equivalenti disponibili per i diversi principi attivi. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare l'effetto dello *switch* tra i farmaci equivalenti sulla discontinuità al trattamento e sostituzione intramolecola, per i pazienti in terapia con statine e antipertensivi in un *setting* di pratica clinica *real world*.

Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva di coorte, attraverso l'utilizzo dei *database* amministrativi di 3 Aziende Sanitarie Locali (ASL) afferenti alle Regioni di Lombardia, Campania e Lazio. Sono stati inclusi tutti gli assistiti (età ≥ 18 anni) con almeno una prescrizione di simvastatina, ramipril o amlodipina tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2010 (periodo di inclusione). Tutti i pazienti sono stati suddivisi in due coorti sulla presenza dello *switch* tra molecole equivalenti (da originator a generico, da generico a *originator* oppure da generico a generico). La *Data Index* (DI) è stata così definita: per la coorte *switchers* come la prima data all'interno del periodo di inclusione in cui il paziente presentava l'ultimo *switch* di produttore o l'ultima prescrizione per i no *switchers*. Sono stati inclusi i soli pazienti con almeno una prescrizione della stessa molecola nei 12 mesi precedenti la DI. Ogni paziente è stato seguito per 2 anni dalla DI e sono stati valutati sulla base della persistenza al trattamento e la sostituzione intramolecola. Lo studio è stato notificato al Comitato Etico di ogni ASL partecipante.

Risultati. L'interruzione della terapia o la sostituzione intramolecola era più frequente nella coorte *switchers* vs no *switchers*; per i pazienti in trattamento con simvastatina: 11,5% vs 10,8% e del 22,2% contro il 20,8% ($p=0,002$), rispettivamente; per i pazienti in terapia con ramipril: 7,6% vs 7,8% e 19,2% vs 17,0% ($p<0,001$), rispettivamente; per i pazienti in terapia con amlodipina: 4,0% vs 3,5% e il 24,6% vs 22,7% ($p<0,001$), rispettivamente. Tutti i risultati sono stati confermati da analisi multivariata.

Conclusioni. I risultati di questo studio suggeriscono che la modificazione terapeutica (*switch* da *originator* a generico, da generico a *originator* oppure da generico a generico) potrebbe esporre il paziente ad un rischio maggiore di interruzione o di sostituzione della terapia. Tale rischio associato alla sostituibilità tra farmaci equivalenti andrebbe preso in considerazione nelle terapie per la prevenzione CV data la rilevanza delle malattie CV e la criticità della *compliance* al trattamento.

IL PAZIENTE CRONICO: PROFILO DI ASSISTENZA DEI PAZIENTI AFFETTI DA BRONCOPEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA NELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Di Spazio Lorenzo (a), Scillieri Marco (a), Fanizza Caterina (b), D'Etto Antonio (b), Romero Marilena (c), Nardelli Romano (a), Capelli Oreste (d), Guarnier Annamaria (a), Sforzin Simona (a), Brolis Renata (a), Demonti Sergio (a), Campomori Annalisa (a)

(a) Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

(b) Ex Fondazione Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti

(c) Comitato Etico delle Province di Chieti e Pescara, Chieti

(d) Azienda USL Modena, Modena

Introduzione. La Broncopolmonopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale ed il suo peso dovrebbe aumentare nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione. L'obiettivo del progetto è identificare i pazienti affetti da BPCO e definirne il profilo clinico-epidemiologico e terapeutico e valutarne l'impatto della cronicità in termini di ospedalizzazioni e tipologia di carico assistenziale a livello territoriale.

Metodi. Sono stati definiti pazienti affetti da BPCO quelli con un'età ≥ 40 anni, residenti nella provincia di Trento e ricoverati con diagnosi principale e/o secondaria di BPCO presso una struttura ospedaliera provinciale. L'analisi è stata condotta utilizzando la tecnica del *record-linkage* dei seguenti *database*: schede di dimissione ospedaliera, farmaceutica territoriale e terapia ventilatoria. Il campione di pazienti è stato descritto per le variabili cliniche, in termini di ospedalizzazioni, ed epidemiologiche e sono state calcolate prevalenza ed incidenza annua in un periodo campione di 10 anni. Per valutare il profilo terapeutico sono stati analizzati i flussi dei farmaci con ATC R03 e della terapia ventilatoria erogati nei tre mesi antecedenti e nei 3 mesi successivi al ricovero di pazienti individuati con BPCO in un periodo ristretto a 4 anni.

Risultati. È stata identificata una coorte di 2.183 pazienti che hanno avuto un ricovero in ospedale per BPCO: maschi 59% ed età media pari a 78,9 anni (DS \pm 10,9). Il 96,5% dei pazienti è risultato affetto da almeno una comorbilità ed, in particolare, il 42,6% da 3 o più comorbilità. Per quanto riguarda prevalenza ed incidenza si assiste ad un andamento in diminuzione statisticamente significativo con un valore che passa, rispettivamente, dallo 0,12% allo 0,04% e dallo 0,07% allo 0,03%. Il numero medio di ricoveri per paziente è stato 1,3 (DS \pm 0,8). Nell'8,8% dei casi è stata necessaria una riammissione ospedaliera entro 365 giorni e nell'1,5% entro 30 giorni. La durata media del ricovero è stata di 15 giorni (DS \pm 28,4; mediana: 10 [*range* interquartile 6-15]). Solo il 52,1% dei pazienti, individuati con BPCO nel periodo di 4 anni, risulta già in trattamento con un farmaco con ATC R03 prima del ricovero con un aumento significativo al 60,7% nei 3 mesi successivi alla dimissione. Dei pazienti non precedentemente trattati (47,9%), solo il 36,1% inizia il trattamento farmacologico dopo la dimissione. L'83,2% dei pazienti già in trattamento

prosegue la terapia anche dopo il ricovero e, di questi, al 77,4% viene modificata la terapia. Nel periodo post ricovero si assiste, inoltre, ad un aumento del 5% della percentuale dei pazienti in terapia ventilatoria.

Conclusioni. Questi dati ci permettono da un lato di “fotografare” la situazione della BPCO a livello provinciale e valutarne il carico assistenziale, dall’altro di capire le ripercussioni sul territorio delle scelte terapeutiche iniziate a livello ospedaliero. Il gruppo di lavoro multidisciplinare sta proseguendo e implementando l'analisi grazie all'utilizzo di altri *database*, con indicatori che riguardano i sistemi informativi territoriali e le lettere di dimissione. Ciò ci permetterà di ottenere una migliore valutazione di tipo clinico-epidemiologica al fine di creare percorsi di diagnosi e cura standardizzati.

Ⓜ RISCHIO DI DANNO EPATICO DA AMOXICILLINA VS AMOXICILLINA ASSOCIATA AD ACIDO CLAVULANICO: ANALISI PER SOTTOGRUPPI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO CONDOTTO IN ITALIA

Donati Monia (a), Biagi Chiara (a), Melis Mauro (a), Monaco Luca (a), Grandi Sara (a), Vaccheri Alberto (a), Leone Roberto (b), Conforti Anita (b), Capuano Annalisa (c), Vannacci Alfredo (d), Motola Domenico (a)

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

(b) *Unità Farmacologia, Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*

(c) *Dipartimento Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi, Napoli*

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

Introduzione. Le DILI (*Drug-Induced Liver Injury*) rappresentano una delle reazioni avverse da farmaci (ADR) più gravi e il motivo più frequente di restrizione di indicazioni o ritiro di farmaci dal commercio. I farmaci maggiormente implicati nell'insorgenza di danno epatico sono gli antimicrobici e in molti studi l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (amoxiclav) rappresenta la principale causa di DILI. Rispetto alla combinazione, l'amoxicillina da sola è associata ad una minore incidenza: si stimano valori pari a 1,7 vs 0,3 ogni 10.000 prescrizioni. Scopo dello studio è confrontare il rischio di danno epatico acuto e grave negli esposti ad amoxicillina rispetto a quelli in trattamento con amoxiclav.

Metodi. Studio caso-controllo multicentrico condotto in 9 ospedali italiani da ottobre 2010 a gennaio 2014. I casi erano rappresentati da soggetti adulti con diagnosi di danno epatico acuto; i controlli presentavano quadri clinici acuti non correlati a malattie croniche. Ad ogni caso sono stati appaiati 10 controlli in base ai seguenti criteri: età, sesso, data di ammissione in ospedale e Centro di appartenenza. Sono stati calcolati, mediante analisi multivariata, i valori di *Odds Ratio* aggiustato (OR) con il relativo Intervallo di Confidenza al 95% (IC95%).

Risultati. Complessivamente sono stati reclutati 179 casi di danno epatico acuto grave appaiati a 1.770 controlli. Di questi, 7 casi (4%) e 37 controlli (2%) hanno fatto uso di amoxicillina, mentre 22 casi (12%) e 63 controlli (4%) erano utilizzatori di amoxiclav. In entrambi i gruppi in studio la popolazione dei casi era confrontabile con quella dei controlli, ad eccezione del consumo medio di farmaci (i casi assumevano mediamente più farmaci rispetto ai controlli). I valori di OR prima e dopo aggiustamento per l'amoxicillina da sola e in associazione erano di 1,94 (IC 0,85-4,44) e 1,69 (IC 0,72-3,98), e 3,08 (IC 2,42-7,05) e 3,00 (IC 1,76-5,40), rispettivamente.

Conclusioni. Dallo studio emerge un rischio significativamente maggiore di danno epatico acuto e grave da amoxicillina in combinazione ad acido clavulanico rispetto alla sola amoxicillina. Tenuto conto degli ampi volumi di utilizzo di questi farmaci, la loro

tossicità epatica rappresenta un rischio clinicamente rilevante. La prescrizione spesso inappropriata dell'associazione amoxiclav rende ancora più rilevante il fenomeno, perché espone i pazienti a un potenziale pericolo di vita a fronte di un beneficio clinico dubbio.

SIFIF: SISTEMA DI INFORMAZIONE E FORMAZIONE INDIPENDENTE IN FARMACOVIGILANZA

Dri Pietro (a), Venegoni Mauro (b), Magro Lara (c), Vighi Giuseppe (b), Sangiorgi Elisa (d),
Motola Domenico (d), Velo Giampaolo (e)

(a) *Zadig Editore, Milano*

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

(c) *Centro Farmacovigilanza, Regione Veneto, Verona*

(d) *Centro Farmacovigilanza, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(e) *Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

Introduzione. L'informazione e formazione indipendente in farmacovigilanza ha visto diverse esperienze, passate e attuali. Sulla base di oltre 20 anni di pubblicazione del bollettino indipendente Focus Farmacovigilanza e di 5 anni di attività del sito Internet farmacovigilanza.eu (con la corrispettiva edizione inglese *pharmaco-vigilance.eu*) è maturata l'idea di creare un vero e proprio sistema di informazione e formazione indipendente.

Metodi. Un gruppo di lavoro costituito dai membri del comitato di redazione e scientifico di Focus Farmacovigilanza ha discusso e sviluppato un progetto applicativo mirato a coprire i bisogni informativi e formativi degli operatori sanitari, in primis, ma anche dei cittadini in tema di farmacovigilanza.

Risultati. Il gruppo di lavoro ha prodotto un documento guida. Il sistema ha un modello a matrice nel quale si incrociano le necessità di informazione, di formazione e di servizi degli operatori sanitari e dei cittadini con gli strumenti disponibili o da realizzare. Il sistema sfrutta tutti gli strumenti tecnologici oggi disponibili, perché i dati di uso del sito Internet già attivo mostrano che oltre la metà dei contatti avviene attraverso dispositivi mobili. Il sistema prevede: il sito Internet (*news* dalla letteratura scientifica, casi clinici, revisioni, articoli di commento, rubriche, alert dalle agenzie regolatorie, forum di discussione), il bollettino Focus Farmacovigilanza (*newsletter online*), la pagina Facebook (con ripresa e discussione delle news e dei casi) e l'account Twitter, la piattaforma di formazione a distanza FaViFAD (corsi di farmacovigilanza, tra i quali già pubblicati l'“ABC della farmacovigilanza” e “Farmaci e anziano” e in via di pubblicazione “La segnalazione *online*” e “Farmaci e bambino”), applicazioni per dispositivi mobili (specifiche per l'operatore sanitario, per il cittadino e per i responsabili di farmacovigilanza, con news, segnalazione *online*, servizio di domanda e risposta, *feedback* al segnalatore). Sono stati definiti anche i criteri per valutare l'efficacia del Sistema una volta attivato in tutte le sue parti, tra cui l'andamento nel numero degli utenti del sito (attualmente più di 15.000 al mese), il numero di applicazioni scaricate, il numero di segnalazioni fatte attraverso questi strumenti, i *follower* nei *social network*, il numero di notizie pubblicate nel sito, eventuali cambiamenti nel numero di segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e nella loro qualità in seguito all'attivazione del Sistema.

Conclusioni. In un momento storico in cui è sempre più difficile garantire un'informazione/formazione indipendente, il progetto SIFIF una volta attivato in tutte le sue parti fornirà gli strumenti per aumentare la sensibilità degli operatori sanitari e dei cittadini verso le reazioni avverse da farmaco, aumenterà le loro conoscenze e potrà incrementare il numero di segnalazioni di qualità.

IMPATTO DI UN CORSO ECM DI FORMAZIONE A DISTANZA SULLA SEGNALAZIONE SPONTANEA DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Dri Pietro (a), Magro Lara (b), Leone Roberto (b), Moretti Ugo (b)

(a) *Zadig Editore, Milano*

(b) *Centro Farmacovigilanza, Regione Veneto, Verona*

Introduzione. È nota la difficoltà di trasferire la formazione in tema di farmacovigilanza nella partecipazione attiva al sistema della segnalazione spontanea. L'interesse per l'argomento spesso si scontra con difficoltà oggettive legate alle modalità di segnalazione (tempo necessario, schede difficilmente disponibili, ecc.). Nel 2014 è stato attivato in cinque Regioni il corso di formazione a distanza "ABC della farmacovigilanza". Obiettivo del corso era disseminare informazioni sulla farmacovigilanza, sensibilizzando all'importanza della segnalazione. Obiettivo di questo lavoro è stato di verificare l'eventuale impatto del corso sul sistema della segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci.

Metodi. Il corso di formazione a distanza "ABC della farmacovigilanza", accreditato ECM (provider Zadig) e sostenuto da cinque Regioni (Veneto, capofila del progetto, Emilia-Romagna, Val d'Aosta, Lazio, Campania e Sicilia) prevedeva l'accesso gratuito dal giugno 2014 al giugno 2015 per gli operatori sanitari delle Regioni aderenti. Gli iscritti al corso sono stati incrociati con i dati dei segnalatori presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF (confronto per nome e cognome e regione), per identificare quanti e quali operatori avessero fatto segnalazioni prima o dopo la partecipazione al corso.

Risultati. Hanno partecipato al corso 6.732 operatori sanitari, 4.473 dei quali l'hanno superato. La figura professionale più rappresentata sono gli infermieri (3.168), seguiti dai medici (1.264) e dai farmacisti (1.086). Hanno comunque partecipato tutti gli operatori sanitari, incluse figure professionali abitualmente non coinvolte nel sistema della segnalazione spontanea (per esempio 322 tecnici sanitari di laboratorio e 257 ostetriche). 514 operatori (7,6%), tra coloro che hanno partecipato al corso, sono presenti come segnalatori nella RNF. Oltre la metà di questi sono medici (56%) seguiti dai farmacisti (17%) e dagli infermieri (12%). 37 operatori hanno fatto una segnalazione nel 2015 senza averne mai fatte in precedenza. Di questi il 62% erano medici. La percentuale di operatori che ha iniziato a segnalare dopo il corso è bassa (37/6.732-0,5%). Se da una parte gli obiettivi formativi sono stati raggiunti in termini di acquisizione delle conoscenze (valori di soddisfazione superiori al 97% per quanto riguarda la rilevanza del corso, la sua qualità ed efficacia), più difficile è trasferire le conoscenze acquisite nella partecipazione attiva alla segnalazione. Per questo motivo è stato disegnato un nuovo corso FAD in via di realizzazione centrato esclusivamente sulla segnalazione e in particolare sulla segnalazione *online*.

GESTIONE DELLA MRGE: DAL TRATTAMENTO ALLA PROPOSTA DI SOSPENSIONE TERAPIA CON PPI

Ferretti Alessandra (a), Signoretta Vincenzo (b), Ragni Pietro (c), Miselli Mauro (j), Gandolfi Alberto (d), Bianconi Lina (d), Viaroli Mario (d), Montanari Paolo (e), Sacchero Roberto (f), Sereni Giuliana (g), Fornaciari Giovanni (h), Fabbian Fabio (f), Sassatelli Romano (g), Busani Corrado (i), Riccò Daniela (d)

(a) *Unità Farmacoepidemiologia, Dipartimento Interaziendale Assistenza Farmaceutica, Azienda USL Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(b) *Dipartimento Interaziendale Assistenza Farmaceutica, Azienda USL Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(c) *Direzione Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(d) *Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(e) *Unità Internistica Ospedale di Montecchio, Azienda USL, Reggio Emilia*

(f) *Endoscopia Digestiva, Azienda USL, Reggio Emilia*

(g) *Unità Operativa di Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(h) *Unità Operativa di Medicina 3, Azienda Ospedaliera IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(i) *Dipartimento Interaziendale Assistenza Farmaceutica, Azienda USL Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(j) *Consulente Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

Introduzione. L'efficacia e la tollerabilità degli Inibitori di Pompa Protonica (PPI) hanno contribuito al larghissimo impiego di questi farmaci. Attualmente viene posta attenzione ai rischi connessi con l'uso continuativo, che potrebbero essere molto rilevanti. I Medici di Medicina Generale (MMG) della nostra Azienda hanno condiviso con il Dipartimento Farmaceutico le loro perplessità sull'elevata prescrizione di PPI, e hanno suggerito di adottare iniziative per l'appropriatezza prescrittiva, specie a lungo termine.

Metodi. Le Direzioni Sanitarie dell'Azienda USL di Reggio Emilia e Azienda Ospedaliera-IRCCS ASMN hanno costituito un gruppo interaziendale multidisciplinare composto da: MMG, Endoscopisti, Gastroenterologi, *Clinical Risk Manager*, Farmacisti. Il gruppo ha esaminato la letteratura riguardante l'approccio diagnostico-terapeutico alla Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE), l'uso dei PPI (posologia e durata della terapia) e la loro eventuale sospensione, individuando come principale riferimento il documento *Guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*, a cura di Katz, Gerson e Vela. È stata condotta inoltre una ricerca di letteratura sulle modalità di sospensione della terapia cronica della MRGE, integrata dalla discussione e dalla sintesi sulle esperienze dei componenti il Gruppo.

Risultati. Il Gruppo ha redatto il documento "Gestione della MRGE", suddiviso in 8 sezioni, ciascuna esposta sinteticamente: Diagnosi, Trattamento, Sintomi extraesofagei, MRGE refrattaria alla terapia con PPI, Opzioni chirurgiche, Complicanze, Rischi della terapia con PPI, Proposta operativa di sospensione della terapia con PPI. Quest'ultima

prevedeva diversi scenari clinici. In particolare per i pazienti in trattamento da lungo tempo e con remissione clinica, è stata proposta la terapia con PPI per due settimane a dosaggio dimezzato seguita dalla sospensione, mentre nei pazienti con recidive infrequenti è stata proposta la terapia *on demand* o intermittente. Il documento è stato illustrato durante incontri di nucleo con i MMG. Gli stessi hanno condiviso l'orientamento a intraprendere iniziative di disassuefazione dai PPI nei casi indicati e hanno posto l'attenzione su criticità quali: identificazione del momento e della tecnica con cui proporre al singolo paziente la sospensione graduale dei PPI; la prescrizione di PPI in dimissione ospedaliera senza evidente indicazione; la diagnosi di MRGE posta in ambito otorino o pneumologico.

Conclusioni. Il progetto è stato ben accolto dai MMG, non tanto per le modalità proposte di sospensione graduale della terapia, quanto per la condivisione sinergica con Direzioni aziendali e specialisti che l'uso continuativo di farmaci in assenza di indicazioni (in questo caso i PPI) o addirittura per motivi voluttuari si configura di fatto come una dipendenza, sulla quale intervenire è possibile e doveroso.

P TARGET-VIG: STUDIO OSSERVAZIONALE SU ADRS DI 10 FARMACI ONCOLOGICI TARGETED THERAPY

Fornasier Giulia, Francescon Sara, Aliberti Maria, Ferrarin Emanuela, Baldo Paolo
Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano, Pordenone

Introduzione. Target-Vig è uno studio osservazionale finanziato da AIFA in convenzione con la Regione Friuli-Venezia Giulia (Progetti di Farmacovigilanza attiva di cui all'art.1, comma 819 della Legge 27/12/2006, n. 296 - finanziaria 2007) per confrontare l'incidenza delle reazioni avverse riportate negli RCPs o eventuali eventi avversi non noti di 10 farmaci oncologici *targeted therapy* (bevacizumab, cetuximab, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenalidomide, sorafenib, sunitinib). Gli obiettivi dello studio, oltre all'osservazione degli effetti collaterali, erano di sensibilizzare sia i pazienti sia gli operatori sanitari alla segnalazione spontanea degli effetti collaterali per arginare il fenomeno dell'*underreporting* e aumentare l'aderenza del paziente alla terapia.

Metodi. Sono stati inclusi pazienti adulti (>18 anni), in trattamento al CRO di Aviano con uno dei 10 farmaci dello studio. Dopo l'arruolamento, i pazienti sono stati osservati per 2 anni attraverso interviste periodiche per valutare lo stato di salute, l'andamento della terapia e l'eventuale comparsa di nuovi effetti collaterali. È stata quindi fatta un'analisi statistico-epidemiologica con i dati raccolti per valutare se vi era discordanza tra l'incidenza delle reazioni avverse rispetto agli RCPs o se vi erano eventi avversi non noti. Per erlotinib, gefitinib, lapatinib il numero di pazienti era insufficiente per una analisi statistica.

Risultati. I pazienti arruolati nello studio sono stati 154; 6 hanno cambiato farmaco durante lo studio e sono passati a un altro farmaco dello studio e 3 hanno cambiato due volte farmaco, sempre compreso tra quelli in studio. Quindi in totale i pazienti ITT dello studio sono stati 166. I dati raccolti hanno evidenziato eventi avversi non noti e una differenza nell'incidenza delle ADRs descritte negli RCPs. In particolare, è stato rilevato aumento dell'incidenza per: eritema (5 [33,3%]) con everolimus; lacrimazione (5 [41,7%]), edema alle palpebre (8 [66,7%]) con imatinib; neutropenia (8 [40%]), desquamazione (7 [35%]) con sorafenib; ipotiroidismo (26 [96,3%]), aumento creatinina (12 [44,4%]) con sunitinib; cefalea (14 [28,6%]) con bevacizumab; mucosite (7 [58,3%]) con cetuximab. Eventi avversi non ancora noti identificati: iperglicemia (7 [50%]; 5 [25%]) con lenalidomide e sorafenib rispettivamente; ipomagnesemia (6 [12,2%]) con bevacizumab; neutropenia (3 [25%]) con cetuximab. Si è anche osservato un aumento (circa 15%) delle segnalazioni spontanee dal 2014 al 2015 (64 vs 76 segnalazioni nei primi 6 mesi).

Conclusioni. Sono state identificate ADRs non note o una variazione nell'incidenza; questi dati potranno essere valutati dagli Enti regolatori (AIFA) ai fini della *signal detection* in Farmacovigilanza. Questo conferisce un alto valore ai programmi di farmacovigilanza pro-attiva.

METOCLOPRAMIDE: GRAVE E MISCONOSCIUTA REAZIONE EXTRAPIRAMIDALE

Gallo Mariapina (a), Quadri Vera (b), Eleftheriou Georgios (a), Bacis Giuseppe (a)
(a) *USSD Tossicologia, Centro Antiveleeni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
(b) *Pediatria 1, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

La metoclopramide, una cloro-benzamide, è utilizzata per le sue proprietà procinetiche e antiemetiche. L'attività procinetica è legata alla stimolazione del rilascio di acetilcolina dal plesso mioenterico mentre l'attività antiemetica è correlata, principalmente, all'antagonismo sui recettori D2 della dopamina a livello della chemoreceptor trigger zone. Possiede, inoltre, proprietà antagoniste dei recettori della serotonina. La terapia con metoclopramide è associata all'insorgenza di reazioni avverse neurologiche di diversa gravità, come sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva. Descriviamo il caso di una paziente in terapia con metoclopramide che ha sviluppato una grave reazione extrapiramidale potenzialmente letale.

Case report. Ragazza di 14 anni trasferita presso il nostro ospedale per una valutazione neuropsichiatrica nell'ipotesi di crisi comiziale parziale. La pz era stata condotta in altro ospedale dopo insorgenza di deviazione della rima buccale. All'anamnesi patologica remota esostosi occipitale con episodi di parestesie nucali. Per un episodio di gastroenterite acuta era stato prescritto metoclopramide 10 mg cpr *bid*. In totale la pz aveva assunto 30 mg a partire dal giorno precedente; ultima assunzione circa 8 ore prima della nostra osservazione. Dopo circa 4 ore dall'ultima dose la pz ha manifestato retrazione della rima buccale e sensazione di macroglossia. All'arrivo presso il nostro PS la pz riferiva dolore all'articolazione temporo-mandibolare, i parametri vitali all'ingresso erano: PA 120/70 mmHg; FC 102 bpm, Sat O2 98% in aria ambiente. All'esame obiettivo presentava protrusione involontaria della lingua, contrazione e iperestensione dei muscoli nucali, tronco e arti inferiori, disartria. La pz si è aggravata progressivamente e repentinamente con comparsa di sensazione soggettiva di soffocamento, grave e improvvisa retrazione della lingua, con cornage e tirage. Alla pz è stato somministrato diazepam 5 mg ev con risoluzione completa e rapida della sintomatologia. Dimessa 24 ore dopo l'ultima assunzione senza ulteriore ricomparsa di sintomi.

Conclusioni. Il rischio di reazioni extrapiramidali associate alla metoclopramide aumenta con l'uso di dosi elevate; particolarmente a rischio sono i bambini e gli anziani con un'incidenza riportata in tali popolazioni fino al 25%. Le reazioni extrapiramidali si manifestano solitamente nelle fasi iniziali del trattamento, entro le 24-72 ore dall'esposizione al farmaco. A causa dei noti e potenzialmente gravi effetti avversi associati all'uso della metoclopramide è stata richiesta una revisione del rischio/beneficio da parte dell'EMA al termine della quale sono state definite nuove indicazioni d'uso e durata di impiego. In particolare, nella popolazione pediatrica la metoclopramide è indicata come terapia di seconda linea. La diagnosi di reazione extrapiramidale da metoclopramide può risultare complessa; la presentazione clinica può essere confusa con quadri di encefalite, convulsioni, tetano, ipocalcemia. Il caso riportato sottolinea l'importanza di una tempestiva

diagnosi di reazione extrapiramidale da metoclopramide al fine di intervenire nel più breve tempo possibile con la somministrazione di benzodiazepine riducendo, in tal modo, il rischio di complicanze potenzialmente letali.

P ALLATTAMENTO AL SENO E TERAPIA FARMACOLOGICA CON INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA

Gallo Mariapina, Faraoni Lorella, Eleftheriou Georgios, Carrara Milena, Lorenzi Federica, Sangiovanni Anna, Bacis Giuseppe
USSD Tossicologia, Centro Antiveneni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. L'allattamento al seno comporta innumerevoli benefici, a breve e a lungo termine, sia per la madre che per il lattante. L'uso di farmaci rappresenta uno dei principali motivi di interruzione dell'allattamento. Infatti, nonostante siano pochi i farmaci realmente controindicati in allattamento, per la paura di "nuocere" al lattante si assiste a due situazioni estreme e irrazionali: la negazione della cura alla madre oppure l'interruzione dell'allattamento. La terapia farmacologica di alcune patologie croniche in allattamento, come la sindrome depressiva, risulta ancora più complessa. La depressione *post-partum* colpisce, con diversi livelli di gravità, dall'8 al 12% delle neomamme, esordisce generalmente tra la 6^a e la 12^a settimana dopo il parto. Una recente revisione ha riportato che sertralina e paroxetina sono gli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) di scelta nelle donne in allattamento che necessitano di una terapia farmacologica. Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'incidenza della terapia con SSRI in donne in allattamento.

Metodi. Sono state analizzate le consulenze relative all'uso di SSRI in allattamento effettuate presso il Centro Antiveneni di Bergamo (CAV) nell'anno 2014. Nella cartella clinica vengono registrati: dati del chiamante, dati della paziente, tipo di allattamento (esclusivo/misto), età del lattante, farmaco/i prescritto/i, posologia, durata della terapia, motivo della prescrizione, risposta fornita.

Risultati. Nell'anno 2014 sono pervenute al CAV in totale 15.795 consulenze per informazioni su farmaci e allattamento; di queste 406 (2,6%) riguardavano l'utilizzo di SSRI in allattamento. In 57 casi la consulenza è avvenuta prima della nascita. Nel 56% dei casi la consulenza è stata richiesta dalla paziente o un suo familiare; nel 13% dei casi dallo psichiatra, nel 19% dal pediatra, nel restante 12% da altre figure sanitarie e non. L'età media delle pazienti era di 34,7 anni. Nel 65% dei casi l'età dei lattanti era compresa tra 0-3 mesi, nel 12% tra 4-6 mesi, nel 2% tra 7-9 mesi, nel 3,1% tra 10-12 mesi. L'allattamento era esclusivo nel 76% dei casi. I farmaci per cui è stata richiesta una consulenza sono stati: paroxetina (37,7%), sertralina (34%), citalopram/escitalopram (21,9%), fluoxetina (4%), fluvoxamina (2,4%). Il rischio stimato è stato: non aumentato/improbabile nel 90% dei casi, possibile nel 7,6%, aumentato nello 0,4%, non valutabile nel 1,7%, non noto nello 0,24%.

Conclusioni. Paroxetina e sertralina sono stati gli SSRI con una maggior frequenza di richieste. Tali farmaci presentano un buon profilo di sicurezza in allattamento. Nel 90% dei casi il rischio è risultato non aumentato/improbabile. Solo in una minor percentuale il rischio è stato stimato possibile o aumentato in base a condizioni cliniche, politerapia o dosaggi potenzialmente a rischio. In tali casi sarebbe auspicabile un approccio condiviso tra medico curante e tossicologo per valutare la terapia farmacologica compatibile con l'allattamento.

ANALISI DELLA SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI EFFETTUATA DALLA UO FARMACEUTICA DELLA USL4 PRATO - ANNO 2014

Galloni Cristina (a), Burla Maria Chiara (a), Mazzoni Susanna (a), Mercaldo Ilaria (a), Sgromo Caterina (a), Anichini Alberto (b), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Landi Elisa (b), Lorusso Francesco (b), Marigliano Anna Lucia (b), Pittoru Mario (b), Puliti Maristella (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Zingarini Isabella (b)

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

(b) *Unità Operativa Complessa Farmaceutica e Politiche del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale 4, Prato*

Introduzione. Il 02/07/2012 è diventata operativa la direttiva europea 2010/84/UE in materia di Farmacovigilanza (FV). Secondo stime della Commissione Europea il 5% degli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (ADRs) e il 5% dei pazienti già ricoverati presenta una ADR. Inoltre, le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Pertanto, si è reso necessario intervenire sulle normative in vigore fondamentalmente, con cambiamenti che tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza. L'obiettivo di questo lavoro è stato analizzare le segnalazioni di ADRs pervenute nell'anno 2014 presso la USL4 Prato.

Metodi. Il sistema di segnalazione spontanea, prevede l'inserimento delle schede di ADRs all'interno della Banca Dati Ministeriale. Prima dell'inserimento il farmacista responsabile della Farmacovigilanza deve verificare la completezza delle schede di segnalazione ricevute dai vari reparti contattando, quando necessario, il segnalatore. Da ogni scheda sono stati raccolti: codice d'inserimento, data della sospetta ADRs, gravità, sesso ed età paziente, esito, specialità medicinale coinvolta, segnalatore ed eventuale *follow-up*.

Risultati. Nella Provincia di Prato è presente la sola ASL4 con relativo presidio ospedaliero. Le segnalazioni spontanee di sospetta ADR pervenute e inserite nel *database* ministeriale sono 235. Il tasso di segnalazione risulta di 94 segnalazioni/100.000 abitanti superando ampiamente il *gold standard* OMS (30/100.000). Le reazioni considerate gravi rappresentano il 23% sul totale, dato abbastanza vicino a quello stabilito dalle Linee Guida. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata nella fascia di età over 65 (43%) e appartiene al sesso femminile (59%). Le segnalazioni sono pervenute per il 3% dai MMG, per l'88% dai medici ospedalieri e, per il 6% dai farmacisti sensibili al problema della FV.

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

ANALISI DELLA SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI EFFETTUATA DALLA UO FARMACEUTICA DELLA USL4 PRATO - PRIMO SEMESTRE 2015

Galloni Cristina (a), Burla Maria Chiara (a), Mazzoni Susanna (a), Mercaldo Ilaria (a), Sgromo Caterina (a), Anichini Alberto (b), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Landi Elisa (b), Lorusso Francesco (b), Marigliano Anna Lucia (b), Pittoru Mario (b), Puliti Maristella (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Zingarini Isabella (b)

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

(b) *Unità Operativa Complessa Farmaceutica e Politiche del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale 4, Prato*

Introduzione. Il 02/07/2012 è diventata operativa la direttiva europea 2010/84/UE in materia di Farmacovigilanza (FV). Secondo stime della Commissione Europea il 5% degli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (ADRs) e il 5% dei pazienti già ricoverati presenta una ADR. Inoltre, le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Pertanto, si è reso necessario intervenire sulle normative in vigore fondamentalmente, con cambiamenti che tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza. L'obiettivo di questo lavoro è stato analizzare le segnalazioni di ADRs pervenute nel primo semestre 2015 presso la USL4 Prato.

Metodi. Il sistema di segnalazione spontanea, prevede l'inserimento delle schede di ADRs all'interno della Banca Dati Ministeriale. Prima dell'inserimento il farmacista responsabile della Farmacovigilanza deve verificare la completezza delle schede di segnalazione ricevute dai vari reparti contattando, quando necessario, il segnalatore. Da ogni scheda sono stati raccolti: codice d'inserimento, data della sospetta ADRs, gravità, sesso ed età paziente, esito, specialità medicinale coinvolta, segnalatore ed eventuale *follow-up*.

Risultati. Le segnalazioni spontanee di sospetta ADR pervenute e inserite nel *database* ministeriale nel periodo in esame sono 111. Il tasso di segnalazione risulta di 44 segnalazioni/100.000 abitanti superando ampiamente il *gold standard* OMS (15/100.000 nei 6 mesi). Le reazioni considerate gravi rappresentano il 21% sul totale, dato abbastanza vicino a quello stabilito dalle Linee Guida. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata nella fascia di età over 65 (57%) e appartiene al sesso femminile (55%). Le segnalazioni sono pervenute per il 3% dai MMG, per il 92% dai medici ospedalieri e, per il 2% dai farmacisti sensibili al problema della FV.

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

ANALISI DELLA SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI SUGLI ANTINEOPLASTICI (ATC L01) EFFETTUATA DALLA UO FARMACEUTICA DELLA USL4 PRATO

Galloni Cristina (a), Burla Maria Chiara (a), Mazzoni Susanna (a), Mercaldo Ilaria (a), Sgromo Caterina (a), Anichini Alberto (b), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Landi Elisa (b), Lorusso Francesco (b), Marigliano Anna Lucia (b), Pittoru Mario (b), Puliti Maristella (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Zingarini Isabella (b)

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

(b) *Unità Operativa Complessa Farmaceutica e Politiche del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale 4, Prato*

Introduzione. Il 02/07/2012 è diventata operativa la direttiva europea 2010/84/UE in materia di Farmacovigilanza. Secondo stime della Commissione Europea risulta che il 5% degli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (ADRs) e che il 5% dei pazienti già ricoverati presenta una ADR. Inoltre, le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Pertanto, si è reso necessario intervenire sulle normative in vigore al fine di promuovere e proteggere la salute pubblica riducendo il numero e la gravità delle ADRs e migliorando l'uso dei medicinali attraverso diversi tipi di intervento. Questo approccio risulta particolarmente delicato nel campo oncologico, dove la tossicità dei farmaci antineoplastici rende a volte difficoltosa la gestione delle ADRs da parte dell'oncologo.

Metodi. Il farmacista responsabile della Farmacovigilanza ha verificato la completezza delle schede di segnalazione ricevute dai vari reparti contattando, quando necessario, il segnalatore. Le schede sono state successivamente inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Sono stati poi estrapolati i dati delle ADRs da farmaci antineoplastici (ATC L01) relativamente al periodo gennaio-agosto 2015.

Risultati. Nell'arco degli 8 mesi considerati sono state rilevate 18 ADRs (sulle 185 totali). Le reazioni non gravi rappresentano il 94% del totale. Si sono risolti con miglioramento il 67% dei casi. La maggior percentuale dei pazienti apparteneva al genere maschile (67%) ed era distribuito nella fascia di età over 70 anni (33%). Le reazioni più comuni sono state quelle a carico del sistema emolinfopoietico (39%) e di cute e sottocute (22%). Le classi di ATC livello 4 più segnalate sono state quelle degli inibitori delle Tirokinasi (TKI) (44%) e degli anticorpi monoclonali (28%).

Conclusioni. I dati ottenuti mettono in evidenza come i farmaci maggiormente coinvolti nelle segnalazioni rientrino principalmente nel monitoraggio AIFA, e che quindi sia necessario un attento monitoraggio al fine di definire meglio il rapporto rischio beneficio dei farmaci oncologici.

DATABASE PER LA GESTIONE PAZIENTI CON MALATTIE RARE PRESSO LA USL4 PRATO: PANORAMICA AD APRILE 2015

Galloni Cristina (a), Burla Maria Chiara (a), Mazzoni Susanna (a), Mercaldo Ilaria (a), Sgromo Caterina (a), Anichini Alberto (b), Arzilli Paola (b), Bonuccelli Marina (b), Cappellini Valentina (b), Ceccarelli Cristina (b), Landi Elisa (b), Lorusso Francesco (b), Marigliano Anna Lucia (b), Pittoru Mario (b), Puliti Maristella (b), Rimoli Francesco Antonio (b), Toccafondi Sara (b), Viligiardi Lia (b), Zingarini Isabella (b)

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

(b) *UOC Farmaceutica e Politiche del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale 4, Prato*

Introduzione. Le Malattie Rare (MR), per definizione, si presentano con una frequenza inferiore a 5/10.000 abitanti. In Italia queste malattie colpiscono circa 2 milioni di persone e la principale normativa di riferimento è il DM 279/2001 che istituisce la rete delle MR ed il registro relativo. A livello regionale la Toscana si è dotata di un registro proprio e ha emanato alcune delibere per favorire l'accesso alla diagnosi e alla cura. Vista la complessità nella gestione delle MR, abbiamo creato un archivio aziendale per effettuare velocemente sia analisi sulle diverse patologie che sul consumo di farmaci.

Metodi. I dati sono stati ottenuti analizzando tutti i piani terapeutici pervenuti presso lo sportello di Distribuzione Diretta dell'Unità Operativa Complessa Farmaceutica della USL4 Prato. Il farmacista verifica che ogni piano terapeutico riporti correttamente l'anagrafica del paziente, l'esenzione per patologia ed il Centro prescrittore. L'archiviazione è avvenuta sia in formato digitale, tramite apposito *database* Excel, sia sotto forma di archivio cartaceo in modo da agevolare l'estrapolazione dati e individuare la terapia da erogare in Distribuzione Diretta. È stata inoltre valutata la registrazione dell'esenzione all'interno del programma di anagrafica aziendale HOMBREZ.

Risultati. Ad aprile 2015 i pazienti inseriti in archivio risultano 118. La distribuzione maggiore si riscontra tra le pazienti di sesso femminile (55%) rispetto al sesso maschile (45%). La maggioranza delle MR certificate sono raggruppabili in 4 categorie: malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (30%); malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (22%), malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (19%) e malattie del sangue e degli organi ematopoietici (10%). In particolare, i gruppi di malattie più rappresentative sono RM0120-Sclerosi Sistemica (23%), RF0100-SLA (14%), RCG040-Disturbi del Metabolismo e Trasporto AA (7%) e RDG010-Talassemie (7%).

Conclusioni. Il monitoraggio dell'appropriatezza delle terapie delle MR è essenziale per instaurare una collaborazione attiva coi Medici Specialisti e garantire al paziente il miglior trattamento possibile. Esistono comunque delle criticità. Infatti dalla compilazione del *database* è emerso che circa il 18% delle esenzioni riportate nei Piani Terapeutici non risulta inserito nell'anagrafica aziendale. Questo può rendere più complessa l'individuazione dei pazienti affetti da tali patologie e, di conseguenza, il monitoraggio delle terapie in atto ai fini di stima di prevalenza e costi correlati.

STUDIO DI FARMACOVIGILANZA IN PAZIENTI ANZIANI IN POLITERAPIA: ESPERIENZA DELL'ASP DI CATANZARO

Gareri Pietro (a), Rocca Maurizio (a), Castagna Alberto (a), Staglianò Mario (a), Costa Vitaliano (a), Bruni Amalia Cecilia (a), De Sarro Giovambattista (b)

(a) Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro

(b) Cattedra Farmacologia, Facoltà Medicina e Chirurgia, Centro Farmacovigilanza, Università degli Studi, Catanzaro

Introduzione. Gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani, per tre diversi aspetti: l'uso di farmaci inappropriati, le reazioni avverse e le interazioni tra farmaci. Un ruolo fondamentale è anche svolto dalle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche età correlate. Tra i farmaci che più facilmente risultano inappropriati nell'anziano molti sono i farmaci che agiscono sul SNC, benzodiazepine, soprattutto se a lunga emivita plasmatica, antidepressivi triciclici, antipsicotici. Le reazioni avverse derivano dalle modificazioni farmacologiche età-correlate o da un'intrinseca reattività del paziente anziano, specialmente se in politerapia. Per evitare le prescrizioni inappropriate a parte i criteri di Beers, vengono utilizzati i criteri STOPP e START. Scopo: valutare in due *settings* specifici (strutture residenziali per anziani o il domicilio) le prescrizioni potenzialmente inappropriate, la presenza di reazioni avverse a farmaci legate a prescrizioni inappropriate attraverso Micromedex (aims 1 e 2), e l'impatto sulle prescrizioni inappropriate e sulle reazioni avverse, dell'applicazione dei criteri STOPP e START (aim 3).

Metodi. Pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati in strutture residenziali - (Braccio A); Pazienti ultrasessantacinquenni domiciliari - (Braccio B). L'aspetto fondamentale è la creazione di una cartella informatizzata che consenta di racchiudere una serie di informazioni sulla tipologia utente, le patologie associate e la terapia farmacologica, parametri antropometrici e di laboratorio, MMSE, GDS, ADL, criteri di fragilità secondo Fried, algoritmo di Naranjo. Le analisi statistiche verranno eseguite usando Windows SPSS 18. Fasi di attuazione. La prima parte dello studio, corrispondente agli Aims 1 e 2 durerà almeno sei mesi. I dati dovranno essere trasferiti ad un unico Centro di raccolta, identificato nel Distretto di Catanzaro Lido. La seconda fase, corrispondente all'Aim 3, dovrà durare almeno un anno.

Risultati. I risultati attesi sono coerenti con l'obiettivo di evitare le ospedalizzazioni inutili legate al danno iatrogeno, riducendo la spesa sanitaria in termini di costi diretti ed indiretti. Un altro risultato è legato al possibile miglioramento della qualità di vita del paziente anziano.

Conclusioni. Considerando i punti di partenza del progetto, il progetto di Farmacovigilanza per le persone anziane portato avanti nella nostra regione potrebbe essere un modello da seguire nell'intero territorio nazionale, attraverso il possibile coinvolgimento di alcune delle principali società di Geriatria, quali l'AIP, l'AGE e la SIGG. Lo studio, sviluppato in un periodo di 18 mesi, potrebbe essere esteso anche negli anni a venire e costruire un percorso virtuoso volto alla prevenzione del danno iatrogeno nella persona anziana.

P VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI IN REGIONE PIEMONTE

Geninatti Elisabetta (a), Marrazzo Eleonora (a), Dematteis Daniela (b)

(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO2, Torino*

(b) *Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica, Assessorato Sanità Regione Piemonte, Torino*

Introduzione. La fibrillazione atriale è il più comune disturbo del ritmo cardiaco e la terapia di riferimento per prevenirla le complicazioni è il trattamento con antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo). Tra il 2008 e il 2012 alla terapia standard si sono affiancati i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): dabigatran, inibitore diretto della trombina; rivaroxaban e apixaban, inibitori diretti del fattore Xa. La sicurezza d'uso dei NAO ed i loro rischi emorragici non sono ancora del tutto definiti e sono fonte di controversie. Dal Rapporto Osmed 2014 risulta che il maggiore numero di interruzioni della terapia con i NAO è dovuta agli eventi avversi.

Materiali. Sono stati estratti i dati relativi alle segnalazioni di sospette ADR da NAO registrate dalle ASR della Regione Piemonte nel *database* della RNF al 31 agosto 2015. Inoltre, per un inquadramento farmacoepidemiologico, sono stati usati i dati regionali di consumo e spesa dei NAO (fonti: IMS, Regione Piemonte).

Risultati. Nel 2014 sono state rimborsate dal SSR 63.184 confezioni di NAO per un importo di € 4.028.901,15. Le ADR da NAO registrate in Regione Piemonte sono 220: 159 da dabigatran, 38 da rivaroxaban e 23 da apixaban. Il 30% delle ADR sono gravi (3,2% decessi). I dati del Progetto MEREAFaPS indicano che dabigatran è responsabile di 36 ADR che hanno causato l'accesso del paziente al Pronto soccorso ospedaliero ed è correlato a 6 casi di decesso; le reazioni gravi più frequenti sono: dolore addominale superiore, dispepsia, emorragia rettale, ematuria ed epistassi. Con rivaroxaban è stato segnalato 1 caso di decesso per emorragia cerebrale e le ADR più frequenti sono: epistassi, ematuria, melena, dolore addominale ed ematoma. Infine, le ADR più frequenti da apixaban sono: prurito, anemia, diarrea ed emorragia rettale.

Conclusioni. I dati relativi alle segnalazioni inserite nella RNF in Regione Piemonte descrivono un profilo di sicurezza dei NAO in linea con i dati pubblicati in letteratura. Il dabigatran evidenzia una maggior frequenza di ADR, anche gravi, a livello gastrico, ma tutti e tre i farmaci sono legati a frequenti casi di emorragie. I NAO, pur rappresentando un'importante opportunità terapeutica, hanno un profilo di sicurezza non ancora ben definito e controverso, per questo è fondamentale un attento monitoraggio del loro uso e la scrupolosa segnalazione di qualsiasi sospetta ADR, poiché la segnalazione spontanea è, ancora di più oggi, una delle più importanti fonti di informazioni di farmacovigilanza.

REAZIONI AVVERSE DA FARMACI ONCOLOGICI IN REGIONE PIEMONTE

Geninatti Elisabetta (a), Racca Patrizia (b), Gerbino Alex Luca (b), Dematteis Daniela (c), Marrazzo Eleonora (a)

(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO2, Torino*

(b) *Gruppo Colon Retto, Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, Torino*

(c) *Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e protesica, Assessorato Sanità Regione Piemonte, Torino*

Introduzione. I farmaci oncologici comprendono numerose molecole, molto diverse tra loro, talvolta con un profilo di tossicità elevato e parecchi elementi di criticità, legati non solo al farmaco. Negli ultimi anni, la continua immissione in commercio di farmaci oncologici con procedure accelerate, ha fatto sì che il loro profilo di sicurezza complessivo, quando entrano nella pratica clinica, non sia ancora ben definito. In questa situazione, la segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse (ADR) riveste un ruolo fondamentale nella definizione del profilo di sicurezza/tossicità di questi farmaci. Obiettivo del presente lavoro è la descrizione delle reazioni avverse dei farmaci oncologici oggetto delle segnalazioni di farmacovigilanza registrate in Regione Piemonte.

Materiali. Sono stati estratti i dati relativi alle segnalazioni di sospette ADR ai farmaci oncologici (codice ATC L), registrate dalle ASR della Regione Piemonte nel *database* della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), da quando è stato attivato al 31 luglio 2015.

Risultati. Le segnalazioni di ADR relative a farmaci oncologici, in Regione Piemonte, sono 2.922 (il 18% circa del totale), tra queste 118 decessi (4%), 649 reazioni gravi (22%). Il maggior numero di segnalazioni (513) è relativa agli inibitori della proteina chinasi, in particolare sorafenib (94). Le ADR più frequenti sono: il versamento pleurico da dasatinib e la diarrea da sorafenib. Il maggior numero di decessi e di reazioni gravi sono correlate al sunitinib. Anche i derivati del platino sono causa di parecchie segnalazioni (333), il 76% delle quali è riferito ad oxaliplatino. Tra gli anticorpi monoclonali, causa di 325 segnalazioni, il maggior numero di decessi e ADR gravi è segnalato per bevacizumab.

Conclusioni. I dati di segnalazione relativi ai farmaci oncologici, moltissimi dei quali sottoposti a monitoraggio addizionale e prescrivibili su Registro AIFA web-based, permettono di individuare le aree di maggiore criticità ed i farmaci maggiormente correlati a reazioni avverse gravi, a volte addirittura fatali. Poiché la segnalazione spontanea rimane, soprattutto per i farmaci di nuova immissione in commercio, uno degli strumenti più efficaci per identificare le ADR e definire il profilo di sicurezza/tossicità dei farmaci, è fondamentale un rapporto di collaborazione con i clinici, per sensibilizzarli sull'importanza della farmacovigilanza. Per questo motivo, dal mese di aprile 2015 è iniziata la pubblicazione di un Notiziario di farmacovigilanza - Speciale Oncologia, nata dalla collaborazione tra il Servizio di farmacovigilanza dell'ASL TO2 ed il Gruppo Colon Retto della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

P TRIPTANI NEL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA: UNA VALUTAZIONE DEL POTENZIALE RISCHIO CLINICO DEI TRATTAMENTI PRESSO L'AZIENDA USL DI BOLOGNA

Gesa Walter (a), Magnani Mirna (b), Manzoli Marco (b), Pagano Paola (b)
(a) *Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Bologna*
(b) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

Introduzione. Obiettivo del lavoro è quello di mettere maggiormente a fuoco il potenziale rischio clinico, derivante dall'utilizzo dei Triptani, attraverso l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche. I Triptani sono farmaci agonisti selettivi dei recettori serotoninergici, utilizzati in terapia come antiemicranici e, per l'effetto vasocostrittore, possono provocare reazioni avverse a livello cardiovascolare e renale. Il numero di assistiti trattati negli anni è in crescita. Ciò ha indotto la presente indagine, con lo scopo di analizzare i dati di prescrizione, valutare i pazienti potenzialmente a rischio e individuare gli eventuali ricoveri potenzialmente riconducibili all'impiego.

Metodi. Sono state utilizzate le Banche Dati (BD) presenti presso il Dipartimento Farmaceutico. I dati raccolti sono stati estratti dalla BD Assistenza Farmaceutica Territoriale (AFT) e dalla BD Scheda Dimissione Ospedaliera (SDO). I periodi presi in esame riguardano le prescrizioni di Triptani rilasciate ad ogni assistito rilevate tramite il Codice Fiscale (CF) negli anni 2012 e 2013 (AFT) e i ricoveri rilevati nello stesso periodo (SDO). Sono state indagate le categorie di pazienti che presentano elevato consumo ed età per cui esistono scarsi dati relativi alla sicurezza.

Risultati. Dagli oltre diecimila CF sono stati evidenziati 965 pazienti con età superiore a 65 anni (Gruppo A) e 34 pazienti con prescrizione/anno maggiore di 100 confezioni (Gruppo B). Per i pazienti dei due gruppi è stato individuato il numero di ricoveri per patologie cardiovascolari e renali. L'indagine attraverso i CF dei due gruppi, analizzati nella BD SDO, ha permesso di individuare gli eventuali ricoveri durante o seguenti l'assunzione di Triptani.

Conclusioni. L'analisi dei dati mostra che circa il 7% dei pazienti del gruppo A ha avuto uno o più ricoveri per patologie ritenute controindicate dalla scheda tecnica mentre il 12% dei pazienti del gruppo B, con presumibile elevata frequenza di assunzione, ha subito un ricovero per le stesse patologie. I risultati suggeriscono l'opportunità di approfondirne i temi della sicurezza di impiego e della valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte dei prescrittori, soprattutto nei soggetti portatori di patologie cardiovascolari e renali.

P **MEDICINA GENERALE E I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON NAO: RISULTATI DI UN PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA DELL'ASL CN1**

Giordanengo Cinzia, Manescotto Valeria, Perrino Francesca, Silvestro Lorena, Mellano Stefania, Cagliari Elga
Struttura Complessa Farmacia Territoriale, ASL CN1, Cuneo

Introduzione. Nell'ambito del progetto regionale di Farmacovigilanza (FV) sul territorio FARMATER è stato proposto ai MMG dell'ASL CN1 un programma di FV attiva finalizzato a descrivere il profilo di sicurezza dei pazienti in trattamento con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).

Metodi. Nel II semestre 2014 i MMG aderenti al progetto hanno monitorato l'eventuale insorgenza di reazioni avverse (ADR) nei loro pazienti in terapia con NAO, mediante la compilazione di una scheda appositamente predisposta al fine di identificare tempestivamente eventi/condizioni di rischio per il paziente. Per ogni ADR rilevata è stata compilata e inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) la scheda AIFA di segnalazione ADR.

Risultati. I MMG partecipanti sono stati 35 e i pazienti monitorati 111. 18/35 medici (51,4%) hanno segnalato almeno un'ADR. Le segnalazioni inserite in RNF sono state 30, pari al 60% delle ADR imputate ai NAO segnalate nell'ASL CN1 a partire dalla loro commercializzazione. 23 ADR hanno coinvolto il dabigatran, 4 il rivaroxaban, 3 l'apixaban. 9/30 segnalazioni (30%) riguardano eventi gravi: 2/9 hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione del paziente e hanno portato alla sospensione del farmaco (1 ictus imputato a dabigatran e 1 emorragia intracranica spontanea imputata a rivaroxaban); 7/9 risultano come "altra condizione clinicamente rilevante" (2 emorragie gastrointestinali, 2 ematurie di cui una associata a nefrolitiasi, 1 emorragia congiuntivale, 1 funzionalità renale aggravata imputata al dabigatran e 1 ematoma imputato a rivaroxaban). Tra le ADR non gravi quelle maggiormente segnalate sono state: diarrea (5/30), epigastralgia (5/30), valori ematici alterati (5/30), funzionalità renale alterata (3/30). Le ADR hanno interessato 16 pazienti maschi e 14 femmine di età compresa tra 59 e 94 anni; 9/30 ADR sono insorte in pazienti con età >80 anni. In 28/30 segnalazioni i NAO erano associati ad uno o più farmaci concomitanti. In particolare in 4 casi è stata rilevata la co-prescrizione di dabigatran e amiodarone. Di queste 4 segnalazioni 2 riferiscono emorragia gastrointestinale (1 grave), 1 emorragia congiuntivale (grave), 1 dispepsia, nausea e vomito (non grave).

Conclusioni. Il corso proposto ha avuto un grande impatto sulla segnalazione da parte dei MMG: più della metà dei partecipanti ha segnalato almeno una ADR. In oltre 1/4 dei pazienti monitorati è stata riscontrata un'ADR e il 30% è stata rilevata in pazienti ultraottantenni. In quasi tutte le segnalazioni i NAO sono associati ad altre terapie alcune delle quali in grado di aumentare il rischio emorragico. Questi dati evidenziano un target di popolazione in terapia fragile che necessita di monitoraggio attento e continuo anche al fine di approfondire il reale rapporto rischio beneficio dei NAO nella pratica clinica.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEGLI ANZIANI: STUDIO DI POPOLAZIONE NEL SUD ITALIA NEGLI ANNI 2010-2014

Giorgianni Francesco (a), Ingrasciotta Ylenia (b), Marcianò Ilaria (a), Basile Giorgio (a), Tari Michele (c), Menditto Enrica (d), Trifirò Gianluca (a,b)

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

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

(c) *Azienda Sanitaria Locale, Caserta*

(d) *Università degli Studi Federico II, Napoli*

Introduzione. L'inappropriatezza prescrittiva è associata ad un aumento di rischio di reazioni avverse da farmaci e ad un peggioramento dello stato di salute dei pazienti, soprattutto degli over 65 esposti a numerose terapie farmacologiche. Per monitorare l'attività prescrittiva nei pazienti a rischio sono stati sviluppati criteri per valutarne l'appropriatezza, quali quelli di Beers. In questo studio sono stati valutati i criteri di Beers recentemente aggiornati nella popolazione geriatrica dell'ASL di Caserta (circa 900.000 assistiti).

Metodi. Lo studio è stato condotto usando la banca dati Arianna negli anni 2010-2014, che raccoglie le prescrizioni con indicazione d'uso dei farmaci rimborsati dal SSN, eseguite da 536 MMG che operano nel territorio di Caserta, con un totale di 572.945 assistiti; da questa popolazione, sono stati selezionati 116.486 soggetti over 65. Per definire le prescrizioni inappropriate sono stati utilizzati i criteri di Beers aggiornati all'anno 2012. Ogni criterio di inappropriatezza è stato convertito in un algoritmo che classifica ogni prescrizione come inappropriata o meno, sulla base di comorbidità, farmaci concomitanti, durata e intensità del trattamento, tramite *data linkage* con i registri amministrativi delle SDO, esenzioni del ticket e schede geriatriche. Sono state effettuate analisi di frequenza sul totale dei pazienti in studio e stratificate per fasce d'età e parametri di fragilità.

Risultati. Su un totale di 116.486 anziani in studio, 37.498 (32,2%) hanno ricevuto almeno una prescrizione inappropriata negli anni di osservazione, per un totale di 399.691 (3,6% del totale) prescrizioni inappropriate. I farmaci maggiormente prescritti in maniera inappropriata sono stati i FANS: uso per più di 90 giorni di terapia continuativa [1.611 soggetti (1,4%) con 10.018 prescrizioni], uso *off-label* di ketorolac [9.748 (8,4%) soggetti con 18.897 prescrizioni] e uso in più del 50% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico o insufficienza renale cronica avanzata. I pazienti maggiormente esposti a prescrizioni inappropriate sono risultati essere quelli più fragili (48,0% e 29,9% rispettivamente dei soggetti dipendenti, cioè non autonomi, ed indipendenti) e i più anziani (38,5% e 27,6% rispettivamente dei soggetti nelle fasce di età ≥ 75 e 65-74 anni).

Conclusioni. Il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva in pazienti a rischio è essenziale per definire le priorità da attenzionare nei processi educazionali a livello loco-regionale. Nell'ASL di Caserta è emerso come l'inappropriatezza prescrittiva dei FANS nell'anziano sia un problema rilevante, e perciò è stato sviluppato un documento condiviso di supporto alla prescrizione di farmaci analgesici che guiderà i futuri *Audit* sull'attività prescrittiva e campagne di informazione destinate ai pazienti.

PROCESSO DI COSTO IN BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA - ASUR MARCHE

Grinta Roberto (a), Falciglia Stefania (b)

(a) Azienda Sanitaria Unica Regionale Marche, Jesi, Ancona

(b) Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

Introduzione. Le malattie respiratorie costituiscono un importante problema di salute pubblica. Il tasso di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) nella popolazione è stimato tra 2% e 4%, mentre la prevalenza di COPD diagnosticati è l'1,5% della popolazione.

Obiettivi. Il lavoro ha lo scopo di valutare un *job order costing* del paziente con BPCO, in funzione dei livelli diretti di assistenza, farmaceutica, specialistica ambulatoriale, ospedaliera.

Metodi. L'anagrafe degli assistiti con BPCO è stata effettuata con l'incrocio dei dati sia dei pazienti autorizzati per ossigeno liquido terapia che per DRG 87 e 88, i codici fiscali sono stati linkati con i livelli di assistenza diretta.

Risultati. L'assistenza ospedaliera ha rappresentato il 46%, delle risorse impiegate, mentre l'assistenza farmaceutica il 2%, l'assistenza ambulatoriale il 5%, e l'ossigenoterapia il 47%. Si sono registrati tassi di ospedalizzazione 2-3 volte superiori rispetto ai valori standard. La diagnosi principale per ricovero a DRG 87, è stata per 80% insufficienza respiratoria, ed il 60% dei ricoveri proviene dal pronto soccorso. Il 24% dei pazienti con ossigeno liquido effettua un ricovero, mentre il 9% produce ricoveri ripetuti.

Conclusioni. Un approccio sul processo assistenziale del paziente con BPCO permette di re ingegnerizzare il percorso assistenziale e quindi redistribuire i budget in funzione dei reali bisogni.

P EFFICACIA DEGLI ANTIPISCOTICI ATIPICI NEL PROCESSO ASSISTENZIALE IN AREA VASTA 2 JESI

Grinta Roberto (a), Falciglia Stefania (b)

(a) Azienda Sanitaria Unica Regionale Marche, Jesi, Ancona

(b) Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

Introduzione. I farmaci antipsicotici atipici hanno un'efficacia maggiore rispetto ai farmaci tipici di vecchia generazione, non ad una diminuzione di effetti collaterali, ma anche sulla capacità di ridurre l'assistenza ospedaliera ed anche i ricoveri ripetuti. L'Area Vasta 2 di Jesi, è inquadrata nella provincia di Ancona e fa parte dell'ASUR Marche, con una popolazione di circa 109.000 abitanti.

Metodi. Il progetto creato con l'Unità Operativa Complessa di Farmacia ed il Dipartimento di Salute Mentale (DSM) ha preso in esame la possibilità di formare un *pool* di professionisti, clinici, farmacisti ed infermieri, e gestire il percorso del paziente con patologia di tipo psichiatrica. Nell'anno 2011, sono stati ripresi in carico tutti i pazienti con patologia e quindi seguiti direttamente dal *pool* di professionisti presso il DSM attivando un percorso specifico per singolo assistito e quindi un'appropriata terapia farmacologica e sono stati incrociati i dati dei codici fiscali con le Schede Dimissione Ospedaliera, con l'assistenza farmaceutica e quindi si è valutato un costo per processo.

Risultati. Negli anni 2010 vs 2009, 2011 vs 2010, 2012 vs 2011, è diminuita la degenza media per DRG 430 psicosi del 22%, sono diminuiti i ricoveri sia in valore assoluto che quelli ripetuti, e soprattutto sono state evidenziate anche le molecole dei singoli antipsicotici atipici interessate.

Conclusioni. L'efficacia degli antipsicotici atipici è oramai un dato stabilizzato, la presenza del farmacista nel *pool* di specialisti deputati al percorso diagnostico terapeutico del paziente psichiatrico è fondamentale, e quindi la gestione a team estesa anche alla componente del sociale - Comuni - rappresenterà negli anni futuri una sfida soprattutto in un momento di risorse sempre più destinate ai reali bisogni della popolazione.

USO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA UMANO RICOMBINANTE NELLA PRATICA CLINICA: STUDIO DI POPOLAZIONE MULTICENTRICO I QUATTRO REGIONI ITALIANE NEGLI ANNI 2009-2014

Ingrasciotta Ylenia (a), Marciànò Ilaria (b), Giorgianni Francesco (b), Pirolo Roberta (c), Chinellato Alessandro (c), Tari Michele (d), Gini Rosa (e), Ientile Valentina (a), Pastorello Maurizio (f), Uomo Ilaria (f), Pollina Addario Walter Sebastiano (g), Scondotto Salvatore (g), Cananzi Pasquale (h), Caputi Achille Patrizio (a,b), Trifirò Gianluca (a,b)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina

(b) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Messina

(c) Unità Locale Socio Sanitaria 9, Treviso

(d) Azienda Sanitaria Locale, Caserta

(e) Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

(f) Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale, Palermo

(g) Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Assessorato Regione Sicilia, Palermo

(h) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio 7 Farmaceutica, Assessorato della Salute Regione Sicilia, Palermo

Introduzione. L'ormone della crescita umano ricombinante (rhGH), noto come somatropina, è stato approvato in età pediatrica per i disturbi della crescita e negli adulti per la terapia sostitutiva in soggetti con marcato deficit di GH, insorto in età infantile o in età adulta. Il biosimilare della somatropina è stato approvato in Europa nel 2006. Ad oggi, non ci sono studi italiani che hanno valutato l'uso della somatropina, distinguendo tra biosimilare e farmaci di riferimento. Tale studio è stato condotto nell'ambito del Progetto *Assessment of short and long term risk-benefit profile of biologics through healthcare database network in Italy*, finanziato dal Ministero della Salute ed ha l'obiettivo di analizzare e confrontare il *pattern* prescrittivo del biosimilare vs prodotti di riferimento della somatropina in quattro vaste aree geografiche Italiane in anni recenti.

Metodi. Uno studio retrospettivo di popolazione è stato condotto negli anni 2009-2014 usando come fonte dati le banche dati amministrative della Regione Toscana, Azienda Sanitaria Locale di Caserta, Unità Locale Socio-Sanitaria 9 di Treviso, Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo che coprono una popolazione complessiva di circa 6,5 milioni di abitanti. Sono stati caratterizzati gli utilizzatori *naive* (no dispensazioni di rhGH nell'anno precedente alla Data Indice, cioè data di prima dispensazione nello studio) di rhGH e sono state condotte analisi di frequenza (prevalenza d'uso, proporzione di utilizzatori del biosimilare, e *switching pattern* durante il primo anno di trattamento tra i diversi rhGH), stratificate per Centro ed anno di calendario. È stato esplorato anche l'uso del rhGH durante l'età di transizione.

Risultati. Negli anni 2009-2014, in totale 3.870 (0,06%) soggetti erano in trattamento con somatropina, dei quali 2.685 (69,4%) erano *naive*. Di questi, i pazienti più frequentemente avevano tra 6 e 11 anni (N=1.076, 40,1%), ed erano prevalentemente

maschi (N=564; 52,4%). In generale, si osserva un aumento negli anni in studio della prevalenza d'uso di rGH in tutti i centri (Palermo: 0,41-0,52; Treviso: 0,16-0,26; Caserta: 0,13-1,19; Toscana: 0,26-0,30 per 1.000 abitanti). La proporzione di utilizzatori del biosimilare era in generale bassa e mostrava un *trend* in diminuzione a Caserta (11,6-2,1%) ed in aumento in Toscana (5,2-17,0%), mantenendosi stabile a Palermo (5,1-4,5%) in tutti gli anni ed a Treviso nei primi anni in studio (4,7-3,8%), con un picco nel 2013 (24,3%). Lo *switch* tra le diverse somatropine durante il primo anno di trattamento non era frequente (2,1% del totale degli utilizzatori di somatropine). Solo 120 (26,3%) utilizzatori di rhGH con <18 anni all'inizio del trattamento continuavano il trattamento dopo la maggiore età.

Conclusioni. Esiste un'eterogeneità nell'utilizzo della somatropina anche in base all'età ed al sesso dei pazienti trattati. L'uso del biosimilare è generalmente basso e non è cresciuto a parte a Treviso a dispetto di un aumento negli anni di studio della prevalenza d'uso di somatropina. Sono necessarie nuove strategie per razionalizzare ed armonizzare l'uso dell'ormone della crescita a più basso costo in pratica clinica nelle varie Regioni.

VALUTAZIONE DELL'USO DEL SOFOSBUVIR E DEL SIMEPREVIR NELLA CURA DELL'EPATITE C: L'ESPERIENZA DELL'ASL DI CASERTA

Izzo Mariachiara, Borino Carmela Rosa, Simone Cristina, Murtas Evelina, Eletto Annamaria, Iodice Carmela, Di Sauro Anna, Di Monaco Delia
UUOCC Farmacia Territoriale-Ospedaliera, DS 12, 13,16, ASL, Caserta

Introduzione. Sofosbuvir (Sovaldi) e Olysio (Simeprevir) sono due dei farmaci innovativi e salvavita che consentono con altissima probabilità la definitiva eradicazione del virus dell'Epatite C. In Italia tali farmaci sono stati inclusi nella fascia A-PHT e le Regioni sono tenute ad assicurarne l'immediata disponibilità agli assistiti, erogandoli a carico del SSN in distribuzione diretta attraverso le farmacie ospedaliere dei centri prescrittori autorizzati. La rimborsabilità è limitata nell'ordine di priorità alle categorie di pazienti indicati nella scheda di Registro AIFA e stabilita con Determinine AIFA n.1.353 e n.1.368/2014. In Campania, la regione a più alta incidenza di epatite C, con i Decreti Commissariali n. 20 e n. 33/2015 sono stati autorizzati 25 centri prescrittori, di cui 3 a Caserta e Provincia, con procedure di acquisto centralizzate per conto di SO.RE.SA. Da Aprile 2015 la Farmacia del P.O. di Marcianise dell'ASL di Caserta eroga tali terapie su prescrizione del Centro prescrittore di riferimento del PO di appartenenza. Considerando gli elevati costi di terapia, scopo del presente lavoro è quello di effettuare un attento monitoraggio dell'attività prescrittiva e un'analisi sui dati clinici a 6 mesi di terapia.

Metodi. I dati sono estrapolati dal *database* aziendale EUSIS. La determinazione della viremia quantitativa nei pazienti avviene mediante un metodo PCR *real-time*. Con un rilevamento di RNA HCV nel siero uguale o superiore a 25 UI/ml alla 4° settimana di terapia, il paziente è non responder e c'è interruzione di trattamento.

Risultati. Ad oggi i pazienti in trattamento sono 75: 42 maschi e 33 femmine, con età compresa tra i 39 e 77 anni; il 90% è tra i 65 e 75 anni. I pazienti in terapia con Sovaldi e Ribavirina sono 12, di cui tre al 6° ciclo; 48 pazienti sono trattati con Olysio e Sovaldi, 15 con altri farmaci innovativi. Dopo 4 settimane di trattamento nessun paziente ha interrotto la terapia e gli esiti delle analisi effettuate hanno dimostrato una diminuzione netta della viremia. La spesa in 6 mesi per l'acquisto di Sovaldi è stata di circa 2.781.165 Euro, per Olysio 970.200 Euro. La spesa totale per 75 pazienti è stata pari a 4.282.165 Euro.

Conclusioni. Per difendere la salute e la tutela di tutti i cittadini affetti da questa gravissima patologia sarebbe auspicabile estendere il trattamento anche ai pazienti attualmente non eleggibili. Una possibile soluzione, per abbattere i costi, potrebbe essere quella di centralizzare e acquistare tali farmaci innovativi a livello UE.

ALGASIDASI ALFA E BETA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI FABRY: ESPERIENZA DELLA ASL DI CASERTA

Izzo Mariachiara, Borino Carmela Rosa, Simone Cristina, Murtas Evelina, Eletto Annamaria, Iodice Carmela, Di Sauro Anna, Di Monaco Delia
UUOCC Farmacia Territoriale-Ospedaliera, DS 12, 13,16, ASL, Caserta

Introduzione. La Malattia di Anderson-Fabry è una rara patologia ereditaria da accumulo lisosomiale a trasmissione *X-linked* recessiva. Il difetto genetico è una mutazione nel gene che codifica per l'enzima alfa-galattosidasi A, con conseguente accumulo di glicosfingolipidi neutri, in particolare globotriaosilceramide (Gb3), nei lisosomi di vari tessuti. Colpisce abbastanza di frequente anche le femmine eterozigoti, in genere in forma più lieve, ma talora con grave interessamento multiorgano, principalmente cuore, reni e sistema cerebrovascolare. La terapia sintomatica e di supporto resta a tutt'oggi fondamentale, ma la Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT) rappresenta la terapia causale della malattia. Attualmente sono disponibili in commercio due farmaci: Algasidasi Alfa (Replagal) e Beta (Fabrazyme). Scopo del presente lavoro è stato quello di valutarne l'utilizzo, l'efficacia e la sicurezza d'uso nei pazienti afferenti alla UU.OO.CC. Farmacia Ospedale-Territorio (DS 12, 13 e 16) dell'ASL di Caserta.

Metodi. I dati sono stati estrapolati dal *database* aziendale EUSIS. Il programma assistenziale FABRY@HOME prevede gratuitamente la somministrazione domiciliare della ERT ai pazienti affetti dalla Malattia di Fabry. Tale programma è efficace in quanto garantisce il pieno rispetto del calendario infusionale ottenendo la massima aderenza terapeutica, sicuro in quanto la somministrazione domiciliare avviene con procedure operative progettate in conformità agli standard ospedalieri e comodo in quanto le infusioni avvengono nei giorni e orari preferiti dal paziente nel rispetto della prescrizione terapeutica.

Risultati. I pazienti affetti dalla patologia in esame che afferiscono alla nostra UOC sono 5, di età compresa tra i 30 e 48 anni, di cui 4 in trattamento con Replagal ed uno con Fabrazyme. I pazienti residenti nel DS 16 sono 4 ed appartengono allo stesso ceppo familiare; un paziente è residente nel DS 12. Annualmente effettuano circa 24 infusioni pari a 480 fiale di Replagal e 48 fiale di Fabrazyme; ad oggi hanno ben tollerato la terapia senza presentare nessun effetto collaterale o evento avverso. La spesa complessiva annua è stata di circa 974.000 Euro.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma che l'offerta di un modello assistenziale costruito intorno al paziente, progettato al fine di offrire un trattamento domiciliare in termini di sicurezza analogo a quello ospedaliero e che si caratterizzi per un approccio umanizzato e personalizzato, in pazienti affetti da una patologia cronica come la Malattia di Fabry, consente di essere un'alternativa sicura ed efficace alle cure ospedaliere incidendo in modo determinante sul miglioramento della percezione del proprio stato di malattia e conseguentemente sulla qualità di vita.

COUNSELLING COME STRUMENTO PER ABBATTERE IL FENOMENO DELLE “SOTTOSEGNALAZIONI”

Lacaita Maria Vittoria (a), Amendolagine Sabrina (a), Buongiorno Silvia (a), Procacci Aldo (a), Faggiano Maria Ernestina (b)

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

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

Introduzione. In Italia il fenomeno della “sottosegnalazione” è una realtà astante. L’*ignorance* (ignoranza delle procedure per la segnalazione) e *lethargy* (tendenze a procrastinare la segnalazione) sono due dei “sette peccati mortali” che può commettere il medico in tema di farmacovigilanza, identificati già da Inman nel 1986, si confermano essere frequentemente compiuti. I Farmacisti Ospedalieri operanti in Assistenza Farmaceutica Domiciliare, in un’Azienda Ospedaliera di circa 1.500 posti-letto, dal gennaio 2014 ad agosto 2015 hanno promosso un programma di *Home Care*, relazionandosi direttamente con il paziente, fornendo informazioni sulle terapie, e attraverso un processo di *counselling*, hanno intercettato reazioni avverse altrimenti non reperibili. L’approccio descrittivo utilizzato si è dimostrato un utile strumento di monitoraggio attivo, rafforzando così il Sistema di Farmacovigilanza nella Distribuzione Diretta propriamente detta, che ha portato alla ricezione di molte segnalazioni anche da parte dei pazienti, tempestivamente inviate al referente di Farmacovigilanza come obbliga l’Art. 132 del DL 219/2006. L’obiettivo perseguito è stato quello di recuperare, tra tutte le informazioni, reazioni avverse utilizzando il *counselling* come “strumento” di informazione e riflessione.

Metodi. Il metodo per eccellenza utilizzato è il dialogo con il paziente. I materiali utilizzati, sono stati: schede di segnalazione di sospetta reazione avversa, per operatori sanitari e cittadino, che, insieme con le schede esplicative dei farmaci, calibrate sui pazienti, sono state utili per la segnalazione attiva di ADRs da parte degli stessi.

Risultati. Rispetto al periodo pre - *Home Care*, in cui non vi era alcuna segnalazione di ADRs, nei 20 mesi considerati sono state raccolte 234 ADRs, 54 “gravi” e 180 “non gravi”. Ottanta ADRs si sono verificate, probabilmente, per l’associazione tra più principi attivi. Le segnalazioni sono avvenute per: Delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo, Adalimumab, Etanercept, Interferone-beta-1a, Vemurafenib, Fingolimod, Certolizumab Pegol, Sofosbuvir, Ciclosporina, Boceprevir, Desatinib, Denosumab, Everolimus, Interferone-beta-1b. Esaminando la distribuzione delle ADRs, si osserva che la media dell’età è 54 anni coincidendo con la distribuzione modale e la mediana: le femmine risultano più suscettibili rispetto ai maschi. Ventidue reazioni sono state segnalate dai pazienti.

Conclusioni. *Ignorance* e *lethargy* dei sanitari vengono controbattute dall’azione congiunta del paziente-segnalatore e del farmacista-*counsellor*. L’alleanza terapeutica, permessa dall’assiduità degli incontri e dall’ascolto del paziente in AFD, facilita la partecipazione attiva dello stesso che diventa protagonista, soprattutto nell’atto della compilazione della segnalazione di sospetta reazione avversa. Il *counselling* si conferma così beneficio sanitario che può rendere paziente e *counsellor* garanti della qualità delle cure.

P ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A MEDICINALI A BREVETTO SCADUTO NELL'AREA VASTA EMILIA CENTRALE (AVEC) DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA (BIENNIO 01/07/2012-30/06/2014)

Lapadula Silvia (a), Marra Anna (b), Delfino Marcello (b), Fedele Daniela (b), Sangiorgi Elisa (c), Magnani Mirna (d), Alberghini Lucia (d), Morotti Marta (e)

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

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

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaco e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(d) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL, Bologna*

(e) *Unità Operativa Farmacia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna*

Introduzione. Il Comunicato AIFA del 17/09/2014 ha reso noto uno “sproporzionato aumento” delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) a medicinali a brevetto scaduto. Dal 2012, tale fenomeno è stato registrato nell'Area Vasta Emilia Centrale (AVEC) della Regione Emilia-Romagna (RER). Pertanto, la Commissione del Farmaco dell'AVEC ha promosso un progetto per approfondire tale fenomeno, confrontando le segnalazioni dell'AVEC vs RER nel periodo 01/07/2012-30/06/2014.

Metodi. Da un estratto delle segnalazioni di ADR regionali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel biennio 01/07/2012-30/06/2014, sono stati selezionati 3.245 records relativi a farmaci sospetti, *off-patent* e di uso ospedaliero. A tal proposito, sono stati consultati la lista di trasparenza valida al 30/06/2014, le scadenze brevettuali dei biosimilari e la banca dati CFO. La prima analisi riguardava il totale dei records, la seconda considerava le segnalazioni di ADR a Principi Attivi (PA) assunti per *os*, la cui somma rappresentava almeno l'1% del totale dei records regionali e con almeno il 50% delle segnalazioni da equivalenti per PA. Sono state esaminate le seguenti variabili: segnalazioni da *branded*/equivalenti, gravità, tipo di reazione, andamento delle segnalazioni con le aggiudicazioni di gara AVEC e la Circolare 18/2013-RER. Essa stabilisce che il medico debba motivare l'eventuale prescrizione del *branded* al posto dell'equivalente aggiudicato in gara con una segnalazione di ADR per l'equivalente e una relazione clinica.

Risultati. Il PA maggiormente segnalato in RER è Amoxicillina+Acido clavulanico, con il 73% delle segnalazioni da *branded*; in AVEC è il Letrozolo, con il 92% delle segnalazioni da equivalenti. In RER, PA con elevata percentuale di segnalazione da equivalenti sono Clopidogrel, Anastrozolo, Oxaliplatino. Il 75% delle segnalazioni da equivalenti in RER e AVEC risulta non grave, ma le ADR maggiormente segnalate sono differenti tra *branded* ed equivalenti a parità di PA. Per il Clopidogrel, si segnalano epistassi e prurito rispettivamente per i *branded* e i generici; per Olanzapina e Quetiapina si

segnalano soffre e inefficacia (*branded vs* generici). In RER, la Circolare 18 ha determinato un incremento delle segnalazioni, evidente per gli equivalenti del Clopidogrel. In AVEC si denota un incremento per alcuni generici di Letrozolo e Leflunomide con le aggiudicazioni di gara.

Conclusioni. Le ADR a equivalenti sono principalmente non gravi, pertanto, coerentemente con il Comunicato AIFA, non devono generare allarmismo sull'equivalente. Tali segnalazioni hanno subito l'influenza della Circolare 18 e delle aggiudicazioni di gara con una conseguente possibile strumentalizzazione della segnalazione, anche alla luce della disomogeneità nella tipologia di ADR segnalate tra *branded* ed equivalenti.

COMPLICANZE CARDIOMETABOLICHE DEL DIABETE: INSULINA UMANA VERSUS ANALOGHI

Lapi Francesco (a,b), Roberto Giuseppe (a), Capocchi Rachele (a), Seghieri Giuseppe (a), Medea Gerardo (c), Cipriani Francesco (a), Gini Rosa (a)

(a) Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

(b) Health Search, Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

(c) Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

Introduzione. Rispetto all'uso di insuline umane (HI), il trattamento del diabete con Analoghi dell'Insulina (AI) si associa ad un beneficio in termini di controllo glicemico. Tuttavia, sono ancora pochi gli studi osservazionali che hanno comparato l'efficacia di AI *versus* HI nel ridurre il rischio a lungo termine di complicanze cardiometaboliche del diabete.

Obiettivi. Stimare il rischio di complicanze cardiometaboliche del diabete associato con l'uso di AI *versus* HI.

Metodi. Utilizzando i dati amministrativi della regione Toscana, è stato condotto uno studio caso-controllo annidato in una coorte di pazienti con prima prescrizione di insulina tra il 1/1/2005 e il 31/12/2011 (data di ingresso) e ≥ 4 prescrizioni nei primi 365 giorni di terapia. I casi d'interesse corrispondevano agli eventi di natura metabolica (iperglicemia, ipoglicemia, coma), microvascolare (nefropatia, neuropatia, retinopatia) e macrovascolare (malattie cardiovascolari, disturbi vascolari periferici, malattie cerebrovascolari) correlati al diabete ed insorti tra il 366esimo giorno di *follow-up* (inizio del periodo a rischio) ed il 31/12/2012. La data dell'evento costituiva la data indice. I soggetti con eventi insorti prima dell'inizio del periodo a rischio sono stati scartati. Per ciascun caso sono stati selezionati casualmente fino a 3 controlli appaiati per data indice, genere, età e tempo di calendario all'ingresso nella coorte. Attraverso un modello di regressione logistica condizionale sono stati stimati gli *Odds Ratio* (OR) e gli Intervalli di Confidenza al 95% (IC) come misura dell'associazione tra le complicanze cardiometaboliche del diabete e l'uso di AI *versus* HI durante l'anno precedente la data indice (uso corrente). I valori di OR sono stati aggiustati per diverse condizioni misurate alla data di ingresso nella coorte (e.g. comorbidità, farmaci antidiabetici).

Risultati. All'interno di una coorte totale di 6.342 nuovi utilizzatori di insuline, sono stati individuati 818 casi e 2.291 controlli. L'incidenza delle complicanze del diabete nell'intera coorte di studio era 4,3/100 anni-persona. Il tempo medio di *follow-up* era di 1,8 anni (sd: 1,4). L'uso corrente di IA *vs* HI non era significativamente associato all'insorgenza di complicanze diabetiche in generale (OR=0,88; 95%IC:0,66-1,67) ma risultava essere protettivo rispetto ai soli eventi microvascolari (OR=0,55; 95%CI:0,31-0,98).

Conclusioni. I risultati di questo studio non indicano differenze in termini efficacia tra AI e HI nel ridurre il rischio a lungo termine di complicanze diabetiche cardiometaboliche. Tuttavia, abbiamo osservato una riduzione delle complicanze microvascolari associate all'uso di AI, in linea con quanto atteso dal miglior controllo glicemico associato all'uso di questi farmaci.

PROFILO DI UTILIZZAZIONE DEI FARMACI ANTIIPERTENSIVI: TRA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Leoni Olivia, Pini Elisabetta, Oria Cristina, Papagni Marta, Nosetti Gianni, Caldiroli Emanuela, Seraffi Adriano

Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo, ASL della Provincia di Varese, Varese

Introduzione. L'obiettivo dello studio è analizzare il profilo di utilizzazione dei farmaci antiipertensivi nel 2014 nella Provincia di Varese, facendo riferimento ad indicatori di appropriatezza e qualità d'uso per valutarne la sostenibilità economica.

Metodi. I dati provengono dai seguenti *database* 2014 relativi ai residenti nella Provincia di Varese: prescrizioni di farmaci in SSN, prestazioni ambulatoriali, SDO. In funzione di variabili quali età, genere dei trattati e inizio/prosecuzione della terapia, sono analizzati indicatori "positivi" e "negativi" a seconda che si correlino ad un aumento o una riduzione dell'appropriatezza prescrittiva e/o della sostenibilità finanziaria nell'uso di antiipertensivi. Indicatori "positivi": impiego di farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina - "SRA" in presenza di comorbidità cardiovascolare o diabete, impiego di molecole a brevetto scaduto - "BRS" in caso di monoterapia con sartani, aderenza al trattamento (copertura in $DDD \geq 80\%$ dei giorni/anno); indicatori "negativi": primo trattamento con associazione fissa antiipertensivo+calcioantagonista in assenza di precedente uso estemporaneo delle molecole, mancato passaggio all'associazione fissa in caso di pregresso impiego estemporaneo, uso occasionale (copertura $\leq 20\%$). Lo studio è svolto nell'ambito di una collaborazione per il Rapporto OsMed 2014.

Risultati. Nel 2014 i residenti nella Provincia di Varese trattati con antiipertensivi sono 203.537, con una prevalenza del 27,7%, maggiore tra femmine (29,1% vs 26,2%) e anziani (83% oltre i 75 anni). Secondo criteri di maggiore appropriatezza, nell'81,4% dei soggetti con comorbidità è prescritto un farmaco agente sul SRA e nell'81,9% delle monoterapie con sartani viene usato un prodotto a BRS; sottogruppi più critici per questi indicatori sono giovani e nuovi trattati. Secondo criteri di minore appropriatezza, un'associazione fissa con calcioantagonista è iniziata come prima terapia nell'83,3% dei casi (soprattutto giovani e nuovi trattati), mentre non viene adottata nel 97,3% dei soggetti candidabili (soprattutto anziani). L'aderenza è del 57,5% e l'uso occasionale è del 5,1%; minore aderenza e maggiore occasionalità si osservano tra giovani, nuovi trattati, soggetti senza comorbidità.

Conclusioni. Si evidenzia un margine per aumentare l'appropriatezza d'uso e l'aderenza al trattamento con antiipertensivi, nell'ambito delle indicazioni cliniche riconosciute, con potenziale miglioramento degli esiti clinici e più efficiente allocazione delle risorse. Un maggiore ricorso a molecole a BRS, una riduzione degli occasionali attraverso una migliore selezione dei soggetti cui prescrivere antiipertensivi e in particolare le associazioni fisse (soprattutto tra giovani e nuovi trattati) possono infatti liberare risorse per aumentare l'aderenza, l'uso di molecole agenti sul SRA in presenza di comorbidità e delle associazioni fisse nei soggetti più correttamente candidabili.

FATTORI ASSOCIATI ALLA SOSPENSIONE DEI FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF-ALFA

Leva Roberta (a), Arciello Stefania (b), Montecchiesi Luigi (b), Monaco Cinzia (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Introduzione. I disordini legati al gruppo delle malattie croniche infiammatorie su base auto-immune, sono significativamente associati ad aumentato rischio di comorbidità, come malattie cardiovascolari, effetti cerebrovascolari, infezioni gravi, tumori maligni, che possono determinare un'aspettativa di vita molto più breve di quella attesa.

Metodi. Con l'obiettivo di studiare i fattori predisponenti associati alla sospensione delle terapie biologiche con anti-TNF-alfa per reazione avversa a farmaci (ADR), nel periodo da agosto 2014 ad aprile 2015, sono stati incrociati i dati del registro informatico creato dal Farmacista referente delle UUOO Gastroenterologia, Reumatologia e Dermatologia dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma - includendo età, sesso, farmaco biologico, anno di terapia - e le schede di segnalazione di sospetta ADR, pervenute al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza ed inserite nel *database* della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Risultati. Il totale dei pazienti è stato di 706. La percentuale interessata da *switch* terapeutico per motivi di perdita di efficacia è stata del 67%. Il numero complessivo di segnalazioni è stato di 31, di cui 18 per Infliximab (*originator*), le cui ADR segnalate gravi sono: adenocarcinoma polmonare I stadio WHO, laringospasmo, angioedema, dispnea, eruzioni cutanee, polmonite; 8 segnalazioni per Adalimumab, le cui ADR segnalate gravi sono: pseudomixoma peritoneale, laringospasmo, linfadenomegalia, cheilite angolare, tachicardia; 2 segnalazioni per Certolizumab, le cui ADR segnalate gravi sono: melanoma *in situ*, nevo giunzionale; 1 segnalazione per Abatacept, la cui ADR segnalata grave è: osteomielite spinale; 1 segnalazione per Golimumab, la cui ADR segnalata non grave è: nausea, riduzione dell'appetito; 1 segnalazione per Anakinra, la cui ADR segnalata non grave è: ponfo in sede d'inezione.

Conclusioni. Il numero maggiore delle ADR valutate come gravi è rappresentato da reazioni di ipersensibilità acuta, tumori maligni, infezioni severe, che hanno interessato prevalentemente pazienti di sesso femminile e di età compresa tra 40-60 anni. È interessante notare come le reazioni non gravi siano prevedibili e prevenibili e come, invece, le reazioni gravi, escluse quelle di ipersensibilità, non siano prevenibili.

APPROPRIATEZZA NEGLI SWITCH DALLA TERAPIA BIOLOGICA ENDOVENOSA ALLA SOTTOCUTANEA

Leva Roberta (a), Arciello Stefania (b), Monaco Cinzia (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Introduzione. In un momento storico di disponibilità economiche sempre più limitate e di terapie innovative costose, l'appropriatezza prescrittiva sta diventando l'arma più valida per una valutazione di efficacia e sicurezza dei trattamenti e di allocazione efficiente delle risorse. Una delle principali responsabilità del Farmacista Ospedaliero è il monitoraggio dei consumi e della spesa dei farmaci. Obiettivo di questo lavoro è l'analisi degli *switch* tra farmaci biologici prescritti dalle Unità Operative Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma e il valore degli *switch* in termine di *budget impact*, QoL e *compliance* del paziente, quando dalle formulazione endovenosa (ev) si passa alla sottocutanea (sc).

Metodi. Sono stati valutati: dati anagrafici del paziente, patologia, farmaco, via di somministrazione, posologia delle schede LAIT Regionali da agosto 2014 ad aprile 2015. Per avere più informazioni sull'aderenza delle UO all'appropriatezza prescrittiva, è stata richiesta una relazione dettagliata, compilando una scheda predisposta dalla Farmacia, sul percorso clinico del paziente: diagnosi, precedenti trattamenti convenzionali non biologici, terapie biologiche precedenti ed eventuali *switch* tra terapie biologiche, indicatori di malattia, motivazione di un eventuale dosaggio superiore previsto in RCP.

Risultati. Il numero delle schede analizzate è stato 706, di cui 459 della UO Reumatologia, 184 della UO Gastroenterologia, 63 della UO Dermatologia. Il numero dei pazienti della Reumatologia è risultato: 130 in terapia ev e 329 in terapia sc; per la Gastroenterologia: 98 ev e 86 sc; per la Dermatologia: 1 ev e 62 sc. Il risultato più importante evidenziato è quello degli *switch* tra farmaci biologici, ed in particolare dalle terapie ev a quelle sc. Dall'analisi delle schede di monitoraggio regionale, si è evidenziato *switch* dalle terapie ev al sc pari al 47% per la Gastroenterologia. Nella UO Dermatologia lo *switch* dalle terapie ev a sc è stato pari al 98%, nella Reumatologia è stato pari al 72%. Dall'incrocio dei dati delle schede di monitoraggio regionale e delle schede predisposte dalla Farmacia è risultata un'adeguata appropriatezza degli *switch* secondo le Linee Guida.

Conclusioni. La scheda predisposta dalla Farmacia per individuare l'esatto percorso clinico del paziente è uno strumento essenziale di appropriatezza prescrittiva e di rilevazione di eventuali dati d'incongruenza riportati nelle schede LAIT regionali. Da questo attento monitoraggio è emersa un'importante tendenza allo *switch* dalle terapie ev alle sc. Le nuove molecole, sviluppate in formulazione sc, risultano positive sia per la valutazione globale di *budget impact*, di QoL e di *compliance* del paziente.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADRS NELL'AO SAN CAMILLO FORLANINI DI ROMA

Leva Roberta (a), Arciello Stefania (b), Monaco Cinzia (b)

(a) Regione Lazio, Roma

(b) Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Introduzione. In attuazione della normativa nazionale in materia di Farmacovigilanza, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha stanziato dei fondi da destinarsi alla promozione ed allo sviluppo delle attività di Farmacovigilanza in Italia (Legge 449/1997). In particolare, la Regione Lazio ha istituito una Commissione Regionale per le attività di Farmacovigilanza (DGR 134/07 Decreto del Presidente T0377 del 29/05/07) per coordinare ed incoraggiare la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse (ADR) e specifici progetti nel campo della sorveglianza attiva e della appropriatezza d'uso dei farmaci. L'acquisizione di personale qualificato da affiancare ai Responsabili di Farmacovigilanza (RFV), ha promosso ed incentivato la segnalazione spontanea di ADR degli Operatori Sanitari operanti nell'intera Regione. L'obiettivo di questo lavoro è evidenziare l'aumento del numero di segnalazioni nell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma grazie alla presenza costante e continua di collaboratori che affiancano il Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza (RAFV) nella divulgazione delle informazioni agli Operatori Sanitari e nella formazione degli stessi.

Metodi. Sono state analizzate le schede di segnalazione di sospetta ADR pervenute al RAFV nell'anno 2014 e confrontate con il 2013. Le segnalazioni ed i dati relativi ad esse sono stati estrapolati dalla RNF (Rete Nazionale Farmacovigilanza).

Risultati. Nell'anno 2014 è stata raggiunta la media mensile 6,7 schede/mese, superando il *gold standard* che è pari al 5,8. Sono infatti pervenute al RAFV 80 schede di segnalazione, a fronte delle 21 del 2013. Analizzando la distribuzione delle segnalazioni nel 2014, secondo la gravità, sono: 31% "gravi", 66% "non gravi", 3% "non definito". Il 44% circa delle segnalazioni riguarda farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, seguito dai farmaci del Sistema Nervoso Centrale (32%). Un terzo delle segnalazioni è pervenuto dalla Pneumo-Oncologia, seguita dalla Gastroenterologia e dalla Reumatologia. A dicembre, inoltre, sono pervenute due segnalazioni riguardanti i vaccini per la profilassi antinfluenzale da parte del Pronto Soccorso e del Dipartimento di Anestesia e Rianimazione. Le reazioni avverse più segnalate sono: a carico del sistema nervoso; della cute e del tessuto sottocutaneo; delle patologie gastrointestinali.

Conclusioni. Dal confronto con gli anni precedenti, si evince un netto incremento del numero di segnalazioni di sospetta ADR a farmaci, grazie alla costante e crescente partecipazione tra gli Operatori Sanitari ed il RAFV affiancato dai collaboratori regionali del Progetto. La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci rappresenta un'importante fonte di informazioni per le attività di Farmacovigilanza, fornendo alle Autorità Regolatorie Nazionali ed Europee dati importanti per monitorare la sicurezza di un farmaco attraverso la rilevazione di potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio.

EFFETTI NOCIVI DA FARMACO RILEVATI IN PRONTO SOCCORSO: REAZIONI AVVERSE ED EVENTI AVVERSI PREVENIBILI

Magistro Lucrezia, Conti Valentino, Vighi Giuseppe, Venegoni Mauro, Muti Giuliana
Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. Il Pronto Soccorso (PS) è area strategica per la rilevazione degli effetti nocivi da farmaco, che frequentemente sono causa di accesso al PS e successiva ospedalizzazione. La letteratura riporta che il tasso di accessi al PS causato da reazione avversa a farmaco (ADR) varia dal 10 al 17%. In Lombardia l'area del PS viene monitorata dal 2006 con un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva, il Mereafaps, che, nella sola Lombardia, ha raccolto ad oggi 29.445 segnalazioni di ADR. Obiettivo del progetto è il monitoraggio e l'analisi delle ADR, comprendendo anche la valutazione degli eventi prevenibili (pADR), dovuti ad errore terapeutico o ad uso inappropriato del farmaco.

Metodi. L'analisi è stata condotta su 1.000 segnalazioni di ADR "gravi", relative al periodo gennaio-aprile 2014. La valutazione della "prevenibilità" è stata effettuata applicando l'algoritmo di Schumock, escludendo gli abusi intenzionali e le schede non valutabili per bassa qualità delle informazioni. L'analisi statistica ha utilizzato un modello di regressione logistica multivariata. Per la descrizione degli errori è stata utilizzata la tassonomia NCCMERP.

Risultati. Il numero di ADR aumenta con l'età dei pazienti, con netta prevalenza nelle fasce di età superiori a 65 anni. La maggior parte delle ADR "gravi" rientra nella classe "ospedalizzazione o prolungamento della degenza"; in 8 casi le ADR sono state valutate causa di decesso del paziente; le ADR sono più frequenti nei pazienti in politerapia (>2 farmaci). Le classi di farmaco più frequentemente coinvolte sono gli antitrombotici (26,9%), antibatterici (10,8%), antipertensivi (9,2%), antidiabetici (8,8%) e antinfiammatori (6,2%). Il 40% delle ADR valutabili è risultato prevenibile (pADR) sulla base dei criteri di Schumock. Dall'analisi statistica emerge che la probabilità di sviluppare pADR è superiore nelle fasce di età 0-14 (OR 11,33) e >80 (OR 2,52) ($p < 0,001$) e nei pazienti in politerapia >5 farmaci (OR 3,29, $p < 0,001$). I farmaci più frequentemente coinvolti sono: antidiabetici (OR 74,8, $p < 0,001$), psicolettici (OR 6,67, $p < 0,001$), psicoanalettici (OR 5,31, $p = 0,004$), diuretici (OR 3,96, $p = 0,003$). Le fasi di processo in cui più frequentemente si è verificato un errore sono: monitoraggio e valutazione (64,9%), fasi gestite dal paziente (28,2%), prescrizione (20%). Gli errori più frequenti sono: monitoraggio assente inadeguato (75,7%), interazione farmacologica (26,2%), farmaco omissso (9,9%).

Conclusioni. Dai risultati emerge che le aree di maggiore criticità sono la valutazione del paziente, il monitoraggio della terapia, la gestione domiciliare del farmaco. I pazienti maggiormente esposti al rischio di pADR sono i bambini e i grandi anziani in politerapia. Emerge un problema della medicina territoriale, con ricadute sulla sicurezza del paziente e sui costi sanitari evitabili.

P REAZIONI AVVERSE DA FARMACI DOVUTE AD ERRORI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN OSPEDALE

Magro Lara (a), Viola Ermelinda (a), Verlato Giuseppe (b), Arzenton Elena (a), Gonella Laura Augusta (a), Velo Giampaolo (a)

(a) *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona; Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

(b) *Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*

Introduzione. Un errore nel trattamento farmacologico è “una mancanza, un difetto nelle varie fasi del processo terapeutico che provoca un danno, reale o anche solo potenziale, al paziente”. Gli errori terapeutici possono verificarsi in diverse fasi del trattamento ed avere un impatto significativo sulla morbilità e mortalità. Essi possono essere anche causa di reazioni avverse da farmaci (ADR) e quando un danno al paziente deriva da un errore nel processo terapeutico è potenzialmente prevenibile. Tra gli errori terapeutici quelli di prescrizione rappresentano il 60%. L'obiettivo di questo studio è stata la valutazione dell'incidenza di ADR dovute ad errori terapeutici nei pazienti ospedalizzati prima e dopo un intervento formativo.

Metodi. Uno studio regionale prospettico di coorte osservazionale di tre fasi è stato condotto su pazienti ricoverati in sette reparti dell'AOU di Verona. Nella fase I sono state registrate per tre mesi tutte le sospette ADR verificatesi nei pazienti ≥ 18 anni. Nella fase II interventi formativi ed educativi, strumenti e strategie sono stati rivolti agli operatori sanitari per migliorare la sicurezza della prescrizione. La fase III ha ripercorso la stessa metodologia della fase I. In entrambe le fasi due panel di esperti hanno valutato in cieco la tipologia, la gravità e l'evitabilità delle ADR rilevate.

Risultati. Durante la I e la III fase sono stati arruolati 1.474 (età media 77 anni, $DS \pm 14,9$) e 1.541 (76 anni, $DS \pm 15,5$) pazienti rispettivamente con una esigua prevalenza di donne. Nella I fase sono state registrate 314 sospette ADR di cui 193 si sono verificate in 117 pazienti (8% dei pazienti arruolati) durante l'ospedalizzazione. Cinquantasei ADR (29% di 193, IC 22,7-36,0) sono state valutate come evitabili e il 43% è stato associato ad una gravità maggiore. Durante la terza fase sono state registrate 379 sospette ADR, di cui 257 si sono verificate in 135 pazienti (9%) durante l'ospedalizzazione. Ventinove ADR (11% di 257, IC 7,7-15,8) sono state valutate come evitabili di cui il 38% è stato associato ad una gravità maggiore. Le ADR evitabili sono diminuite del 61% dalla I alla III fase ($p < 0,001$) dopo l'intervento formativo. Le ADR più frequenti sono state i disordini elettrolitici, aumento di indici renali ed epatici e disordini della coagulazione. I farmaci più coinvolti sono stati i diuretici e anticoagulanti orali.

Conclusioni. Questo progetto ha dimostrato che un intervento educativo mirato ha permesso una diminuzione delle ADR evitabili e verosimilmente ha comportato una diminuzione dei costi ospedalieri.

P VARIABILITÀ STAGIONALE DEI PARAMETRI DI EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

Magro Valerio Massimo (a), Magnotti Maria Cristina (b), Ferretti Alessia (c), Bucciardini Giuliano (d), Nardelli Marco (e), Minciotti Armando (f)

(a) FIMMG, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Roma

(b) ASL RMC, Roma

(c) Medico di Medicina Generale, Pomezia, Roma

(d) Regione Toscana, Figline Valdarno, Firenze

(e) General Practice National Health Service, , London, United Kingdom

(f) Medico di Medicina Generale, Regione Lazio, Montefiascone, Viterbo

Introduzione. I fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, per carbosilazione epatica ad opera di uno specifico enzima (l'azione del quale è "esaltata" dalla vitamina), per cui divengono negativi, si legano alla membrana piastrinica (negativa per la presenza dei GAGs), con intervento degli ioni calcio a fare da "ponte". Se il warfarin blocca la vitamina K, questa non partecipa più come cofattore al funzionamento dell'enzima epatico ed il processo descritto avviene in maniera deficitaria. Oltre alla genetica, alle interazioni farmacologiche, alla dieta, viene descritto che aumenti della temperatura, sia interna (stati febbrili/settici) che per variazioni ambientali (stagioni calde) possano alterare l'efficacia della Terapia Anticoagulante (TAO) per variabilità nell'INR. Si è voluto verificare l'esistenza di tale fenomeno in una coorte di pazienti in un *setting* di Medicina Generale.

Metodi. Avviata un'indagine mediante consultazione dei *database* di 4 MMG, per 1.000 pazienti presi in carico: 50 in TAO, di questi 40 con warfarin (età media 70 ± 30 anni). Abbiamo esteso l'indagine tramite intervista (questionario) di altri 16 MMG. Tutti i pazienti monitorati erano complianti, non erano presenti fattori farmacologici interferenti né parevano esservi anamnesticamente *bias* dietetici. Venivano esclusi soggetti con infezioni in corso.

Risultati. Tutti i *database* riportavano un aumento dei casi in cui l'INR tendeva ad aumentare durante l'estate, circa il 10% degli assistiti in carico ad ogni medico. Del totale del campione sottoposto a questionario, 5 medici riferivano di avere da 5 a 10 pazienti in TAO con maggiore variabilità dell'INR in estate, 8 medici meno di 5 pazienti, mentre 3 riportavano l'assenza di esperienze in tale senso.

Conclusioni. Non vi sono pareri unanimi ed un recente studio non pare gettare luce sull'argomento. L'esiguo numero di tali segnalazioni e l'assenza di evidenze forti non pone tale *advice* tra le raccomandazioni nelle Consensus nazionali ed internazionali. Il nostro studio (ancora in corso e mirante a coinvolgere un più alto numero di colleghi) non voleva rivelarsi esaustivo in proposito ma solo descrittivo di un fenomeno, documentato da parte della maggior parte dei medici coinvolti (17/20), che a nostro parere merita un più alto numero di osservazioni perché potenzialmente importante per la salute dei pazienti in TAO: il rischio tromboembolico è influenzato dal tempo in cui l'INR è mantenuto (non raggiunto!) nel *range* terapeutico. Ciò implica che sue variazioni influiscano sulla percentuale di tempo nel *range* (già goal difficile), di fatto annullandone o riducendone i benefici in maniera significativa.

RELAZIONE TRA CARICO ANTICOLINERGICO E PREVALENZA DI *DELIRIUM* NELLE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI

Malara Alba, Bettarini Francesco, Ceravolo Francesco, Di Cello Serena, Fabiano Francesco, Praino Francesco, Settembrini Vincenzo, Spadea Fausto, Rispoli Vincenzo
Coordinamento Scientifico ANASTE, Associazione Nazionale Strutture Terza Età, Calabria, Lamezia Terme, Catanzaro

Introduzione. Il termine *anticholinergic burden* si riferisce all'effetto cumulativo di più farmaci con proprietà anticolinergiche. È noto che questi farmaci sono causa di numerosi eventi avversi nell'anziano come costipazione, intolleranza al caldo, vertigini, secchezza degli occhi e delle fauci, tachicardia, ritenzione urinaria, agitazione e delirium. Il *delirium* è un'entità nosologica ancora troppo poco diagnosticata nell'anziano in generale, nella popolazione residenziale in particolare. L'*Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale* comprende 88 farmaci che possono avere nessuno, possibile (ACB1), o definite (ACB 2 e 3) proprietà anticolinergiche con un punteggio che va da 0 a 3. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la relazione tra *anticholinergic burden* e prevalenza di *delirium* in anziani ricoverati in *nursing home*.

Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico in 7 strutture residenziali ANASTE Calabria. Sono stati considerati gli eventi agitazione psico-motoria e apatia nel periodo di osservazione da luglio a settembre 2015 su tutti i pazienti ricoverati. È stata utilizzata la ACB scale per la valutazione del carico anticolinergico, la *Delirium Rating Scale (DRS)* e la *Confusion Mental Assessment (CAM)* per lo *screening* di *delirium*, la diagnosi di *delirium* è stata posta in accordo con i criteri del DSMV.

Risultati. Sono stati arruolati 268 pazienti (61,1% F età media 83,3±8,9; 31,3% M età media 81,3±8,8) di questi il 56,3% è affetto da demenza. Sono stati registrati 120 eventi, secondo la DRS il *delirium* è risultato possibile nel 25% (DRS >7<10) dei casi e probabile (DRS>10) nel 27,7%. La valutazione secondo CAM ha invece evidenziato una positività per *delirium* nel 70% dei casi (CAM>3). Nei pazienti con *delirium* è risultato un ACB *burden* maggiore rispetto a quelli senza *delirium* (DRS 0-7: ACB=3,02; DRS 7-10: ACB =5,93; DRS>10: ACB 4,91; CAM<3:ACB: 2,61; CAM>3: ACB 3,62). L'analisi dei risultati con l'indice di correlazione di Pearson ha evidenziato una relazione positiva e significativa tra *delirium* e ACB *burden* (p=0,11). Tra i farmaci con possibili proprietà anticolinergiche (ACB1) sono risultati maggiormente prescritti Furosemide 35,4%, Alprazolam 11,1%, Digitale 17,5%, Trazodone 5,22%, Risperidone 1,8%. Tra quelli con definite proprietà anticolinergiche (ACB 2-3) sono risultati più prescritti la Promazina 13,8%, Quetiapina 8,9%, Olanzapina 6,34%.

Conclusioni. Esiste una stretta correlazione tra carico anticolinergico e *delirium* nell'anziano. Il mancato riconoscimento di questo nesso causale può determinare una cattiva gestione del *delirium*, con un aumento delle prescrizioni di farmaci con proprietà anticolinergiche piuttosto che una riduzione esponendo i pazienti ad un maggiore rischio di eventi avversi.

PRESCRIZIONI SICURE: ANALISI DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ULTRA SESSANTACINQUENNI DELLA AS DI FIRENZE

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

(a) *Dipartimento del Farmaco, Centro di Farmacovigilanza Aziendale, Asl 10, Firenze*

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

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

Introduzione. La conoscenza più approfondita dei meccanismi e delle conseguenze delle interazioni può essere un mezzo per ridurre il rischio di malattie iatrogene negli anziani. L'uso contemporaneo di più farmaci può essere essenziale per il raggiungimento dell'effetto terapeutico ma al contempo può essere causa di eventi avversi dovuti ad interazioni farmacologiche, che possono portare ad un serio peggioramento dello stato di salute. La categoria più colpita risulta essere la popolazione anziana (≥ 65 anni). L'analisi si pone pertanto l'obiettivo di individuare le interazioni più incidenti e le principali categorie di farmaci potenzialmente coinvolti.

Metodi. Sono state valutate le segnalazioni di Reazioni avverse (ADRs) dell'anno 2014 di pazienti di età ≥ 65 anni. Sono stati esclusi i casi di decesso, le segnalazioni spontanee, quelle dovute a farmaci di autosomministrazione. Incrociando i dati di prescrizione e i farmaci coinvolti nelle ADRs sono state individuate le interazioni farmacologiche, e successivamente analizzate tramite Micromedex® *Medication, Disease and Toxicology*.

Risultati. Tra tutte le segnalazioni del 2014 (2.028), 1.156 riguardano pazienti di età ≥ 65 anni. Sono state individuate 663 schede con potenziali interazioni farmacologiche, con un'incidenza di circa 57% mensile sulle segnalazioni totali e circa il 60% sulle segnalazioni degli ultra sessantacinquenni. Dall'analisi sono emerse 6.732 interazioni così distribuite: 45 controindicate (1%), 2.418 maggiori (36%), 4.118 moderate (61%) e 151 minori (2%). Tra le interazioni controindicate, la più incidente è l'associazione tra clatitromicina e simvastatina che può aumentare il rischio di rabdomiolisi e miopatie. Tra le maggiori, le più incidenti riguardano l'associazione cronica di agenti antiinfiammatori e anticoagulanti che può aumentare il rischio di sanguinamento. Una terapia acuta che prevede l'associazione ciprofloxacina e levofloxacina può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Tra le interazioni considerate moderate, le più frequenti riguardano l'associazione cronica di antidiabetici e beta-bloccanti adrenergici, che può causare ipoglicemia, iperglicemia, o ipertensione così come beta-bloccanti adrenergici e antinfiammatori non steroidei possono causare una riduzione dell'effetto antipertensivo.

Conclusioni. Visti i risultati, il Centro di Farmacovigilanza, ha iniziato una sensibilizzazione attiva con i medici prescrittori, attraverso incontri periodici, per porre l'attenzione sulle politerapie potenzialmente interagenti, aumentando così la sicurezza d'uso dei farmaci nei pazienti ultrasessantacinquenni.

FREQUENZA DI SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA A FARMACI ANTIBIOTICI PER PROFILASSI PERIOPERATORIA: LA FARMACOVIGILANZA COME GARANTE DI SICUREZZA

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

(a) *Dipartimento del Farmaco, Centro di Farmacovigilanza Aziendale, Asl 10, Firenze*

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

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

Introduzione. Tra gli antibatterici i principi attivi più correlati all'insorgenza di reazioni avverse (ADRs) sono: amoxicillina+ac.clavulanico (47,21%), levofloxacina (15,23%), claritromicina (7,61%), l'amoxicillina (6,60%) e ceftriaxone (6,09%), in particolare con insorgenza di eruzione cutanea generalizzata, eritema, orticaria, epigastralgia, shock anafilattico grave, anafilassi acuta, sincope ed angioedema. Cefalosporine di prima e seconda generazione e amoxicillina+acido clavulanico sono utilizzati in prima e seconda linea nei trattamenti di antibiotico profilassi perioperatoria. Si è reso così necessario approfondire la correlazione tra aderenza al trattamento profilattico e frequenza delle segnalazioni di ADRs dai reparti di Chirurgia. Scopo di questo lavoro è confrontare la frequenza di segnalazione in ambito chirurgico di ADRs da antibiotici all'effettiva incidenza di ADRs ad essi correlate.

Metodi. Si sono selezionati dalle Linee Guida i farmaci maggiormente impiegati in profilassi perioperatoria e ricercate le segnalazioni per ADRs ad essi correlate per il 2013 nell'ambito dell'Azienda Sanitaria di Firenze (ASF).

Risultati. Secondo Linee Guida, i farmaci utilizzati in prima linea sono cefalosporine, mentre l'associazione amoxicillina+acido clavulanico viene utilizzata in seconda. Nell'anno 2013 sono state raccolte 21 segnalazioni di ADRs (6 gravi - 15 non gravi) da cefalosporine e 95 (12 gravi - 83 non gravi) da amoxicillina+acido clavulanico. Le segnalazioni sono prevalentemente correlate a terapie antibiotiche dirette a patologie infettive e raramente a trattamenti di profilassi.

Conclusioni. La frequenza di segnalazione di ADRs dovute ad antibiotici in ambito chirurgico non è in linea con l'incidenza di ADRs provocate da questa categoria di farmaci. Sarebbe importante capire se effettivamente non si verificano reazioni avverse in ambito di profilassi perioperatoria o se invece vi sono fenomeni di sottosegnalazione da parte dei reparti di Chirurgia. In quest'ottica è auspicabile un lavoro collaborativo tra medico e responsabili di Farmacovigilanza, al fine di poter controllare l'aderenza dei trattamenti alle Linee Guida e garantire una maggiore sicurezza e tutela del paziente.

P USO DEI CANNABINOIDI IN TERAPIA: PRIMO MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE

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

(a) *Dipartimento del Farmaco, Centro di Farmacovigilanza Aziendale, Asl 10, Firenze*

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

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

Introduzione. Con la L.R. n. 18/2012 e il DM del 23/1/13 sono state introdotte le sostanze vegetali a base di Cannabis in tabella II sez B, rendendone possibile la prescrizione e l'allestimento di preparazioni magistrali. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con la Determina n. 387 del 9/4/2013, ha autorizzato invece l'immissione in commercio di delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo (THC/CBD) spray per la spasticità muscolare in pazienti con Sclerosi Multipla non *responder* a terapie di prima o seconda linea. Nella letteratura scientifica sono riportati molti studi circa l'impiego della Cannabis e dei suoi derivati in numerosi contesti clinici con differenti livelli di evidenza circa l'efficacia e la tollerabilità. Da tali studi sono emersi una serie di effetti avversi comprendenti: disordini respiratori, gastrointestinali, del sistema nervoso centrale, cardiovascolari, renali, urinari e psichiatrici. Obiettivo del lavoro è effettuare un monitoraggio delle ADRs segnalate in Italia, e in particolare nella Regione Toscana in seguito ad assunzione di medicinali a base di cannabinoidi.

Metodi. La raccolta dati è stata effettuata utilizzando la Rete di Farmacovigilanza, nel periodo intercorrente tra 1/1/2014 e 30/6/2015. Nell'analisi sono comprese le ADRs dovute sia all'assunzione delle preparazioni magistrali che della specialità medicinale presente in commercio.

Risultati. Le segnalazioni riportate in Italia sono state 124 delle quali il farmaco sospetto risulta: il preparato magistrale (7) e la specialità medicinale (117). 102 ADRs sono state non gravi, 20 gravi e 2 non definite; il 60% hanno portato a risoluzione completa, il 9% a miglioramento, il 30% a esito non disponibile. Per quanto riguarda la fonte, il maggior numero di segnalazioni sono state inserite da medici ospedalieri (59), da farmacisti (30) e da specialisti (29). La maggior parte di queste segnalazioni proviene dalle Regioni Puglia (28), Lombardia (27), Sicilia (26) ed Emilia-Romagna (14). La Regione Toscana ha inserito invece 9 segnalazioni: 6 di esse riportano come farmaco sospetto la preparazione magistrale, solo 3 la specialità medicinale. In tutti i casi si riscontra una risoluzione completa della reazione avversa. La fonte delle segnalazioni risulta in linea con le fonti di segnalazioni nazionali. Tra tutte le ADRs, la quasi totalità riguarda disordini quali confusione mentale, capogiro, vertigini e debolezza muscolare.

Conclusioni. La Cannabis e i suoi derivati sono dotati di potente azione farmacologica che può causare reazioni avverse anche gravi ma attese, visto il quadro attuale di segnalazione, sarà necessario continuare il monitoraggio negli anni avvenire al fine di determinare l'effettiva sicurezza di utilizzo di tali molecole e individuare le eventuali ADRs inattese.

MANTENERE EFFICIENZA IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA ALLA LUCE DELLA NUOVA NORMATIVA

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

(a) *Dipartimento del Farmaco, Centro di Farmacovigilanza Aziendale, Asl 10, Firenze*

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

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

Introduzione. Con il Decreto Ministeriale 3/04/2015, che recepisce le direttive europee 2010/84/UE e 2012/26/UE, si introducono cambiamenti mirati ad aumentare l'efficacia e la rapidità degli interventi di farmacovigilanza, in quanto la definizione di Reazione Avversa cambia in "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale", includendo l'errore terapeutico, l'abuso, il misuso, l'uso *off label*, il sovradosaggio ed l'esposizione professionale. Tra gli obiettivi emerge quello di consolidare la sensibilizzazione alla segnalazione spontanea, soprattutto a livello degli operatori sanitari, introducendo una tempistica precisa: entro 36 ore nel caso di farmaci biologici (vaccini inclusi) ed entro 48 per tutti gli altri. La Toscana, a partire dal 2004, ha registrato un continuo incremento delle segnalazioni, superando abbondantemente il *Gold Standard* dell'OMS, con 5.084 segnalazioni e con un tasso di segnalazione di 1.376, nel 2014. Obiettivo del lavoro è dimostrare l'efficacia del sistema toscano, attraverso il continuo incremento della sensibilizzazione e rispecchiato dal continuo aumento di segnalazione.

Metodi. L'analisi del numero di segnalazioni dalla Rete Nazionale riguardanti, stratificati per gravità e per esito, le fonti di segnalazione e le categorie di farmaci che hanno maggiormente determinato ADRs.

Risultati. Analizzando le 5.084 segnalazioni inserite nel 2014, il 63,6% sono non gravi, il 34,1% gravi, l'1,7% non definite e lo 0,5% con decesso. Hanno portato a miglioramento il 47,9% di esse, a risoluzione completa il 28,61%, esito non disponibile il 19,29%, e in percentuale inferiore al 3% a paziente non ancora guarito o a risoluzione con postumi. La fonte è nel 73,6% dei casi un medico ospedaliero, +43% rispetto al tasso nazionale, grazie anche ai progetti di Farmacovigilanza attiva nei DEA, seguito da medici di medicina generale, farmacisti e infermieri. Confrontando le categorie di farmaci responsabili delle ADRs totali e delle gravi si nota che la percentuale maggiore è data dai farmaci del sangue e organi emopoietici, in entrambi i casi. Al secondo posto tra le gravi vi sono quelli del sistema muscolo-scheletrico, che nel totale delle reazioni sono invece preceduti da quelli del sistema nervoso, dagli antinfettivi generali e da quelli dell'apparato gastrointestinale e metabolismo.

Conclusioni. Nel primo semestre 2015 la Regione Toscana ha inserito 2.729 segnalazioni, +18,24% rispetto allo stesso periodo del 2014 confermando il suo terzo posto tra le Regioni italiane per segnalazioni inserite, comprensive dei vaccini, e sottolineando come la sicurezza d'uso dei medicinali sia un obiettivo prioritario da raggiungere.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E IL LORO REALE UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA: ESPERIENZA DELLA ASL CN1

Manescotto Valeria, Giordanengo Cinzia, Perrino Francesca, Silvestro Lorena, Mellano Stefania, Cagliari Elga

Struttura Complessa Farmacia Territoriale, ASL CN1, Cuneo

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono indicati per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di fibrillazione atriale. L'efficacia è stata dimostrata in ampi trial, tuttavia esistono problemi di trasferibilità dei dati alla pratica clinica: scarsa esperienza negli ultraottantenni, nei pazienti in politerapia, con grave insufficienza renale o epatopatie attive. La farmacia territoriale dell'ASL CN1 ha proposto ai MMG uno studio osservazionale volto ad approfondire l'utilizzo dei NAO nelle reali condizioni d'impiego.

Metodi. Nel II semestre 2014 i MMG coinvolti hanno arruolato e monitorato i pazienti in terapia con NAO che accedevano al loro ambulatorio, compilando una scheda *ad hoc* per la raccolta di dati anamnestici, clinici/laboratoristici, terapeutici e dati di *follow-up* (esami clinici post trattamento; aderenza, ADR).

Risultati. Allo studio hanno partecipato 35 MMG arruolando 111 pazienti (59% maschi) con un'età media di 75,2 anni, di cui il 34,5% ultraottantenne. I pazienti *naive* sono il 35%. Al 69% dei pazienti è stato prescritto dabigatran, al 18% rivaroxaban e al 13% apixaban. 4 pazienti ultraottantenni assumevano dosaggi maggiori (3 dabigatran e 1 apixaban). L'8,1% li assumeva in presenza di potenziali controindicazioni: 5 epatiti, 3 polipi/diverticoli, 1 ulcera duodenale. Le patologie concomitanti rilevate che possono aumentare il rischio di ADR sono state: 15 casi di disturbi gastrointestinali, 4 di insufficienza renale, 3 di epatopatia, 2 di demenza, 1 di ulcera trofica agli arti inferiori, 1 di pregressa emorragia intracranica; 4 pazienti presentavano almeno 2 di questi fattori di rischio. Tra i farmaci cosomministrati in grado di interferire con la farmacocinetica/farmacodinamica dei NAO: 7 amiodarone, 3 ASA, 2 SSRI, 2 steroidi, 2 carbamazepina, 2 diltiazem, 1 duloxetina e 5 associazioni: metotrexato+steroidi, venlafaxina+ASA, SSRI+ASA, amiodarone+SSRI e diltiazem+ASA. 4/111 pazienti hanno sospeso il farmaco: 1 ictus (dabigatran), 2 affetti da FAV (dabigatran e rivaroxaban) e 1 per ritorno in TAO (dabigatran). 3 pazienti hanno ridotto il dosaggio: 1 per epigastralgia, 1 per ematuria (entrambi dabigatran) e 1 in concomitanza ad un intervento chirurgico (rivaroxaban). A 13 pazienti con insufficienza renale moderata (GFR <50 ml/min) o grave (GFR <30 ml/min) è stato prescritto un NAO (8 dabigatran, 3 rivaroxaban, 2 apixaban) Su 39 pazienti in terapia con NAO dal 2013, il 20,5% non ha effettuato un nuovo controllo nel 2014.

Conclusioni. I pazienti, come atteso, sono in larga misura anziani: 1/3 è ultraottantenne. Il 27% è affetto da patologie che possono aumentare il rischio di sanguinamento, il 22% è in terapia con farmaci interagenti con i NAO e il 13% ha un

GFR<50ml/min. Solo 1/5 dei pazienti è stato sottoposto a esami laboratoristici dopo 1 anno di terapia. I risultati ottenuti evidenziano l'esigenza di identificare dei percorsi clinici condivisi con gli specialisti per la presa in carico dei pazienti al fine di ottimizzare l'impiego dei NAO in base a principi di appropriatezza e di equità di accesso alle cure.

CONSUMO DI FARMACI IN GRAVIDANZA E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELLA REGIONE LAZIO

Maraschini Alice (a), Ventura Martina (b), Kirchmayer Ursula (b), Buoncristiano Marta (a), Davoli Marina (b), Donati Serena (a)

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

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

Introduzione. Nonostante il potenziale rischio teratogeno, la complessa valutazione del profilo beneficio/sicurezza e la difficile comunicazione del rischio alle donne, in Italia gli studi *population based* relativi al consumo di farmaci in gravidanza sono pochi e non recenti.

Metodi. Il progetto ha adottato una duplice metodologia: uno studio di popolazione generale basato su sistemi informativi sanitari e un'indagine campionaria intervistando le donne in puerperio.

Risultati. Lo studio di popolazione generale ha incluso 189.923 donne, l'81% delle quali ha ricevuto almeno una prescrizione in gravidanza. I principi attivi a rischio prescritti più frequentemente sono il progesterone e l'idrossiprogesterone. Il primo prescritto nel 19% delle gravidanze, nonostante non siano disponibili prove di efficacia a sostegno della terapia della minaccia d'aborto mediante progestinici ad eccezione di rari casi di poliabortività; il secondo, considerato a rischio teratogeno dalla *Food and Drug Association*, prescritto nel 3,5% delle gravidanze. Tra i farmaci a rischio teratogeno va segnalata la prescrizione di ACE-Inibitori e Sartani (0,3%), benché siano disponibili farmaci sicuri per il trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza. In base al modello logistico hanno maggiore probabilità di assumere farmaci a rischio teratogeno e a rischio di inappropriata clinica le donne con età ≥ 35 anni, quelle con basso titolo di studio e, le cittadine italiane rispetto alle straniere. L'indagine campionaria è stata condotta in tre centri nascita: l'Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma, l'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina e l'Ospedale Belcolle di Viterbo. Oltre all'utilizzo di farmaci sono stati indagati l'assunzione di prodotti non prescrivibili attraverso il Servizio sanitario nazionale, l'abitudine al fumo e il consumo di alcol. Sono state coinvolte 562 donne con un tasso di adesione del 94%. Il 98% delle intervistate ha assunto almeno un prodotto terapeutico durante la gravidanza (91% escludendo vitamine e minerali). L'assunzione di acido folico è risultata appropriata solo per il 19% del campione mentre il 75% delle donne lo ha assunto solo dopo il concepimento. Il 60% delle donne fumatrici ha smesso di fumare non appena ha saputo di essere incinta e un ulteriore 24% ha ridotto il numero di sigarette fumate.

Conclusioni. Nella Regione Lazio si riscontra un numero consistente di prescrizioni durante la gravidanza, in linea con altri studi europei. Le prescrizioni considerate clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno sono molto contenute ma, nonostante il rischio sia riconosciuto, non del tutto assenti, è pertanto opportuno un aggiornamento dei professionisti sanitari sulle criticità prescrittive evidenziate.

USO DI BIOSIMILARI DEI FATTORI STIMOLANTI LE COLONIE GRANULOCITARIE NELLA PRATICA CLINICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO, DI POPOLAZIONE NEGLI ANNI 2009-2014

Marcianò Ilaria (a), Ingrasciotta Ylenia (b), Giorgianni Francesco (a), Bolcato Jenny (c), Pirolo Roberta (c), Chinellato Alessandro (c), Pagliaro Claudia (d), Tari Michele (d), Gini Rosa (e), Ientile Valentina (a), Pastorello Maurizio (f), Uomo Ilaria (f), Pollina Addario Walter Sebastiano (g), Scondotto Salvatore (g), Cananzi Pasquale (h), Santarpià Maria Carmela (i), Caputi Achille Patrizio (a,b), Trifirò Gianluca (a,b)

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

(b) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

(c) *Unità Locale Socio-Sanitaria 9, Servizio Farmaceutico, Treviso*

(d) *Azienda Sanitaria Locale Caserta 1, Caserta*

(e) *Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze*

(f) *Dipartimento di Farmacia, Azienda Sanitaria Locale, Palermo*

(g) *Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Assessorato della Salute, Regione Sicilia, Palermo*

(h) *Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Assessorato Regionale della Salute, Dipartimento Pianificazione Strategica, Servizio 7 Farmaceutica, Palermo*

(i) *Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi, Messina*

I fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) sono indicati nel trattamento della neutropenia in pazienti sottoposti a chemioterapia o con cirrosi epatica o immunodeficienza umana o sottoposti a trapianto di midollo osseo/fegato/rene. L'obiettivo dello studio è stato analizzare il profilo prescrittivo dei G-CSF in quattro aree geografiche italiane, nelle quali sono stati adottati differenti interventi di politica sanitaria per promuovere l'impiego dei biosimilari in pratica clinica. Questo studio di farmaco-utilizzazione, retrospettivo, è stato condotto negli anni 2009-2014, utilizzando i *database* amministrativi della Regione Toscana e delle Aziende Sanitarie Locali di Palermo, Caserta e Treviso, coprendo una popolazione di quasi 6,5 milioni. Gli utilizzatori di G-CSFs (prodotti di riferimento e biosimilari del filgrastim, lenograstim e pegfilgrastim) sono stati caratterizzati e prevalenza d'uso, proporzione di utilizzatori di biosimilari e *switching pattern* sono stati misurati nei sei anni di studio nei quattro centri. In totale, 27.557 pazienti hanno utilizzato G-CSF negli anni 2009-2014. Di questi, 26.597 (96,5%) erano utilizzatori *naïve* (nessuna prescrizione di G-CSF nell'anno precedente la data indice, cioè data della prima dispensazione di G-CSF negli anni 2009-2014). La prevalenza d'uso dei G-CSF è aumentata dal 2009 al 2014 a Caserta (0,6-1,2 per 1.000 abitanti), Treviso (0,6-1,0 per 1.000 abitanti) ed in Toscana (0,8-1,1 per 1.000 abitanti), mentre a Palermo è lievemente diminuita (1,1-0,9 per 1.000 abitanti). La proporzione di utilizzatori di biosimilari, sul totale degli utilizzatori di G-CSF, è aumentata nei quattro centri negli anni studiati, da 0,2% (2009) a 64,5% (2014). Tale

aumento è stato più significativo a Treviso (0-80,2%), Palermo (0-79,1%) ed in Toscana (0,4-71,1%). A Caserta, la percentuale di utilizzatori di biosimilari ha subito un incremento tra 2009 e 2014 (0-27,7%), con una riduzione nel 2013 (9,6%), dovuta a problemi tecnici nella dispensazione del farmaco tramite DPC. Nel primo anno di trattamento, lo *switch* tra i diversi G-CSF è stato frequente (21,2%), soprattutto verso il lenograstim (35,8% sul totale degli *switcher*). Nel dettaglio, sul totale degli *switcher* di ogni Centro, era più frequente lo *switch* verso pegfilgrastim a Caserta (36,5%) ed in Toscana (32,3%), mentre a Palermo quello verso il lenograstim (40,1%) ed a Treviso verso il filgrastim biosimilare (32,5%). L'uso di biosimilari dei G-CSF è aumentato significativamente nel periodo studiato, nonostante si evidenzia una eterogeneità nei quattro centri, a causa dei diversi interventi di politica sanitaria. Sono necessarie nuove strategie per migliorare la penetrazione nel mercato di farmaci a basso costo, come i biosimilari, e per armonizzare gli interventi di politica sanitaria a livello Regionale con l'obiettivo di ottimizzare la spesa farmaceutica.

GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO: DALLA TEORIA ALLA PRATICA

Marconi Bettina (a), Rinaldi Debora (a), Barberini Cinzia (a), Signoretta Vincenzo (a), Busani Corrado (a,b), Ragni Pietro (c), Riccò Daniela (c)

(a) *Dipartimento Interaziendale Assistenza Farmaceutica Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

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

(c) *Direzione Sanitaria Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

Introduzione. La gestione del rischio clinico è un processo sistematico che impiega strumenti per identificare, trattare i rischi e migliorare la sicurezza dei pazienti. Un'azienda farmaceutica ha comunicato la sospensione della commercializzazione del Trazodone (T), T 25 mg/ml gocce, e la sostituzione con T 60 mg/ml gocce, con concentrazione di principio attivo doppia per ogni singola goccia. Pertanto sono state adottate misure di prevenzione per ridurre la probabilità di errore e di sovradosaggi, che potrebbero causare sonnolenza, aumentato rischio di cadute, allungamento dell'intervallo Q-T.

Metodi. L'AUSL di Reggio Emilia ha sviluppato azioni mirate utilizzando tecniche di gestione che hanno tradotto l'obiettivo in risultato. In una prima fase di "definizione del progetto" si è analizzato l'obiettivo e definita la struttura organizzativa con le risorse necessarie alla realizzazione del lavoro. Quindi sono state definite le tappe intermedie per il conseguimento del risultato e per la realizzazione del progetto.

Risultati. La sinergia delle azioni ha permesso una tempestiva risposta alla criticità sollevata dal cambio di dosaggio. A cura della Direzione Sanitaria, dell'area Rischio Clinico e del Dipartimento Farmaceutico sono state redatte due lettere relative al cambio di dosaggio: una informativa e una di interventi per il contenimento del rischio di errori, divulgate a medici, reparti e strutture. La consegna alle Unità Operative del nuovo dosaggio è avvenuta soltanto dopo dichiarazione dell'esaurimento scorte del vecchio dosaggio. Le prescrizioni in regime di distribuzione diretta sono state considerate valide se aggiornate dai medici prescrittori stessi. Tutti gli operatori sanitari coinvolti hanno richiamato l'attenzione di pazienti e/o caregiver al cambio di dosaggio ed hanno distribuito un apposito depliant. La stesura delle lettere e la tabella di conversione del dosaggio hanno costituito uno strumento per la sicurezza del paziente, utili sia nel momento del cambio di farmaco sia in futuro, a interrompere l'abitudine con il precedente dosaggio. Tramite il ritiro nelle farmacie ospedaliere, i referenti di strutture e i reparti hanno preso visione e informato tutti i collaboratori con i tempi necessari al fine di ridurre l'errore con il paziente.

Conclusioni. La sicurezza dei cittadini da parte delle Aziende Sanitarie non è garantita solo da interventi settoriali ma deriva dall'azione integrata di competenze differenti. Il caso del "T" gocce, ha rappresentato un'azione mirata di gestione del rischio, che ha confermato che la tempestività e la collaborazione tra operatori sanitari, medici e pazienti sono fondamentali per la prevenzione dell'errore e per la sicurezza del paziente.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA REGIONE LAZIO: CONFRONTO TRA LE CARATTERISTICHE DEGLI UTILIZZATORI E LE PRINCIPALI INDICAZIONI D'USO

Mayer Flavia (a), Kirchmayer Ursula (a), Agabiti Nera (a), Belleudi Valeria (a), Cappai Giovanna (a), Fusco Danilo (a), Schneeweiss Sebastian (b), Davoli Marina (a), Patorno Elisabetta (b)

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

(b) *Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA*

Introduzione. In Italia, da luglio 2013 sono entrati in commercio i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), Dabigatran (Dab), Rivaroxaban (Riv) e Apixaban (Api), che si aggiungono agli anti-vitamina-K (AVK). La principale indicazione è la prevenzione di ictus ischemico/embolia sistemica nei pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). I NAO non sono indicati in pazienti con elevato rischio di sanguinamento, ridotta funzionalità renale, che assumono farmaci noti per interazioni rilevanti. Obiettivo dello studio è confrontare le caratteristiche degli utilizzatori di NAO e AVK rispetto alle principali indicazioni d'uso.

Metodi. Dai Sistemi Informativi Sanitari (SIS) del Lazio è stata selezionata una coorte di pazienti con FANV nuovi utilizzatori di anticoagulanti orali tra luglio 2013-dicembre 2014. Utilizzando le informazioni registrate nei SIS nell'anno precedente la prima prescrizione (prescrizione indice), sono state ricostruite le caratteristiche demografiche e cliniche.

Risultati. Nel periodo in studio i nuovi utilizzatori di anticoagulanti orali erano 11.907, di cui il 32% nuovi utilizzatori di NAO (17% Dab, 9% Riv, 6% Api). Gli utilizzatori di NAO e AVK risultavano simili per genere, con età media di 75 anni. Tra i NAO, gli utilizzatori di Dab erano i più giovani (74 anni vs 77 Riv e Api). Il rischio tromboembolico risultava simile per gli utilizzatori di NAO e AVK (media CHAD₂VASC₂ score=3). La proporzione di chi aveva un CHAD₂VASC₂ score alto (≥ 2) era il 74% negli AVK e tra i NAO oscillava dal 70% (Dab) al 77% (Api). Gli utilizzatori di NAO e AVK presentavano un rischio emorragico simile (media HAS-BLED score=2,3); la proporzione di chi aveva un HAS-BLED score alto (≥ 3) era il 44% negli AVK e tra i NAO oscillava dal 42% (Dab) al 48% (Riv, Api). Per gli AVK risultava maggiore la proporzione degli utilizzatori con precedente sanguinamento (3,2% vs 2,8% NAO, con il 4% Riv) e malattie renali (12% vs 7% NAO: 5% Dab, 9% Riv, 8% Api), e minore la proporzione di ictus ischemico/embolia sistemica precedente (6% vs 10% NAO). Gli utilizzatori di AVK assumevano più di 5 farmaci diversi nel mese precedente la prescrizione indice (63% vs 53% NAO) e il 52% assumeva farmaci che devono essere usati con cautela in quanto aumentano il rischio di sanguinamento (vs 45% NAO).

Conclusioni. Gli utilizzatori di NAO e AVK risultano simili in termini di età, rischio tromboembolico ed emorragico. Gli utilizzatori di NAO avevano meno sanguinamenti precedenti e malattie renali, e più ictus precedenti. I risultati riportati costituiscono parte delle analisi preliminari che saranno utilizzate per condurre uno studio sull'efficacia e sulla sicurezza dei NAO.

IBUPROFENE E IPOTERMIA NEI BAMBINI: ANALISI DELLA BANCA DATI DI SEGNALAZIONE SPONTANEA ITALIANA

Melis Mauro (a), Donati Monia (a), Monaco Luca (a), Biagi Chiara (a), Vaccheri Alberto (a), Sottosanti Laura (b), Motola Domenico (a)

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

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

Introduzione. Da un'analisi dei possibili segnali di sicurezza presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) riferita al secondo semestre del 2014, è emersa una potenziale associazione tra l'uso di ibuprofene e ipotermia in età pediatrica. Per ipotermia si intende una temperatura centrale al di sotto dei 35°C, laddove la normale temperatura è definita intorno ai 37°C. Nelle schede tecniche dei farmaci contenenti ibuprofene commercializzati in Italia l'ipotermia non è mai menzionata come reazione avversa nelle formulazioni pediatriche; viene invece riportata come sintomo di sovradosaggio per diverse formulazioni orali (comprese). Allo stesso modo in letteratura vi sono poche informazioni riguardanti questa possibile associazione farmaco-reazione a dosaggi terapeutici e la maggior parte dei casi individuati si riferisce a sovradosaggio. Scopo della ricerca è descrivere i casi di ipotermia associati ad ibuprofene presenti nella RNF.

Metodi. Ad oggi la RNF raccoglie 257.089 segnalazioni di sospette ADR da farmaci, letteratura esclusa. Ogni sei mesi, le nuove ADR registrate nella RNF vengono analizzate individualmente attraverso un'analisi qualitativa e quantitativa delle coppie farmaco-reazione utilizzando un parametro statistico di disproporzionalità detto *Proportional Reporting Ratio* (PRR) con relativo intervallo di confidenza (IC95%). Tutte le ADR presenti nella rete sono codificate secondo la terminologia MedDRA e su ogni report viene effettuata l'attribuzione del nesso di causalità attraverso l'algoritmo di Naranjo.

Risultati. A settembre 2015, nella RNF sono stati inseriti 19 casi di ipotermia associata ad ibuprofene. Il PRR relativo a questa potenziale associazione farmaco-reazione è di 14,8 (IC 9,1-24,71). Tutte le segnalazioni sono riferite a pazienti pediatrici (10 femmine e 9 maschi) con un'età media di 2,5 anni. Nel 74% dei casi l'ibuprofene è stato il solo farmaco somministrato e solo in due casi è riportato un sovradosaggio. L'ipotermia è sempre insorta entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco e per il 63% dei pazienti si è registrato un *dechallenge* positivo. In tutti i 19 casi l'ADR è andata incontro a risoluzione completa.

Conclusione. Tale analisi sembra suggerire una potenziale associazione tra l'uso di ibuprofene e la comparsa di ipotermia in pazienti pediatrici. Attualmente, non ci sono evidenze di un possibile meccanismo di tossicità che possa supportare una possibile correlazione. Tuttavia, la maggiore suscettibilità di questa classe di pazienti nel manifestare potenziali ADR e la rilevanza clinica che l'ipotermia potrebbe assumere, suggeriscono l'opportunità di eseguire ulteriori approfondimenti.

ESPOSIZIONI PEDIATRICHE AD INTEGRATORI DI FLUORO: VALUTAZIONE DEI RISCHI TOSSICOLOGICI DAL RILIEVO EPIDEMIOLOGICO DEL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

Milani Fabrizia, Moro Paola Angela, Davanzo Franca, Menniti Ippolito Francesca, Da Cas Roberto

Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Ospedale Maggiore Cà Granda, Milano

Introduzione. La somministrazione di integratori a base di fluoro a bambini molto piccoli è pratica comune da parte delle neomadri, nonostante le Linee Guida pediatriche consiglino il supplemento solo nei soggetti ad alto rischio di carie. Il fluoro assorbito per via orale si lega al calcio plasmatico e, in caso di dosi sovraterapeutiche, può causare ipocalcemia alla quale conseguono alterazioni del ritmo cardiaco e crisi di ipertono muscolare simil tetaniche. Sono considerate pericolose dosi superiori ai 5 mg/kg, mentre fra dosi comprese fra 3 e 5 mg/kg peso corporeo sono riportati in letteratura solo sintomi gastrointestinali. Alcuni integratori in commercio presentano concentrazioni elevate di fluoro ioni in confezioni prive di tappo di sicurezza; questi preparati hanno basso indice terapeutico e possono costituire un pericolo sia nel caso di errori terapeutici sia di assunzione accidentale da parte dei bambini.

Metodi. Sono stati analizzati i casi clinici di esposizione ad integratori di fluoro registrati dal Centro Antiveleni di Milano nel periodo 01/01/2011-30/06/2015. Sono stati esclusi i casi di esposizione a preparazioni farmaceutiche registrate come medicinali.

Risultati. Sono stati identificati 375 pazienti, risultati per il 54,4% di sesso femminile (n=204), e per il 45,3% (n=170) di sesso maschile. L'età dei soggetti era compresa fra 6 giorni e 7 anni, con particolare coinvolgimento dei bambini tra 1 e 4 anni (n=331 casi; 88,3%). In 29 casi si è trattato di bimbi di età inferiore ad un anno. Le circostanze dell'esposizione erano generalmente non intenzionali, principalmente per assunzione accidentale da parte di bambini (n=335, 89%), ed in 37 casi (9,8%) per errore terapeutico commesso dei genitori. Al momento della richiesta di consulenza solo 32 pazienti (8,5%) erano sintomatici e presentavano dei sintomi gastrointestinali, prevalentemente episodi di vomito. Nel 23,7% dei casi (n=89) è stato consigliato un trattamento ospedaliero mentre, nel 40% (n=150) un trattamento domiciliare.

Conclusioni. I dati evidenziano il possibile rischio di ingestione incongrua di ioni fluoruro in età pediatrica, in particolare nel caso in cui i bambini riescano ad appropriarsi del flacone di prodotto lasciato incautamente incustodito. L'elevata concentrazione di F- presente in alcuni preparati, che arrivano a contenere sino a 0,25 mg/gtt contro gli 0,0625 mg/gtt della corrispettiva forma medicinale può costituire un serio pericolo anche in caso di errore terapeutico, soprattutto in neonati e lattanti. Si ritiene che sarebbe utile limitare la concentrazione del fluoro e dotare i flaconcini di chiusura di sicurezza, attualmente non obbligatoria per la classe degli integratori alimentari.

P PROGETTO DI EDUCAZIONE AL BUON USO DEL FARMACO: CAMPAGNA DI INFORMAZIONE SUI FARMACI GASTROPROTETTORI NELLA ASL SASSARI

Milia Laura, Carta Rita Lucia, Fois Maria Paola, Dachena Ornella, Carlini Luigia
Giuseppa, Doddo Maria Teresa, Fadda Maria Luisa, Fois Caterina, Ballario Maddalena,
Scognamillo Andreina

Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL Sassari

Introduzione. Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano la classe di farmaci che incide maggiormente sulla spesa farmaceutica della ASL 1 di Sassari con consumi in continua crescita (nel 2014 si è registrato un incremento del 6,1% delle confezioni dispensate rispetto al 2013). Dal rapporto OSMED 2014 sul profilo di utilizzazione degli IPP emerge che oltre il 43% dei pazienti trattati non rientra nei criteri di rimborsabilità previsti dalle note AIFA 1 e 48. Alla luce di questi dati e dietro sollecitazione dei MMG il Servizio Farmaceutico della ASL 1 di Sassari ha promosso una campagna d'informazione sui farmaci "gastroprotettori" rivolta sia alla popolazione generale che agli operatori sanitari. Si è pensato di mettere a disposizione dei pazienti dei depliant informativi che prendessero in considerazione alcune problematiche tra quelle più rilevati legate all'utilizzo di questa classe di farmaci. Obiettivo della campagna è quello di fornire uno strumento d'informazione al cittadino sull'importanza dell'uso corretto e sicuro dei farmaci gastroprotettori e agevolare il medico in un percorso prescrittivo appropriato.

Metodi. Un'equipe di farmacisti della ASL Sassari con la collaborazione del farmacista informatore ha effettuato una raccolta di articoli e documenti relativi agli IPP selezionando le informazioni più importanti e utili all'obiettivo. I temi e gli argomenti scelti sono stati trattati con un linguaggio semplice e accessibile a tutti permettendo la realizzazione di poster e brochure di facile lettura e di notevole impatto grafico. L'iniziativa è stata condivisa e patrocinata dall'Ordine dei Medici e dei Farmacisti della Provincia di Sassari.

Risultati. Sono stati predisposti e realizzati 600 poster a colori formato 50x70 e 20.000 opuscoli pieghevoli a colori da distribuire presso le farmacie del territorio, gli ambulatori dei Medici di Medicina Generale e le strutture ospedaliere e ambulatoriali. Nelle brochure informative sono stati affrontati i seguenti temi: le condizioni per le quali l'uso dei IPP non è appropriato; i rischi associati al loro uso continuativo e le possibili interazioni derivanti dall'associazione con altri medicinali; sono stati esemplificati i criteri di concedibilità previsti dalle Note AIFA 1 e 48 e le indicazioni cliniche per le quali i gastroprotettori sono prescrivibili ma non rimborsabili dal SSN. È stata richiamata inoltre l'attenzione dei cittadini ad un uso responsabile dei farmaci quando usati in autoprescrizione non assistita, sottolineando la centralità del medico curante come figura di riferimento.

Conclusioni. La verifica sull'evoluzione dei comportamenti prescrittivi dei medici sarà valutata con il monitoraggio e controllo delle prescrizioni di IPP nel territorio della ASL. I risultati saranno condivisi con gli operatori sanitari che hanno partecipato alla campagna informativa. L'interesse con cui è stato accolto il progetto ha permesso di valutare la possibilità di promuovere altre campagne educative destinate ai cittadini e operatori sanitari.

ESITI DELLA VALUTAZIONE MENSILE DEI SEGNALI *EUDRAVIGILANCE*: L'ESPERIENZA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELL'EMILIA-ROMAGNA

Monaco Luca (a), Melis Mauro (a), Donati Monia (a), Biagi Chiara (a), Sangiorgi Elisa (b), Vaccheri Alberto (a), Motola Domenico (a)

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

(b) *Servizio Assistenza Territoriale, Assessorato alla Sanità, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

Introduzione. Nel mese di luglio 2012 è entrato in vigore un nuovo regolamento UE 1235/2010 in materia di farmacovigilanza e, tra le novità apportate, è stata introdotta l'analisi periodica dei segnali su dati *Eudravigilance* (EV), il *database* dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse provenienti da tutti gli stati membri. La procedura prevede il monitoraggio continuo delle ADR con l'obiettivo di facilitare l'individuazione di eventuali segnali di sicurezza. L'EMA invia alle agenzie regolatorie nazionali i file contenenti tutte le possibili ADR associate ad alcuni Principi Attivi (PA) fino al periodo di interesse; in l'Italia, L'AIFA si avvale dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) per la valutazione dei segnali di sicurezza dei farmaci.

Metodi. Al CRFV dell'Emilia-Romagna (RER) sono stati assegnati alcuni farmaci cardiovascolari: digossina, nicardipina, manidipina, delapril e l'associazione ramipril/idroclorotiazide. Mensilmente l'AIFA invia, per ognuno di questi, un file denominato eRMR (*electronic Reaction Monitoring Report*) con le coppie farmaco-reazione estratte da EV assieme a informazioni quali l'eventuale inclusione del P.T. nelle liste *Important Medical Event/Designated Medical Event*, la gravità della reazione, il *Proportional Reporting Ratio* utilizzato come parametro di disproporzionalità. L'analisi di questi dati consente di classificare le coppie di interesse in: *monitor*, quando si ritiene opportuno monitorare la possibile associazione tra farmaco e reazione, *check* qualora se ne richieda uno specifico approfondimento e *closed* se si ritiene conclusa l'analisi della coppia in esame.

Risultati. Da luglio 2012 ad oggi, sono stati analizzati 38 eRMR per ognuno dei PA assegnati al CRFV della RER, e individuate 109 coppie d'interesse: 48 di queste sono in monitoraggio, 27 in *check*, e 34 sono state classificate come *closed*. Sono stati identificati due segnali: nicardipina-edema polmonare acuto durante l'uso *off-label* del farmaco come tocolitico e nicardipina-trombocitopenia, entrambi presentati al *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* per la validazione e successivo provvedimento regolatorio.

Conclusioni. L'esperienza della RER dimostra che la valutazione delle segnalazioni raccolte in *Eudravigilance* ai fini della *signal detection* è una attività scientificamente rilevante e utile per il continuo monitoraggio del rapporto rischio/beneficio dei farmaci sia di più recente commercializzazione ma anche per farmaci in commercio da molto più

tempo e per i quali in assenza di un denominatore così ampio sarebbe stato difficile individuare nuove reazioni avverse. Queste attività concorrono a minimizzare i rischi dei pazienti e a consolidare la loro fiducia nelle istituzioni sanitarie europee.

VIGIFARMACO: PIATTAFORMA PER LA SEGNALAZIONE VIA WEB DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACO

Moretti Ugo (a), Lora Riccardo (a), Pimpinella Giuseppe (b), Sottosanti Laura (b)
(a) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*
(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. La normativa europea in farmacovigilanza, recentemente recepita in Italia dal decreto del 30 aprile 2015, stabilisce che le segnalazioni di reazioni avverse debbano poter essere inviate attraverso un portale web dedicato. In Europa praticamente tutti gli Stati hanno un sito dedicato alla segnalazione via web, e le segnalazioni ricevute tramite il web superano il 60-70% del totale. In Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con l'Università di Verona sede del Centro Regionale di Farmacovigilanza, ha sviluppato una piattaforma per la segnalazione denominata Vigifarmaco, raggiungibile all'indirizzo www.vigifarmaco.it.

Metodi. Vigifarmaco è utilizzabile sia dagli operatori sanitari che dai cittadini. I Responsabili di Farmacovigilanza validano le segnalazioni e codificano le informazioni relative a farmaci e reazioni avverse. Uno specifico algoritmo di codifica converte automaticamente il testo della reazione in codici MedDRA. Le segnalazioni passano da Vigifarmaco alla Rete Nazionale (RNF) in formato XML.

Risultati. Vigifarmaco è in uso nella regione Veneto dal 2014. Da ottobre a dicembre 2015 verrà usata in altre sette regioni italiane. Al termine di questa fase pilota, se verranno confermati i positivi risultati del Veneto, la piattaforma verrà integrata all'interno dei sistemi informativi di AIFA. In Veneto l'uso di Vigifarmaco si è progressivamente esteso, soprattutto presso gli operatori sanitari. Nell'ultimo trimestre oltre il 50% delle segnalazioni è stato inviato tramite la piattaforma con punte oltre il 90% in alcune ASL. Le funzionalità presenti nella piattaforma (ad esempio l'autocodifica MedDRA) hanno contribuito a ridurre in modo significativo il carico di lavoro legato all'inserimento in RNF. Inoltre si è ridotto per queste segnalazioni il tempo di inserimento (intervallo tra la data di ricezione e l'inserimento in RNF). Nel corso del 2016 la piattaforma verrà estesa ai sistemi mobili (Android e iOS).

📄 INTEGRATORI PER SPORTIVI: LE SEGNALAZIONI ATTRAVERSO LA COLLABORAZIONE TRA I CENTRI ANTIVELENI E IL SISTEMA NAZIONALE DI ALLERTA DOPING DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Moro Paola Angela (a), Milani Fabrizia (a), Davanzo Franca (a), Palmi Ilaria (b), Rotolo Maria Concetta (b), Solimini Renata (b), Menniti Ippolito Francesca (c), Da Cas Roberto (c)
(a) Centro Antiveleeni, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano
(b) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(c) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. L'uso di integratori per migliorare la propria forma fisica e/o le prestazioni agonistiche è molto diffusa soprattutto negli ambienti sportivi. Il consumo di tali sostanze, specialmente se in dosi eccessive e per periodi protratti, in associazione a sforzi molto intensi, può sovraccaricare di lavoro di alcuni organi, come il rene, che deve eliminare i cataboliti delle proteine; il cuore, il cui ritmo cardiaco viene alterato dalla stimolazione di xantine e analoghi; il tessuto muscolare, il cui metabolismo viene stimolato in modo eccessivo; o il fegato, per quelle sostanze che hanno un elevato metabolismo epatico, come gli ormoni anabolizzanti. Prodotti contenenti ingredienti vietati in Italia possono essere diffusi attraverso canali di vendita irregolari, come le palestre o i siti Internet.

Metodi. Tra le consulenze svolte dal Centro Antiveleeni nel periodo 01/01/2001-30/06/2015 sono stati identificati i casi correlati all'uso di un integratore per sportivi. Sono stati esclusi i casi di ingestione accidentale in età pediatrica.

Risultati. Sono stati identificati 35 pazienti, 31 maschi e 4 femmine, età tra 14 e 78 anni che avevano assunto il prodotto in modo incongruo (18 casi) o secondo le dosi indicate (17 casi). Si sono evidenziate alterazioni cardiovascolari (15); gastroenteriche (9); neurologiche (7); epatiche (4); renali (3); muscolari (2); respiratorie (2); ematologiche, (1). Significativo il caso di un *bodybuilder* che stava utilizzando l'integratore "Epistane" insieme a un "epatoprotettore naturale": consapevole della tossicità del prodotto si è sottoposto ad esami ematochimici che rivelavano una significativa sofferenza epatica. Le analisi effettuate sull'Epistane dal laboratorio dell'ISS, nell'ambito del Progetto SNAD (Sistema Nazionale di Allerta *Doping*), hanno rilevato la presenza di desossimetiltestosterone e 17alfa-metilepitiostanolo, presenti nella lista di farmaci e sostanze biologicamente o farmacologicamente attive (art. 1 Legge n. 376 del 14.12.2000) o inserite nelle tabelle delle sostanze stupefacenti o psicotrope (art. 14 del DPR 9 ottobre, n 309 e succ. modifiche ed integrazioni). Il principio attivo desossimetiltestosterone, inoltre, non era indicato in etichetta.

Conclusioni. La convinzione che gli integratori siano privi di tossicità e che ad una maggior quantità di sostanza corrisponda anche una maggior efficacia, può portare ad un uso incongruo ed a intossicazioni severe. In particolare, appare rilevante l'azione di stimolazione cardiaca esercitata dalla caffeina e dalla sinefrina. Alcuni prodotti irregolari

sono facilmente acquistabili nelle palestre o attraverso internet. La segnalazione agli organismi competenti consente di monitorare il fenomeno e di attuare interventi cautelativi urgenti.

VALUTAZIONE DELL'USO DEI FARMACI NELLA PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO - ANNO 2014

Moser Verena (a), Da Cas Roberto (b), König Alfred (a), Traversa Giuseppe (b)
(a) *Ufficio Distretti Sanitari, Provincia Autonoma di Bolzano, Alto Adige, Bolzano*
(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. L'ampia disponibilità a livello regionale di archivi automatizzati relativi alle prescrizioni farmaceutiche, alle dimissioni ospedaliere e a quelle specialistiche consente di effettuare analisi descrittive sull'uso dei farmaci nella popolazione ed effettuare studi epidemiologici finalizzati ad approfondire il profilo di beneficio-rischio. La Provincia autonoma di Bolzano gestisce oramai da diversi anni le informazioni che provengono da diversi flussi informativi sanitari; l'utilizzo di questi archivi ha consentito di descrivere il quadro della prescrizione farmaceutica nel 2014.

Metodi. I dati raccolti si riferiscono alla farmaceutica convenzionata (erogata attraverso le farmacie territoriali), alla distribuzione diretta e per conto, e all'erogazione ospedaliera. Le analisi sono state condotte in termini di spesa, quantità di farmaci prescritti (DDD: *Defined Daily Dose*) e prevalenza d'uso. Gli indicatori calcolati sono stati rapportati alla popolazione pesata in base alla struttura demografica, per tenere conto del diverso livello di consumo di farmaci per fascia d'età e sesso.

Risultati. Nel 2014 la spesa territoriale convenzionata a carico del SSN di Bolzano è stata pari a 98,26 Euro *pro capite* (48 milioni di euro), valore del 30% inferiore alla media nazionale. Anche la spesa per la distribuzione diretta di classe A e per la distribuzione per conto è inferiore alla media italiana (42,81 vs 80,76), mentre quella ospedaliera è simile (79,08 vs 80,76). Analizzando la spesa farmaceutica secondo le diverse modalità di erogazione, si rileva che oltre la metà è rappresentata dalla convenzionata territoriale, erogata attraverso le farmacie pubbliche e private, e un terzo dalla somministrazione ospedaliera comprensiva dell'erogazione diretta di farmaci di classe H e della fornitura ai reparti. A livello territoriale un cittadino su due ha ricevuto nel corso del 2014 almeno una prescrizione farmaceutica a carico del SSN; i livelli di uso aumentano con l'età raggiungendo circa 3.000 DDD per mille abitanti *die* nella fascia d'età superiore ai 75 anni, con una differenza di 15 volte rispetto alla fascia 35-44 anni. La popolazione ultrasessantacinquenne assorbe oltre il 60% della spesa e delle dosi consumate. I farmaci cardiovascolari rappresentano circa la metà delle dosi (331 DDD), seguiti da quelli gastrointestinali (82 DDD) e del sistema nervoso centrale (64 DDD). I livelli d'uso nella Provincia di Bolzano sono inferiori, per quasi tutte le categorie terapeutiche, a quelli osservati in Italia, ad eccezione degli antidepressivi, per i quali il consumo in DDD è circa il 20% superiore a Bolzano.

Conclusioni. L'approfondimento dell'uso dei farmaci nella popolazione e le analisi sulla variabilità prescrittiva condotte a livello regionale e provinciale consentono di mettere in evidenza differenze tra livelli attesi in base alla frequenza delle patologie e

caratteristiche della prescrizione. La disponibilità di queste informazioni è di fondamentale importanza per sostenere interventi di formazione e informazione rivolti a medici e farmacisti, il cui obiettivo prioritario è di promuovere un uso più razionale e appropriato del farmaco.

NUOVO MODELLO DI GESTIONE DEI FARMACI ONCOEMATOLOGICI IN UN'OTTICA DI PHARMACEUTICAL CARE

Naddeo Chiara, Scerbo Gaia, Caretta Maria Teresa, Arduini Enrica
Farmacia Satellite, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione. Dal secondo semestre 2014-2015, la Farmacia Satellite di Ematologia del Policlinico Umberto I di Roma, ha attivato una revisione delle procedure di gestione del Farmaco, per garantire i migliori standard di cura ai pazienti, l'appropriatezza prescrittiva e la razionalizzazione della spesa farmaceutica.

Metodi. È stata attivata un'agenda elettronica informatizzata, con l'idea di creare un rapporto diretto farmacista-paziente, che garantisca a quest'ultimo una completa informazione sulle modalità di somministrazione dei farmaci e sulle tossicità correlate, con lo scopo di migliorare l'aderenza alla terapia, di monitorare gli eventi avversi e di garantire un'assistenza farmaceutica continua. Per ogni singolo farmaco in distribuzione diretta ai pazienti, è stato creato un *database* dove vengono registrati gli accessi mensili dei pazienti, i dati anagrafici, la diagnosi, il medico prescrittore, lo schema posologico e gli appuntamenti che il farmacista prende con il paziente per il ritiro della terapia farmacologica. I farmaci attualmente erogati in Distribuzione Diretta ai pazienti sono i seguenti: Sprycel®, Tassigna®, Revolade®, Nplate®, Revlimid®, Thalidomide®, Imnovid®, Revlimid®, Iclusig®, Jakavi®, Mabthera® (farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA), Xagrid®, Noxafil®, Exjade®, Zyvoxid®, Antiretrovirali. Dall'analisi dei dati tramite l'agenda elettronica nel periodo che va da gennaio a giugno 2015 il numero totale dei pazienti che ritirano i farmaci onco-ematologici, presso la Farmacia Satellite di Ematologia, è 545: di questi il 70% è *compliance* al ritiro della terapia, il 20% invece non ritira più il farmaco per regressione della patologia e il 10% non ritira a causa della non risposta già alle prime linee di trattamento.

Risultati. Ad oggi l'utilizzo dell'agenda elettronica risulta essere uno strumento efficace sia in termini di gestione delle terapie, con il monitoraggio della *compliance* dei pazienti, sia per la razionalizzazione delle scorte e controllo della spesa. Infatti questo supporto informatico consente di gestire le scorte dei farmaci onco-ematologici dei pazienti in trattamento e il relativo reintegro in tempo reale necessario al prosieguo delle terapie farmacologiche.

Conclusioni. L'agenda elettronica è risultata uno strumento qualitativo sia per l'assistenza al paziente che per la razionalizzazione delle risorse economiche; si è avuto, inoltre, un aumento di appropriatezza prescrittiva da parte dei clinici, e una collaborazione interdisciplinare attiva sulla gestione dei farmaci *off-label* e quelli inseriti in 648 (defibrotide, rituximab,) minimizzando così il rischio clinico ed ottimizzando le risorse economiche. L'obiettivo futuro è quello di condividere con i medici l'agenda elettronica messa a punto dalla Farmacia, per una migliore e completa *compliance* terapeutica dei pazienti.

P IMPATTO DI UN INTERVENTO MULTI-FASE SULL'INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI NEGLI ANZIANI

Negri Giovanna Albertina (a), Lombardi Marco (a), Del Canale Stefano (a), Maio Vittorio (b)

(a) Azienda USL, Parma

(b) Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

Introduzione. L'inappropriatezza prescrittiva dei farmaci è causa di effetti negativi sia clinici sia economici nella popolazione anziana. Lo scopo di questa ricerca è stato quello di valutare l'impatto di un intervento multifase, realizzato nella AUSL di Parma, volto a migliorare la capacità prescrittiva dei MMG nel paziente anziano.

Metodi. L'intervento multifase prospettico di 3 anni (2007-2009) è stato diretto a tutti i MMG della AUSL di Parma per influenzare l'uso appropriato di farmaci nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. L'intervento ha incluso 3 elementi chiave: 1) lo sviluppo e disseminazione di una lista di farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) da evitare nell'anziano, insieme ad una lista di farmaci alternativi, 2) la revisione annuale della incidenza prescrittiva di PIM, e 3) sessioni educazionali su PIM attraverso *academic detailing* e *case studies*. Usando la banca dati sanitaria regionale farmaceutica, sono stati valutati i cambiamenti nei tassi trimestrali (T) di PIM nella AUSL nel periodo pre-intervento (T1 2005 - T3 2007), intervento (T4 2007 - T4 2009), e post-intervento (T1-T4 2010), sia per i tutti i soggetti anziani esposti a PIM sia per quelli esposti *ex novo*. Un modello di regressione logistica longitudinale è stato adottato per caratterizzare le probabilità di esposizione a PIM nei pazienti anziani della AUSL, usando la AUSL di Reggio Emilia come elemento di comparazione.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 299 MMG (99%), per un totale 111.282 pazienti anziani assistiti. Il tasso di PIM è diminuito dal 7,1% nel periodo pre-intervento, al 4,9% (intervento), al 4,3% (post-intervento). Non si è osservato un cambiamento significativo di probabilità di esposizione a PIM successivamente al periodo di intervento. All'intervento si attribuisce un effetto a lungo termine di riduzione del 18% nella probabilità di esposizione a PIM. Tale effetto non risulta modificato né dalle caratteristiche dei pazienti, né da quelle dei MMG. I risultati per i "nuovi" pazienti anziani esposti a PIM sono analoghi a quelli per la popolazione generale di anziani esposti a PIM.

Conclusioni. L'intervento multifase sui MMG nella AUSL di Parma ha portato ad una significativa riduzione della probabilità di esposizione a PIM nella popolazione anziana. Tale effetto risulta consolidato anche nella fase successiva all'intervento stesso, indicando quindi un radicato cambiamento delle abitudini prescrittive dei MMG. Poiché l'intervento mostra di essere efficace nonostante la variabilità fra pazienti e fra MMG, è ipotizzabile che si possa replicare con successo in altri contesti aziendali.

INTERVENTO DI *STERWARDSHIP* ANTIBIOTICA IN MEDICINA GENERALE

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

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

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

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

(d) *Governo Clinico, Azienda USL, Reggio Emilia*

Introduzione. La quantità di antibiotici prescritti in Italia e in Europa in questi ultimi anni è in continuo aumento; parallelamente emerge in forma molto allarmante il numero di batteri ormai totti-resistenti. Questo problema impone quindi una serie di azioni per favorire la riduzione complessiva di prescrizioni degli antibiotici con particolare riguardo alle classi più fortemente implicate nel fenomeno della multiresistenza; una di queste è quella dei fluorochinoloni. La prescrizione territoriale dei Fluorochinoloni (FC) nel distretto di Scandiano dell'anno 2013 è risultata superiore alla media aziendale del 23,6%. Da una analisi più puntuale del dato è emerso che i trattati con questi farmaci erano così suddivisi: 55% infezioni delle vie urinarie (54% donne, 46% uomini), 30% infezioni vie respiratorie, 15% altre infezioni. Alla luce di questo risultato è stato attivato un progetto di miglioramento con l'obiettivo di incrementare l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci. Il progetto si è sviluppato tra giugno e dicembre 2014.

Metodi.

- Costituzione di un gruppo di lavoro composto dagli *stakeholders* coinvolti nel percorso di appropriatezza prescrittiva dei farmaci composto da: Coordinatori Nuclei di Cure Primarie Distretto di Scandiano, Unità Internistica Ospedale di Scandiano, *Stewardship* antibiotici aziendale, Unità Farmaceutica Distretto di Scandiano;
- definizione di un documento di indirizzo sull'uso appropriato dei fluorochinoloni;
- redazione di una scheda sintetica distribuita ad ogni Medico di Medicina Generale come promemoria delle indicazioni di appropriatezza individuate.

Risultati. Al termine del progetto è emerso che il numero dei casi trattati con FC è diminuito del 41,5%; parallelamente si evidenzia un aumento dei trattati con fosfomicina (+26,3%), cefalosporine orali (+12,8%), clotrimoxazolo (+32,7%) e la diminuzione del numero dei trattati con tutti gli antibiotici (-6,9%). Le schede sintetiche distribuite ai medici si sono rivelate un ottimo strumento di promemoria relativamente ai criteri di appropriatezza prescrittiva individuati.

Conclusioni. I risultati emersi dallo studio si sono rivelati statisticamente significativi e dimostrano che la condivisione degli strumenti e degli obiettivi di appropriatezza/sicurezza tra i vari *stakeholders* coinvolti nella prescrizione dei farmaci è in grado di determinare un significativo miglioramneto nel loro utilizzo nella pratica clinica.

ARMONIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA SUL TERRITORIO: ESPERIENZA DELLA ASL DI LECCO

Panzeri Ferdinando (a), Nisic Andrea Angelo (a), Marangon Veronica (a), Valsecchi Valter (b), Manfredi Adele Lucia (a)

(a) Servizio Assistenza Farmaceutica, ASL della Provincia di Lecco, Lecco

(b) Dipartimento Cure Primarie, ASL, Lecco

Introduzione. La DGR Regione Lombardia n.63/2013 ha posto come obiettivo per il territorio un numero di segnalazioni di ADRs non inferiore a 100 per milione di abitanti di cui il 50% compilate da Medici di Medicina Generale e da Pediatri di Libera Scelta. Per l'Asl di Lecco equivale a 40 segnalazioni/anno. La media di segnalazioni/anno è pari a 22 con un *trend* in aumento. Al fine di sensibilizzare i segnalatori, si è deciso di somministrare un questionario, tramite il Dipartimento Cure Primarie dell'ASL di Lecco e degli Ordini Professionali, a tutti i professionisti operanti sul territorio con l'obiettivo di comprendere le ragioni dell'*under-reporting* e di programmare attività di miglioramento.

Metodi. Il questionario compilabile *online* in pochi minuti è totalmente anonimo e composto da 38 domande a risposta multipla suddivise per argomento. La *survey* esplora le caratteristiche professionali, la conoscenza della Farmacovigilanza e della nuova normativa, come, cosa, a chi segnalare, l'esperienza professionale/clinica nei confronti della Farmacovigilanza, la conoscenza degli strumenti per la segnalazione (scheda AIFA).

Risultati. Hanno risposto 106 operatori sanitari di cui 64% medici, 26% farmacisti, 10% altri. Questi i risultati più significativi: 33% definisce correttamente un'ADR mentre il 56% ricorda la vecchia definizione; 70% conosce chi può segnalare; 82% sa quali ADRs segnalare; 60% sa a chi devono essere inviate; 46% conosce le tempistiche da rispettare; 71% è al corrente dell'esistenza della scheda elettronica e di questi il 64% sa dove reperirla; 90% ritiene importante la segnalazione di una ADR nota, il 100% di una non nota; 53% non ha mai segnalato; 84% non ha segnalato nell'ultimo anno sebbene il 25% abbia osservato un'ADR; 82% attribuisce l'*under-reporting* alla non certa correlazione farmaco-ADR o perché l'effetto è noto; 86% gradirebbe la segnalazione informatizzata; 82% valuta positivamente un supporto operativo per la segnalazione; 63% ritiene le informazioni su farmacovigilanza insufficienti e ben il 92% ritiene utile una maggiore formazione in merito; 97% ritiene importante la farmacovigilanza nella clinica.

Conclusioni. Dai risultati emerge la necessità di programmare una serie di attività al fine di incentivare la formazione generale degli operatori sanitari: incontri "mirati" con team multidisciplinari operando per ambiti clinici (es RSA, PLS, MMG); partecipazione attiva dei segnalatori nel processo formativo con report di esperienze; realizzazione di una newsletter diffusa capillarmente sul territorio; incentivazione alla partecipazione a progetti di Farmacovigilanza attiva regionali e nazionali; assistenza attiva nel processo di segnalazione, da parte delle ASL, anche con monitor dedicati.

METODOLOGIE ANALITICHE PER LA VALUTAZIONE DEL LIVELLO DI SODDISFAZIONE DEGLI UTENTI DI UN SERVIZIO DI DISTRIBUZIONE FARMACEUTICA: L'AHP E LA SCALA DI LIKERT

Parente Gianluca

Dipartimento di Ingegneria Elettrica e Tecnologie dell'Informazione, Università degli Studi Federico II, Napoli

Introduzione. La valutazione della soddisfazione dei pazienti comporta la misurazione della qualità di un servizio ma, siccome i servizi hanno natura spesso non quantificabile, sono particolarmente complicati da valutare. L'*Analytic Hierarchy Process* (AHP) è una metodologia utilizzata per rilevare informazioni analitiche in merito a giudizi soggettivi espressi dagli utenti di un servizio, ed è spesso utilizzata per misurare la qualità di un servizio. L'obiettivo di questo lavoro è proporre una metodologia basata sull'AHP per valutare la soddisfazione dei pazienti. La metodologia è stata applicata al servizio di distribuzione farmaceutica dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A. Cardarelli di Napoli.

Metodi. Sono state individuate tre dimensioni principali per la rilevazione della qualità del servizio considerato: struttura, personale, processo di distribuzione. Per ogni dimensione sono stati individuati tre *item*. È stato realizzato un questionario costituito da 3 parti, rispettivamente con: domande su sesso ed età; domande per rilevare il livello di soddisfazione in merito ad ogni *item* (S_i) e dimensione (Sd_i), per mezzo dei punteggi definiti nella scala di Likert; domande per rilevare i punteggi assegnati ai confronti a coppie tra gli *item* e tra le dimensioni secondo la metodologia dell'AHP. È stato inoltre richiesto ai rispondenti di esprimere un indice di soddisfazione globale (GSI) in una scala da 1 a 100. Per ogni rispondente è stato calcolato: il peso di ogni *item* (W_i) e dimensione (Wd_i); il peso globale di ogni *item* ($GW_i=W_i Wd_i$). È stato poi calcolato un indice globale di qualità (GQI) come combinazione lineare di S_i e GW_i . Per ogni dimensione è stato calcolato un indice di qualità (QId_i) come combinazione lineare di S_i e W_i .

Risultati. È stato intervistato un campione di 110 utenti. Si riportano i coefficienti di correlazione (R) tra i livelli di soddisfazione (S_i) e gli indici di qualità [QId_i] e i relativi valori p .

- GQI vs GSI: $R=0,5433$; $pval=0,02$
- QId_1 vs Sd_1 : $R=0,7943$; $pval=0,008$
- QId_2 vs Sd_2 : $R=0,6758$; $pval=0,006$
- QId_3 vs Sd_3 : $R=0,4524$; $pval=0,035$

Conclusioni. La significativa correlazione ottenuta per tutti gli indici (valore $p<0,05$), mostra che la metodologia dell'AHP può essere utilizzata per ricavare informazioni circa la qualità di un servizio, la soddisfazione dei pazienti e l'importanza di ogni *item*/dimensione. D'altra parte, affinché questa metodologia diventi uno strumento per il miglioramento continuo della qualità offerta è importante creare un processo di monitoraggio costante e sistemico, che permetta di rilevare tempestivamente le aree in cui intervenire ottimizzando tempo e risorse.

STUDIO OSSERVAZIONALE NELLE FARMACIE TERRITORIALI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

Pasina Luca (a), Urru Silvana Anna Maria (b), Minghetti Paola (c), Giua Corrado (d), Study Group of Community Pharmacists Investigators

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

(b) *CRS4, Centro di Ricerca, Sviluppo e Studi Superiori in Sardegna, Pula, Cagliari*

(c) *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi, Milano*

(d) *Società Italiana Farmacia Clinica, Trieste*

Introduzione. L'uso inappropriato degli inibitori della pompa protonica (PPI) è stato indicato da numerosi studi, secondo i quali una percentuale tra il 25% e l'80% dei pazienti in trattamento non presenta una chiara indicazione all'uso. I PPI sono spesso usati cronicamente per condizioni che non richiedono una gastroprotezione: profilassi dei sanguinamenti in soggetti a basso rischio; profilassi delle ulcere esofagee in corso di trattamento con bifosfonati; assunzione di un numero elevato di farmaci. L'uso dei PPI è in crescita e la recente introduzione in commercio delle specialità da banco aumenta ulteriormente l'esposizione a questi farmaci. Obiettivo è valutare l'appropriatezza prescrittiva in relazione alle indicazioni d'uso riferite; descrivere durata impiego, modalità e tentativi di sospensione.

Metodi. Studio osservazionale condotto tra gennaio e luglio 2015 in 8 farmacie territoriali attraverso la somministrazione ai pazienti di un questionario *ad hoc*. Sono stati intervistati soggetti di età superiore ai 18 anni reali utilizzatori del farmaco dispensato. Al fine di garantire una selezione casuale del campione sono stati intervistati i primi soggetti che in ciascuna settimana di studio presentavano le caratteristiche idonee per essere inclusi.

Risultati. Sono stati intervistati 260 pazienti con un'età media di 62 anni (*range* 19-96), il 48% (126) donne. 125 soggetti (48%) non riferivano chiare indicazioni (gastroprotezione non specificata e assunzione di numerosi farmaci). Tra costoro 64 soggetti (51%) assumevano il PPI da più di tre anni; 77 (62%) non avevano ricevuto alcuna indicazione sulla durata massima del trattamento e 51 (41%) erano favorevoli alla sospensione, tentata in 12 (10%) casi senza successo (interruzione repentina del PPI). Circa un terzo del campione generale (81) assumeva un PPI in concomitanza con un altro farmaco per l'ulcera peptica o malattia da reflusso gastro-esofageo: antiacidi (65), anti-H₂ (9) o PPI da banco (7). Infine tra i soggetti trattati con doppia terapia gastroprotettiva il secondo farmaco era consigliato da un farmacista (20), dal medico di famiglia (35), da uno specialista (13) o era stato autosomministrato (13).

Conclusioni. Un'alta percentuale dei soggetti assume i PPI senza conoscerne l'indicazione. Al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva si dovrebbe porre maggiore attenzione alla durata del trattamento, alle modalità di sospensione e all'uso combinato con gli antiacidi o con altri farmaci attivi sulla secrezione acida. Sarebbe inoltre auspicabile una rivalutazione periodica delle indicazioni per minimizzare i costi e ridurre i rischi associati ad un uso indiscriminato di questi farmaci.

PRESCRIZIONE E DEPRESCRIZIONE IN PSICHIATRIA

Pellegrino Ferdinando
Centro Studi Psicosoma, Salerno

Introduzione. In Italia la prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci è una prassi comune, ed in particolare riguarda la popolazione geriatrica; molti studi stanno evidenziando i danni da una politerapia non appropriata, sia in tale target di popolazione che nelle cure palliative. Poco studiato è il fenomeno della politerapia nella gestione dei disturbi psichici, ove, accanto ad eventuali trattamenti per patologie organiche, come il diabete e l'ipertensione, si adottano politerapie non sempre giustificate da evidenze scientifiche, come ad esempio l'associazione di più benzodiazepine o più antidepressivi o antipsicotici. Da qui l'interesse a considerare l'opportunità di stimolare una inversione di tendenza in modo da poter avere piani terapeutici più appropriati.

Metodi. Sono stati selezionati 40 soggetti, di età media di 38 anni, di cui 23 donne e 17 uomini, già in trattamento farmacologico - con un numero di farmaci pari o superiore a 6 molecole - in quanto affetti da disturbi dello spettro ansioso-depressivo, da schizofrenia, da disturbo bipolare o da affezioni neurocognitive, come la degenerazione fronto-temporale. Per tali soggetti, oltre a valutare l'attualità diagnostica e terapeutica, si è proceduto a pianificare una "deprescrizione", procedendo attraverso una sospensione graduale delle molecole ritenute superflue o dannose.

Risultati. Lo studio ha consentito di effettuare una "deprescrizione" programmata esitata nella pianificazione di trattamenti con una associazione media totale di due molecole, e solo in 5 soggetti è stata necessaria la prescrizione di tre molecole. Tra le associazioni ad elevato indice di inappropriata sono quelle relative alle benzodiazepine (in 4 casi ne erano prescritte 3), agli antidepressivi e agli antipsicotici (in molti casi è stata rilevata la prescrizione di più antipsicotici di nuova generazione, e di antipsicotici di nuova e vecchia associazione, variamente associati). Emblematico il caso di un soggetto di 57 anni a cui erano stati prescritti - per episodi depressivi e crisi di agitazione - 3 antidepressivi, due benzodiazepine, uno stabilizzante del tono dell'umore e 2 antipsicotici.

Conclusioni. Se alcuni studi hanno evidenziato l'uso di farmaci agenti sul sistema nervoso in pazienti senza disturbi psichiatrici clinicamente evidenziati, in molte circostanze viene rilevato l'uso di politerapie non appropriate. L'attuale tendenza è quella di affrontare i disturbi psichici con terapie mirate (monoterapia), limitando inutili associazioni, nel rispetto delle indicazioni e delle controindicazioni relativo all'uso di queste molecole. Lo studio dimostra come i pazienti, di diverso inquadramento psicopatologico, possono essere seguiti con programmi terapeutici più agili, senza ricorrere a politerapie che, senza nulla aggiungere all'efficacia di singole molecole ben dosate, espongono i pazienti a reazioni avverse altrimenti evitabili.

P SOPRAVVIVENZA, QUALITÀ DI VITA E COSTO DEI TRATTAMENTI ANTINEOPLASTICI IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE

Quadrini Silvia (a), Sperduti Isabella (b), Narducci Filomena (a), Mansueto Giovanni (c), Ciancola Fabrizio (c), Mastroianni Daniela (d), Mauri Mariella (e), Fabbri Agnese (f), Ruggeri Enzo Maria (f), Gamucci Teresa (a)

(a) *Oncologia Ospedale SS Trinità, Sora, Frosinone*

(b) *Istituto Regina Elena, Roma*

(c) *Oncologia Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone*

(d) *Farmacia Ospedale SS Trinità, Sora, Frosinone*

(e) *Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma*

(f) *Ospedale Belcolle, Viterbo*

Introduzione. In Italia si osservano 35-40 mila nuovi casi all'anno di tumore del polmone, la maggioranza è in fase avanzata già alla diagnosi. Il miglioramento della qualità della vita deve costituire l'obiettivo principale dei trattamenti dopo la I linea. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della qualità della vita (QoL), della risposta ai trattamenti (RR), della sopravvivenza (OS) e l'analisi dei costi dei trattamenti di pazienti affetti da NSCLC pretrattati.

Metodi. I test della qualità di vita adottati sono stati: ESAS (ad ogni ciclo), QLQ 30 (ogni 2 mesi) e PaP Score (basale), la RR valutata con criteri Recist ogni 3 mesi, le curve di sopravvivenza sono state valutate con Kaplan Meier, sono stati, inoltre, presi in considerazione solo i costi sanitari diretti.

Risultati. Da febbraio 2013 sono stati arruolati presso 4 UOC di Oncologia di Ospedali Generali del Lazio 190 pazienti con le seguenti caratteristiche: età mediana 67 anni (*range* 32-84), 75% maschi, 65% forti fumatori, 63% adenocarcinomi, 36% carcinomi squamocellulari, 2% NAS, 8% EGFR mutati, 5% con traslocazione di ALK, 67% con comorbidità (diabete, IPA, cardiopatia). I pazienti hanno eseguito i seguenti trattamenti: doppietta di chemioterapia 10,5% (II linea), monochemioterapia 47% (II linea) e 59% (III linea), biologici nel 38% in II e III linea. La mediana dei cicli è stata di 3 (*range* 1-27) per la II linea e 2 (*range* 1-25) per la III linea. L'OS mediano della II linea è stato 9 mesi (IC95% 7-12) e per la III linea 10 mesi (IC95% 7-14). I trattamenti hanno avuto i seguenti costi medi: II linea: biologico 6.717 € (*range* 1.298-100.300); doppietta di chemioterapia: 15.168 € (*range* 2.012-32.940); monochemioterapia 1.400 € (*range* 144-56.700). III linea: biologico 4.858 € (*range* 1.691-80.981) e monochemioterapia 1.368 € (*range* 280-34.650). Le tossicità di grado severo (G3-G4) riscontrate sono state ematologica (7%) e cutanea (3%). 4 pazienti hanno ricevuto emotrasfusioni; al 5,8% dei pazienti è stata somministrata eritropoietina, al 12% fattori stimolanti la crescita leucocitaria (G-CSF). Il 16,5% ha utilizzato bifosfonati per metastasi ossee e il 55,6% terapia antalgica con oppioidi maggiori. Il 25% dei pazienti è stato ricoverato in Hospice o assistenza domiciliare oncologica.

Conclusioni. L'acccrual sta proseguendo. Al raggiungimento del target di 250 pazienti previsto, verranno eseguite le valutazioni della qualità della vita e l'analisi del costo-beneficio della II e della III linea di trattamento.

PADERENZA AL TRATTAMENTO INALATORIO CON TIOTROPIO

Rajevic Maja (a), Da Cas Roberto (b), Rossi Mariangela (c), Trotta Francesco (d), Traversa Giuseppe (b)

(a) *Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Sapienza Università di Roma, Roma*

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

(c) *Servizio II, Programmazione Socio-Sanitaria dell'Assistenza di Base e Ospedaliera, Regione Umbria, Perugia*

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

Introduzione. Il tiotropio è un anticolinergico a lunga durata d'azione per la terapia della BPCO, disponibile in Italia dal 2004 con il dispositivo HandiHaler® e dal 2011 con il dispositivo innovativo Respimat®, sviluppato per facilitare l'uso della terapia inalatoria. Obiettivo dello studio è verificare l'aderenza al trattamento con il tiotropio, confrontando le formulazioni Respimat® e Handihaler® per indagare differenze legate al tipo di *device*.

Metodi. È stata condotta l'analisi dei soggetti in trattamento dal 1/7/2011 al 31/12/2012, identificati attraverso i dati di prescrizione farmaceutica a carico del SSN della Regione Umbria (convenzionata territoriale, distribuzione diretta e per conto). Come misura di aderenza al trattamento è stato utilizzato il *Medical Possession Ratio* (MPR), che corrisponde alla proporzione di giornate coperte dal trattamento nel periodo di osservazione, stratificato per età, sesso e classi di MPR.

Risultati. La popolazione in esame comprende 4.390 utilizzatori incidenti, di età ≥ 45 anni di cui 3.492 trattati con Handihaler® e 898 con Respimat®. In totale sono state dispensate 106 DDD/ut di Handihaler e 86 DDD/ut di Respimat nel periodo di osservazione di 146 giorni/utilizzatore di Handihaler® e di 113 giorni/utilizzatore di Respimat®. L'analisi è stata effettuata dopo l'esclusione degli utilizzatori occasionali e di quelli con prima prescrizione nell'ultimo trimestre del 2012. La percentuale degli aderenti alla terapia (MPR $\geq 80\%$) è del 53,5 % per Handihaler® e del 52,1% per Respimat® e la maggior parte degli utilizzatori si trova nella fascia più alta di MPR (75%-100%). Stratificando per sesso, si osserva la maggiore percentuale di aderenza tra gli utilizzatori maschi di Handihaler® (MPR=60,7%) e tra le donne che utilizzano Respimat® (MPR=60,4%). La distribuzione degli utilizzatori nelle diverse fasce d'età evidenzia un valore medio MPR maggiore nella fascia d'età ≥ 75 anni tra gli utilizzatori di Handihaler® (60,3%). I soggetti aderenti alla terapia di tiotropio Respimat® non dimostrano grande differenza nelle caratteristiche in confronto con quelli non aderenti.

Conclusioni. L'introduzione in commercio della nuova formulazione non sembra aver influito sulla aderenza al trattamento con tiotropio. Nonostante il numero di soggetti e l'intervallo di tempo di osservazione minori per gli utilizzatori di Respimat®, il valore di MPR non ha dimostrato una grande variabilità tra gli utilizzatori delle due formulazioni.

È stato evidenziato un consistente numero di utilizzatori occasionali di tiotropio, spesso prescritto come primo farmaco respiratorio, che potrebbe essere un indicatore dell'uso nella patologia respiratoria di tipo lieve.

P FARMACOVIGILANZA E NUOVI FARMACI PER L'EPATITE C: ORGANIZZAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE PRESSO L'ASL AT ED ANALISI DI UN CASO CLINICO

Rissone Simona, Colombo-Gabri Michela, Degara Silvia, Besso Valentina, Martinetti Silvana
*Struttura Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Ospedale Cardinal Massaia, ASL
AT Piemonte, Asti*

Introduzione. Quest'anno sono entrati in commercio in Italia il sofosbuvir ed il simeprevir, farmaci innovativi per la cura dell'epatite C.

Metodi. Il nostro ospedale ha organizzato un team di lavoro per garantire l'appropriatezza prescrittiva e monitorare l'aderenza dei pazienti alla terapia. Gli attori coinvolti sono: medici infettivologi, infermieri, farmacisti ospedalieri. I clinici effettuano la prescrizione, il farmacista dispensa in locale separato dal resto della farmacia per garantire la privacy. Il confronto diretto con il paziente consente al farmacista di venire a conoscenza di eventuali criticità nella gestione della terapia quali scarsa *compliance*, effetti collaterali. Riusciamo così ad esercitare appieno l'attività di farmacovigilanza.

Risultati. Abbiamo evidenziato il caso di un paziente con comorbidità che durante la terapia combinata sofosbuvir-simeprevir ha tentato il suicidio. Analisi del caso: paziente di 47 anni, maschio HIV+; HbsAg+; HCV+; pregressa cardiopatia ischemica (IMA nel 2003); polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIPD). In trattamento con darunavir 800 mg, raltegravir 400 mg e lamivudina 300 mg. Paziente già seguito dai servizi psichiatrici: ex tossicodipendente, attuale dipendenza dal gioco seguito dal SERT per questo motivo e dal CSM per psicosi reattiva ad abuso da sostanze stupefacenti. Inizia terapia con sofosbuvir combinato con simeprevir in maggio 2015. Durante il trattamento accusa acutizzazione della sindrome depressiva che sfocia, nell'ultimo mese di trattamento, in un tentativo anticonservativo con l'assunzione di 60 compresse di risperidone da 1 mg.

Conclusioni. Pur non avendo la certezza che i nuovi farmaci possano aver contribuito al tentato suicidio questo caso mette in evidenza l'importanza del costante monitoraggio durante tali trattamenti.

UTILIZZO DEI SARTANI E MONITORAGGIO PRESCRITTIVO

Ritacca Rossana (a), Garofalo Alessandra (b), Carnevale Paola (a)

(a) Azienda Ospedaliera, Cosenza

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

Introduzione. Attualmente i Sartani sono tra i farmaci cardiovascolari più utilizzati per il trattamento dell'ipertensione. In base ai DGR emanati dalla Regione Calabria per il contenimento della spesa, è stata condotta un'analisi retrospettiva delle prescrizioni di Sartani nell'AO di Cosenza.

Metodi. Sono state messe a confronto le schede di richiesta nominativa per i Sartani relative al primo quadrimestre 2014 (1.988 prescrizioni) e 2015 (2.143 prescrizioni). I dati di consumo e di spesa sono stati estrapolati dal *database* aziendale e poi rielaborati mediante il foglio di calcolo elettronico Microsoft Excel®.

Risultati. L'analisi dei dati ha evidenziato che nell'ambito del confronto tra i quadrimestri oggetto di studio, relativi agli anni 2014 e 2015, vi è stato un aumento dell'utilizzo di questa classe di farmaci (2014=48,0%; 2015=52,0%), proporzionale, tuttavia, ad una riduzione della loro spesa ($\Delta\%=-18,57\%$). È stato, altresì, analizzato l'andamento percentuale dell'utilizzo dei singoli principi attivi nei primi quattro mesi del 2014, evidenziando un *trend* variabile dei farmaci sottoposti a monitoraggio, soprattutto per quanto riguarda il losartan (gennaio=18,8%; febbraio=24,0%; marzo=31,5%; aprile=27,3%), il valsartan (gennaio=37,5%; febbraio=20,0%; marzo=31,65; aprile=27,3%) e il telmisartan (gennaio=6,2%; febbraio=24,0%; marzo=10,5%; aprile=9,0%). Per quanto riguarda il primo quadrimestre del 2015, invece, degni di nota sono il valsartan (gennaio=17,6%; febbraio=28,7%; marzo=32,3%; aprile=27,3%) e l'irbesartan (gennaio=11,8%; febbraio=25,7%; marzo=25,7%; aprile=54,5%), mentre, per gli altri principi attivi la riduzione è stata netta. Dal confronto dei dati analizzati, dunque, si è osservato che mentre l'irbesartan è il farmaco più prescritto nei primi quattro mesi del 2014 (31,0%), nel 2015 il primato è del valsartan (26,8%). Infatti, dai dati di spesa disaggregati per principio attivo, è emerso che, nei periodi oggetto di studio, il principio attivo che ha maggiormente inciso sulla spesa farmaceutica dell'intera classe è stato proprio il valsartan (2014=52,6%; 2015=70,8%). Inoltre, l'indagine circa le Unità Operative che nel corso del periodo preso in considerazione hanno effettuato prescrizione interna ospedaliera, mostra al primo posto l'Unità di Cardiologia (22,2%), seguita da Gastroenterologia (16,7%) e Pneumologia (13,9%).

Conclusioni. Dal monitoraggio effettuato, dunque, si è osservato come l'utilizzo dei Sartani, nel corso del periodo indicato, sia aumentato sebbene ci sia stata una netta riduzione di spesa legata, principalmente, alla perdita della maggior parte dei brevetti. Al fine di assicurare un adeguato contenimento della spesa, che garantisca sempre e comunque una corretta gestione della patologia ipertensiva e/o il *continuum* cardiovascolare a beneficio dei pazienti, è necessario ricorrere ad ulteriori strategie puntando, soprattutto ad uno *shift* prescrittivo verso i farmaci con il miglior rapporto costo/beneficio.

FARMACO-UTILIZZAZIONE DEL SALBUTAMOLO IN PEDIATRIA ALL'INDOMANI DELLA NOTA AIFA

Rizzo Miriam, Procacci Cataldo, Terlizzi Annamaria Pia, Rizzi Francesca Vittoria,
Ancona Domenica

*Area Gestione, Dipartimento del Farmaco-Servizio Farmaceutico ASL BAT, Bari-Andria-
Trani*

Il 27 Ottobre 2014 l'AIFA ha divulgato una Nota Informativa importante relativa alla specialità medicinale Broncovaleas® (salbutamolo) soluzione per aerosol, per ridurre il rischio di sovradosaggio per esposizione accidentale in bambini di età inferiore ai 2 anni. Dosaggi elevati ed errata via di somministrazione, infatti, hanno provocato effetti indesiderati quali tachicardia e tremori. Pertanto AIFA, nonostante i precedenti provvedimenti adottati, come l'inserimento di una tabella di correzione posologica nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, ha deciso di limitarne l'uso ai bambini di età superiore ai 2 anni. Il Servizio Farmaceutico di una ASL Pugliese, attraverso il Sistema Informativo Sanitario Regionale, ha confrontato le prescrizioni del semestre gennaio-giugno 2015, successivo alla pubblicazione della Nota, con quelle dello stesso semestre dell'anno precedente. I farmaci oggetto d'indagine sono stati: Broncovaleas® (salbutamolo) soluzione per aerosol e le due principali soluzioni terapeutiche alternative Broncovaleas® (salbutamolo) spray pre-dosato e Breva® (salbutamolo/ipratropio) soluzione da nebulizzare o soluzione orale. La popolazione presa in esame riguarda tutti i pazienti di età compresa tra 0 e 2 anni. Nel periodo gennaio-giugno 2014 le prescrizioni di Broncovaleas® soluzione per aerosol nei bambini di età <2 anni sono state 1.383, circa il 24% delle prescrizioni totali. Nel semestre gennaio-giugno 2015, successivo alla diffusione della Nota, le prescrizioni per lo stesso medicinale sono state 490, con un picco di 150 confezioni nel febbraio 2015, nel target di pazienti interessato, pari a circa il 12% delle prescrizioni totali di Broncovaleas®. I consumi della formulazione spray pre-dosato non hanno subito variazioni, 117 nel 2014 a 123 nel 2015. Le prescrizioni di Breva®, invece, hanno subito un leggero aumento, 527 nel primo semestre 2014 contro 754 nel primo semestre 2015; ciò fa supporre che potrebbero esser stati effettuati *switch* terapeutici. Dai dati emersi, si evidenzia che la Nota Informativa ha prodotto una sensibile riduzione delle prescrizioni della specialità medicinale in oggetto, con decremento pari al 65% nella popolazione di pazienti esaminata; la sola Nota, però, non è sufficiente a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e limitarne l'utilizzo *off-label*. Il Servizio Farmaceutico ha, pertanto, inviato ai Direttori Sanitari di Distretto una comunicazione per richiamare l'attenzione dei medici prescrittori, ricordando loro che Broncovaleas® soluzione per aerosol non è indicato nei pazienti di età inferiore ai 2 anni e che eventuali eventi avversi devono essere segnalati al Servizio di Farmacovigilanza. Si provvederà, inoltre, ad indire formale contestazione delle prescrizioni effettuate, in quanto l'uso *off-label* di medicinali non prevede rimborso da parte del SSN, L. n. 94/1998.

METFORMINA E ACIDOSI METABOLICA: UN ESEMPIO DI FARMACOVIGILANZA COME STRUMENTO PER MIGLIORARE LA PRATICA CLINICA

Rolando Cristina, Baroetto Parisi Raffaella, Diarassouba Abdoulaye, Pasculli Anna Maria, Costa Laia Anna, Pietraru Clara
Struttura Complessa Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Torino 4, Chivasso, Torino

Introduzione. L'acidosi lattica è una rara complicanza metabolica, ma estremamente grave, associata ad utilizzo di metformina. Può presentarsi a causa dell'accumulo del farmaco in presenza di fattori di comorbidità come disidratazione o insufficienza renale acuta. È una condizione che merita particolare attenzione per l'aumentata tendenza all'impiego di questo farmaco, economico, efficace e a basso rischio di ipoglicemie, anche in fasce di età avanzate nelle quali si registra un'elevata prevalenza di nefropatia cronica, a volte non diagnosticata. Nel giro di pochi giorni (luglio 2015) sono pervenute al responsabile di farmacovigilanza della nostra ASL tre segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) riportante acidosi lattica associata all'assunzione di metformina. Il quadro clinico era simile: terapia con metformina in concomitanza a farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina o diuretici e recente storia di diarrea e vomito nei giorni precedenti lo sviluppo di acidosi. Obiettivo del lavoro è stato quello di sensibilizzare gli operatori sanitari a individuare le condizioni critiche predisponenti per evitare tale ADR.

Metodi. Analisi della lettere di dimissione dal reparto di nefrologia della nostra Asl nel mese di luglio 2015. Analisi delle reazioni avverse registrate sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) nell'anno 2015. Scheda di segnalazione reazioni avverse AIFA.

Risultati. Dalla RNFV sono emerse 79 ADR a metformina con acidosi lattica nel 2015, di cui 10 decessi. Dall'esame delle lettere di dimissione ospedaliere sono stati individuati altri tre casi che potevano essere ricondotti alla stessa tipologia di ADR nel mese di luglio 2015. Sono stati quindi contattati i colleghi nefrologi per concordare un testo da condividere con tutti i reparti e con i medici di medicina generale, richiamando l'attenzione sulla possibilità del verificarsi di tale evento, soprattutto in periodi di caldo intenso come quello verificatosi a luglio 2015. Sono inoltre state fornite informazioni su come riconoscere e prevenire tale evento come ad esempio prendere in considerazione la possibilità di sospendere in modo temporaneo la metformina fino al ripristino delle normali condizioni fisiche in caso di infezioni intestinali.

Conclusioni. La segnalazione spontanea in questo caso è stata lo spunto per evidenziare la presenza di un evento grave e noto, verosimilmente evitabile e forse sottostimato (a causa della nota sotto-segnalazione) e per dare avvio ad un'azione di farmacovigilanza attiva. La farmacovigilanza appare quindi come strumento indispensabile per raccogliere e quantificare i dati sulle reazioni avverse, ma anche per approfondire la conoscenza su tali eventi e per diffondere e condividere le informazioni con tutti gli operatori.

P UTILIZZO DI FARMACI PER I DISTURBI ACIDO-CORRELATI NEI BAMBINI DA 0 A 3 ANNI

Rolando Cristina, Baroetto Parisi Raffaella, Diarassouba Abdoulaye, Pasculli Anna Maria,
Costa Laia Anna, Pietraru Clara

*Struttura Complessa Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Torino 4, Chivasso,
Torino*

Introduzione. Il reflusso gastroesofageo (GER) rappresenta un evento fisiologico che si manifesta con una frequenza maggiore nell'età neonatale. Generalmente regredisce senza bisogno di trattamento farmacologico. In alcuni casi evolve in vera e propria malattia da reflusso, patologia la cui incidenza è difficile da stabilire. Secondo alcune stime si aggira intorno al 2% della popolazione nei primi tre anni di vita. L'analisi dei dati della nostra ASL evidenzia che nel 2014 le prescrizioni hanno interessato circa il 3,6% dei bambini in questa fascia d'età (471 bambini su 12.974).

Obiettivi. Attraverso un progetto di farmacovigilanza rivolto ai pediatri, descrivere il profilo clinico-epidemiologico dei bambini tra 0 e 3 anni esposti a trattamento con antiacidi; rilevare le sospette reazioni avverse (ADR).

Metodi. Programma aziendale di Farmacovigilanza (FV) attiva sviluppato secondo il disegno degli studi osservazionali. Analisi delle prescrizioni relative a tutti i bambini da 0 a 3 anni in trattamento antiacido nel 2014. Compilazione da parte di ciascun pediatra aderente spontaneamente al progetto di una scheda raccolta dati per ogni bambino trattato. Strumenti operativi: banca dati prescrizioni, scheda raccolta dati *ad hoc*, con informazioni epidemiologiche e clinico/terapeutiche; scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (modello AIFA).

Risultati. 9 pediatri di libera scelta su 62 hanno aderito al progetto. Sono stati quindi analizzati i dati di prescrizione di 61 bambini (su 2.692 riferiti a questa équipe) trattati nel 2014: 46 tra 0 e 12 mesi, 7 tra 13 e 24 mesi, 5 tra 25 e 36 mesi. Farmaco utilizzato: PPI (6), magaldrato (18) e ranitidina (37). Circa la metà delle prescrizioni era indotta da specialista o Pronto Soccorso (30/61). Diagnosi indicata: GERD (31), rigurgito (15), vomito frequente (4), pianto (2), irrequietezza (2), inappetenza (1), dispepsia (1), epigastralgia (1), portatore PEG (1), altro (3). Durata media della terapia mesi PPI=3,1; magaldrato=0,9; ranitidina=0,77. In tutti i casi il farmaco è stato ben tollerato. Non sono state segnalate sospette ADR.

Conclusioni. I risultati descrivono l'epidemiologia dei bambini trattati con antiacido nella fascia d'età tra 0 e 3 anni: i bambini più piccoli (0-1 anni) sono quelli maggiormente esposti al trattamento, probabilmente nel sospetto di malattia da reflusso. La durata media del trattamento di poche settimane conferma la natura transitoria del disturbo, che verosimilmente rappresenta una condizione parafisiologica caratteristica di quella fascia d'età e che non richiede trattamento farmacologico (riportata in 9 casi l'ansia genitoriale tra le patologie concomitanti). Nel complesso il trattamento è stato ben tollerato.

INIBITORI DI POMPA PROTONICA: AZIONI PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Rolando Cristina, Baroetto Parisi Raffaella, Diarassouba Abdoulaye, Pasculli Anna Maria, Costa Laia Anna, Pietraru Clara
Struttura Complessa Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Torino 4, Chivasso, Torino

Introduzione. Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano da anni una delle classi di farmaci più prescritte. L'introduzione delle note AIFA ne ha limitato la rimborsabilità nel tentativo di promuovere un'appropriatezza prescrittiva e limitarne l'utilizzo alle sole indicazioni supportate da una forte evidenza scientifica. Nonostante ciò si è assistito ad un costante aumento nei loro consumi come segnalato dal rapporto OSMED 2014: la categoria di IPP è al primo posto sia in termini di spesa convenzionata che di quantità prescritte. Si stima che il 45,3% dei pazienti non possenga i requisiti definiti per la rimborsabilità. L'obiettivo del lavoro è quello di individuare strumenti idonei a contenere l'utilizzo di IPP, coinvolgendo Medici di Medicina Generale (MMG) e specialisti ospedalieri, entrambi coinvolti nella prescrizione farmaceutica.

Metodi. Banca dati delle prescrizioni farmaceutiche (periodo anno 2014, I e II trimestre 2015) e invio di reportistica *ad hoc* per medico e distretto su consumi e spesa di IPP; segnalazione trimestrale alle commissioni per l'appropriatezza prescrittiva dei casi di iperprescrizioni (prescrizioni a pazienti di una quantità eccedente più del doppio il fabbisogno trimestrale previsto da scheda tecnica); redazione da parte di un gruppo multidisciplinare di linee di indirizzo aziendali relative all'utilizzo di IPP; effettuazione di un *Audit* clinico con i distretti; analisi delle Lettere di Dimissioni Ospedaliere (LD) per valutare la prescrizione indotta dagli specialisti.

Risultati. Nei primi due trimestri del 2014 la percentuale aziendale di spesa di IPP sul totale della spesa farmaceutica territoriale è stata del 10,18% e del 10,23% rispettivamente, più alta della media regionale e nazionale. Nel 2015 tale spesa è calata del 2,03% nel primo trimestre e del 4,14% nel secondo rispetto al 2014. Anche i consumi hanno subito una riduzione in termini di DDDx1.000 assistibili pesati *die*, passando da un valore di 92,31 nel 2014 a 85,82 nel 2015 (I trimestre). Sono state monitorate le LD dei reparti di medicina e ortopedia in un mese indice (giugno) e si è osservato in entrambi una diminuzione della percentuale di lettere contenenti l'indicazione ad assumere IPP (nel complesso -27,3% giugno 2015 vs giugno 2014).

Conclusioni. L'impatto dell'*Audit* clinico e delle linee di indirizzo aziendali sono risultati insieme uno strumento per migliorare l'appropriatezza prescrittiva sia a livello dei MMG sia a livello di prescrizioni specialistiche ospedaliere. La comunicazione delle informazioni è stata un'occasione per stimolare e approfondire aspetti clinici e farmacologici collegati all'utilizzo di IPP da parte di tutte le figure professionali coinvolte.

APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: IL CASO DI VIGEVANO

Rossi Federica (a,b), Allegri Nicola (a,c), Del Signore Federica (a), Tagliani Paola (a,b), Bertazzoni Paolo (d), Provenzano Simona (d), Mussini Anton Maria (e), Gulino Enrica (e), Bellazzi Roberto (f,g), Racchi Marco (h), Sandrini Giorgio (i), Vecchi Tomaso (c), Cuzzoni Maria Giovanna (a,i), Liccione Davide (b,c), Govoni Stefano (h)

(a) *Centro Neuropsicologico Pavia-Vigevano, Sezione Alzheimer, Vigevano, Pavia*

(b) *Scuola Lombarda di Psicoterapia, Retorbido, Pavia*

(c) *Dipartimento Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi, Pavia*

(d) *Farmacia Bertazzoni, Vigevano, Pavia*

(e) *Casa di Riposo De Rodolfi, Vigevano, Pavia*

(f) *Azienda Ospedaliera, Pavia*

(g) *Struttura Ospedaliera, Vigevano, Pavia*

(h) *Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi, Pavia*

(i) *Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino, Pavia*

Introduzione. L'inappropriatezza prescrittiva è causa del 3-5% dei ricoveri ospedalieri ed è associata un aumento della mortalità, soprattutto nel paziente anziano. Nonostante la rilevanza dell'argomento, vi sono pochi dati relativi all'utilizzo di farmaci in età geriatrica nel Nord Italia. Scopo del presente studio è valutare l'appropriatezza farmacologica in un gruppo di ultra-sessantacinquenni residenti nella città di Vigevano.

Metodi. Attraverso un questionario realizzato *ad hoc*, sono state analizzate le caratteristiche clinico-demografiche e i farmaci assunti da 860 ultra-sessantacinquenni Vigevanesi. Tali soggetti appartenevano a tre gruppi distinti: i degenti di una casa di riposo, i pazienti afferenti al Centro Neuropsicologico Pavia-Vigevano, sezione Alzheimer e i soggetti volontari reclutati principalmente all'Università della terza età e negli studi dei Medici di Medicina Generale. L'appropriatezza prescrittiva è stata analizzata attenendosi ai Criteri di Beers. Sono state calcolati inoltre il carico sedativo e anticolinergico delle prescrizioni e il numero di interazioni tra farmaci potenzialmente pericolose.

Risultato. Sono state individuate 472 molecole, per un totale di 5.087 prescrizioni farmacologiche, relative prevalentemente al Sistema Nervoso Centrale (31,1%) e Cardiovascolare (21,2%). Il numero medio di prescrizioni per paziente è risultato essere di 5,91 con una differenza significativa tra i sottogruppi: i pazienti provenienti dalla casa di riposo assumevano infatti più farmaci (7,89), in confronto ai pazienti del Servizio Demenze (5,81) e ai soggetti volontari (4,36). Le Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate (PPI) sono risultate essere 512, corrispondenti al 10,06% del numero totale di prescrizioni. Il 44,4% dei pazienti assumeva almeno una PPI e questo fenomeno si verificava maggiormente nella casa di riposo (57,7% dei pazienti). Le PPI più frequenti riguardavano le prescrizioni a lungo termine di benzodiazepine e l'utilizzo di antipsicotici per trattare i sintomi affettivo-comportamentali in pazienti con demenza, in assenza di un adeguato trattamento non farmacologico. Un elevato carico sedativo è stato osservato in 209 pazienti, mentre in 92 è stato riscontrato un alto carico anticolinergico. Sono state inoltre riscontrate

266 interazioni moderate, fino a 5 in un singolo paziente. Infine, per quanto riguarda i farmaci anti-demenza, solo 20 dei 183 pazienti potenzialmente candidati al trattamento assumevano un anticolinesterasico o memantina.

Conclusioni. I dati esposti denunciano un quadro di inappropriatezza farmacologica meritevole di attenzione clinica: un adeguato intervento specialistico potrebbe ridurre il fenomeno, con benefici sia sulla salute dei pazienti, sia sui costi sanitari associati alle reazioni avverse.

RUXOLITINIB NEI PAZIENTI CON MIELOFIBROSI, ESPERIENZA IN ROMAGNA

Salvucci Marzia* (a), Cellini Claudia (a), Castagnari Barbara (a), Zanchini Roberto (a), D'Addio Alessandra (a), Tani Monica (a), Daghia Giulia (a), Lucchesi Alessandro* (b), Zumaglini Federica (c), Giannin Barbara* (d), Bagli Laura* (d), Sensi Alberto (d), Zuffa Eliana (a)

(a) *Unità Operativa Ematologia, Ausl della Romagna, Ravenna*

(b) *Unità Operativa Oncologia Medica, Gruppo Patologia Ematologica, IRST-IRCCS, Meldola, Forlì-Cesena*

(c) *Unità Operativa Biostatistica e Data Management, IRST-IRCCS, Ravenna*

(d) *Unità Operativa Genetica Medica, USL della Romagna, Pievesestina, Cesena, Forlì-Cesena*

Introduzione. Il Ruxolitinib è un potente inibitore selettivo di JAK1 e JAK2, approvato dall'AIFA per il trattamento della mielofibrosi, malattia mieloproliferativa Ph-negativa caratterizzata biologicamente dall'attivazione della pathway JAK-STAT e clinicamente da una progressiva inefficace ematopoiesi e fibrosi del midollo osseo che comporta una scadente qualità della vita dovuta ai sintomi clinici correlati. Le sperimentazioni cliniche (CONFORT-I e CONFORT-II) hanno dimostrato un beneficio clinico durevole in pazienti affetti da questa emopatia, riducendo la splenomegalia e migliorando i sintomi clinici correlati della malattia (ingombro splenico, dolore, sudorazione notturna, affaticamento).

Metodi. Qui descriviamo la nostra esperienza su nove pazienti affetti da mielofibrosi trattati con Ruxolitinib. La Mielofibrosi è stata diagnosticata secondo i criteri WHO compresa l'analisi molecolare delle mutazioni JAK2 e stratificati per rischio IPSS.

Risultati. 5 pazienti su 9 (56%) hanno raggiunto la riduzione minima della splenomegalia con una diminuzione >50% entro le 25 settimane di trattamento, uno dei pazienti ha ridotto la splenomegalia del 100% dopo un lungo trattamento (47 settimane) probabilmente per una cattiva *compliance*. In totale quindi sei pazienti (67%) hanno ridotto la splenomegalia con valori >50%. I rimanenti 3 hanno avuto una riduzione di splenomegalia <30%, in particolare due del 17% e uno del 30%. Per due pazienti il trattamento è stato sospeso, in un caso per comparsa di un tumore solido concomitante (alla 45° settimana) e nell'altro per evoluzione in Leucemia Acuta Mieloide (alla 17° settimana). All'ultimo *follow-up* di controllo 6 su 9 pazienti hanno mantenuto la diminuzione splenica minima raggiunta, negli altri si è registrata una re-espansione della splenomegalia.

Conclusioni. In generale il Ruxolitinib è risultato ben tollerato, le tossicità farmaco correlate sono principalmente trombocitopenia e anemia, facilmente controllabili attraverso modulazione della dose di farmaco, supporto trasfusionale e somministrazione di epoietine. Nella nostra limitata esperienza di pratica clinica, il Ruxolitinib ha dimostrato di ridurre la splenomegalia anche in maniera importante, attenuare i sintomi clinici della malattia e in generale di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da Mielofibrosi.

**a nome del MPDs-CML Group of Romagna: Marzia Salvucci, Alessandro Lucchesi, Simona Tomassetti, Anna Merli, Monica Poggiaspalla, Barbara Giannini, Michela Tonelli, AnnaMaria Valenti, Laura Bagli, Michela Rondoni, Giovanni Poletti*

ORIGINALE = GENERICO? UNA LEZIONE ITALIANA

Sartori Daniele, Caduff-Janosa Pia

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Svezia

Introduzione. L'appropriatezza prescrittiva di farmaci equivalenti è frequentemente discussa. Il contenimento dei sintomi in terapia cronica ha maggior successo con la consistente prescrizione della stessa formulazione. Vista la crescente spesa sanitaria e la disponibilità di farmaci equivalenti, il paziente potrebbe dover assumere farmaci di diverse marche. Questo *switch* può causare, a livello individuale, effetti indesiderati, inclusa inefficacia. Olanzapina (Zyprexa, Lilly) è un antipsicotico atipico prescritto per il controllo della schizofrenia, il cui equivalente è in commercio dal 2011. VigiBase®, la banca dati di reazione avverse ai farmaci dell'OMS gestita dall'Uppsala Monitoring Centre (UMC), ha ricevuto, dall'Italia, numerose segnalazioni di inefficacia in associazione a questo farmaco rispetto al resto d'Europa. In questo lavoro sono state analizzate le segnalazioni spontanee italiane di olanzapina in associazione a termini di inefficacia, al fine di identificare potenziali problemi insorti con *switch* originale-equivalente.

Metodi. Analisi di disproporzionalità (IC) delle segnalazioni di olanzapina italiane ed europee in VigiBase associate ad inefficacia (MedDRA Preferred Terms: *drug ineffective*, *product substitution issue* e *product measured potency issue*). Valutazione manuale di ciascun caso italiano e categorizzazione del tipo di inefficacia.

Risultati. A settembre 2015 i valori IC in Italia per olanzapina e le reazioni suddette erano rispettivamente di 3,3 (CI95%: 3,0-3,5), 4,5 (CI95%: 3,9-5,0) e 3,9 (CI95%: 3,3-4,4), mentre in Europa: -0,1 (CI95%: -0,3-0,1), -0,3 (CI95%: -1,2-0,2) e -0,6 (CI95%: -10,6-1,6). Sono state identificate 144 segnalazioni di olanzapina in Italia (su 321 europee) dopo rimozione di duplicati. 24 (16,7%) casi riportano inefficacia in associazione a Zyprexa. Sessanta pazienti (41,6%) sono passati da originale a equivalente: 39 (27,1%) sono tornati a originale, 12 hanno aumentato il dosaggio, 2 sono passati ad altro equivalente e 1 (0,7%) a equivalente Lilly. In 60 casi non è noto se il medicinale iniziale fosse originale: 9 (6,3%) sono passati, dopo inefficacia, a originale, 10 hanno sospeso il trattamento, 9 (6,3%) sono passati a equivalente Lilly, mentre per 23 (16,1%) mancavano informazioni. Una marca di equivalente è stata segnalata maggiormente.

Conclusioni. L'inefficacia di olanzapina viene segnalata maggiormente in Italia che nel resto d'Europa. L'inefficacia è stata riportata meno frequentemente con Zyprexa. Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con Zyprexa che hanno effettuato *switch* a equivalente, si è riscontrata inefficacia. Independentemente da quale farmaco sia avvenuto lo *switch*, è stata evidenziata una tendenza a passare al *brand* o equivalente Lilly. Un'efficace comunicazione rivolta a medici di medicina generale e specialisti potrebbe evitare scompensi nel trattamento dei disturbi psicotici.

P GLYCYRRHIZA-GLABRA L.: VIRTÙ, PROPRIETÀ TERAPEUTICHE E POSSIBILE ABUSO. IMPORTANZA DI UN SISTEMA DI FITOVIGILANZA

Saullo Francesca (a), De Fina Mariarosanna (b), Ferrante Ilenia (c)

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

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

(c) *Farmacista, Catanzaro*

Introduzione. La Liquirizia (*Glycyrrhiza-glabra*) è una pianta erbacea perenne, della famiglia delle Papilionaceae, originaria del bacino del Mediterraneo e Asia sud occidentale. È ampiamente utilizzata in campo dolciario e dermocosmetico; sono note sin dall'antichità le sue proprietà terapeutiche. Efficace antitussivo ed espettorante, spesso usata come eccipiente nei preparati per le affezioni della cavità orale, grazie al suo principale isoflavonoide (Glabridina); impiegata in campo cosmetico per le sue proprietà schiarenti. Altre importanti proprietà sono l'azione antiulcera, dovuta alla capacità della glicirrizina e dell'acido glicirretico di inibire gli enzimi HPGD (15-idrossi-prostaglandina deidrogenasi) e PGR (Δ -13-prostaglandina reductasi), e l'azione mineralcorticoide. Anche la liquirizia, come tutti i prodotti che contengono estratti vegetali presenta una specifica attività farmaco-tossicologica e può interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti.

Metodi. Utilizzando Pubmed e Cochrane-Library abbiamo revisionato la letteratura scientifica relativa alle interazioni della liquirizia con i farmaci, i lavori considerati sono stati quelli pubblicati su riviste caratterizzate da *Impact Factor* e numero di citazioni più elevate.

Risultati. La glicirrizina sembra in grado di aumentare l'attività del citocromo P450 incrementando il metabolismo epatico di molte sostanze farmacologicamente attive; potenzia, infatti, l'attività di molti farmaci come il warfarin, l'ibuprofene e i salicilati mediante la riduzione del legame con l'albumina sierica, riduce l'azione del paracetamolo, per aumento dell'escrezione epatica, aumenta la tossicità della digitale e degli antiaritmici e può ridurre l'efficacia degli ormoni tiroidei e degli antidiabetici. La liquirizia deve essere usata con cautela dalle donne che usano contraccettivi orali, in quanto l'acido glicirrizinico provoca una deplezione di minerali, in particolare potassio, zinco e magnesio; potenzia l'attività corticosteroidica per interferenza con il metabolismo del cortisolo con conseguente potenziamento dell'attività mineralcorticoide; inoltre, riduce l'attività degli antipertensivi in quanto può indurre pseudoiperaldosteronismo con concomitante ipokalemia, ipertensione ed edema. L'assunzione non dovrebbe superare i 10 g *die*, a questa dose è improbabile che si possano manifestare effetti mineralcorticoidi e diabete.

Conclusioni. È molto diffusa la convinzione che le erbe medicinali siano sostanzialmente sicure in quanto naturali, con conseguente tendenza ad utilizzarle come automedicazione per problemi considerati "non gravi"; pertanto è importante implementare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio delle piante medicinali e sulle potenziali interazioni con terapie farmacologiche ed alimenti. Un sistema di vigilanza, condiviso tra operatori sanitari e cittadini, rappresenta l'unico modo per incrementare la sicurezza e la salute del paziente.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI VETERINARIE NEI COMPARTI BOVINO E SUINO NELL'USL UMBRIA 2

Scoppetta Fausto (a), Ferretti Maria Teresa (b), Valentini Marano Pietro (c), Speranzoni Guglielmo (c), Capuccella Marinella (a)

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

(b) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Usl Umbria 2, Spoleto, Perugia*

(c) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Usl Umbria 2, Terni*

Introduzione. L'uso razionale del farmaco veterinario è fondamentale per limitare l'antibioticoresistenza e preservare l'efficacia di antibiotici importanti per l'uomo (CIAs). Questo studio descrittivo ha valutato il consumo e l'appropriatezza prescrittiva nell'Usl Umbria 2 per i comparti bovino e suino nel 2014.

Metodi. Il consumo del farmaco è stato valutato tramite il rapporto tra il numero di ricette e il numero di allevamenti per singolo distretto (R/Az) e le DDD/1.000 animali *die*. L'esposizione ai farmaci e l'intensità d'uso sono state stimate con la prevalenza d'uso aziendale e le DDD/aziende utilizzatrici (DDD/Ut). L'appropriatezza è stata valutata rapportando le dosi somministrate secondo foglietto illustrativo (mg/kg di peso vivo x peso medio animale) con le dosi utilizzate (mg totali diviso numero di giorni di trattamento per numero di animali trattati), valutando come appropriati i rapporti compresi tra 0,75 e 1,25. Le analisi sono state effettuate sulle ricette del 2014 dei sei distretti dell'Usl Umbria 2: Terni, Amelia, Orvieto, Foligno, Spoleto, Valnerina.

Risultati. Sono state analizzate 1.538 ricette (995 bovini, 543 suini). Le prescrizioni risultano più elevate per il bovino (R/Az=0,61) rispetto al suino (R/Az=0,45). Gli antibiotici sono la macroclasse di sostanze più utilizzate, seguite da antiparassitari e FANS. In entrambi i comparti, le penicilline sono gli antimicrobici maggiormente prescritti (3.815,7 DDD/1.000 animali *die*), seguite da polipeptidi (1.514,2 DDD/1.000 animali *die*), macrolidi (1.027,2 DDD/1.000 animali *die*) e tetracicline (800 DDD/1.000 animali *die*). La prevalenza d'uso risulta più elevata per i bovini, soprattutto nel distretto Valnerina. I CIAs hanno avuto un consumo totale pari a 2.979 DDD/1.000 animali *die* (macrolidi e polipeptidi risultano le classi più prescritte, le cefalosporine di quarta generazione le meno utilizzate). I polipeptidi nel suino e le cefalosporine di terza generazione nel bovino hanno l'intensità d'uso più elevata e rispettivamente pari a 731.383,7 DDD/Ut e 61.409 DDD/Ut. Il 50,4% delle prescrizioni di singoli principi attivi per il bovino risulta appropriata, per il suino il 33,9%. I chinoloni, in entrambi i comparti risultano maggiormente sovra/sotto dosati, così come la colistina nel suino.

Conclusioni. I dati ottenuti sono preliminari e utili per l'analisi del rischio aziendale basata anche sull'uso del farmaco. È importante che la valutazione sulle prescrizioni venga fatta con sistematicità e pertanto si auspica l'applicazione dell'informatizzazione della ricetta medico veterinaria. L'appropriatezza prescrittiva risulta più elevata per la specie bovina. Sarà opportuno effettuare interventi formativi/informativi per ridurre l'utilizzo di CIAs, soprattutto di polipeptidi, macrolidi e chinoloni, per limitare lo sviluppo dell'antibioticoresistenza.

STUDIO OSSERVAZIONALE COMPARATIVO DEL PROFILO DI SICUREZZA DELLE FORMULAZIONI DI TIOTROPIO

Spila Alegiani Stefania (a), Da Cas Roberto (a), Rajevic Maja (b), Trotta Francesco (c), Venegoni Mauro (d), Traversa Giuseppe (a)

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

(b) *Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Sapienza Università di Roma, Roma*

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

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

Introduzione. Le Linee Guida per il trattamento della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) prevedono l'utilizzo di farmaci broncodilatatori e, tra questi, degli anticolinergici a lunga durata d'azione. Il tiotropio è il farmaco maggiormente utilizzato e in Italia sono in commercio due *device*: Handihaler® (dal 2004) e Respimat® (dal 2011). Le evidenze disponibili negli ultimi anni hanno fatto nascere dubbi sul profilo di sicurezza della formulazione Respimat®. Le differenze tra le popolazioni che utilizzano il farmaco nella normale pratica clinica e quelle incluse nei *trial* clinici potrebbero spiegare i risultati contrastanti tra gli RCT e gli studi osservazionali. Per verificare il segnale di rischio di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e disturbi del ritmo cardiaco è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo tra gli utilizzatori incidenti di tiotropio Handihaler® e Respimat® nel periodo 2011-2013, nelle Regioni Lombardia e Umbria.

Metodi. Le coorti sono state identificate attraverso le prescrizioni farmaceutiche SSN, che comprende l'erogazione attraverso le farmacie, la distribuzione diretta e per conto. Le informazioni sulle comorbidità e sugli esiti clinici sono state ottenute dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Gli eventi sono rappresentati da un ricovero per infarto del miocardio e/o per disturbi del ritmo cardiaco nel periodo di esposizione corrente (definito, a partire dalla data di prescrizione, come somma delle DDD più 15 giorni). Ogni soggetto è stato seguito dalla prima prescrizione di tiotropio fino alla prima delle seguenti date: fine del periodo di esposizione; passaggio da una formulazione di tiotropio all'altra (*switch*); ricovero per uno degli eventi in studio nel periodo corrente; fine dello studio (31.12.2013).

Risultati. Sono stati identificati 120.434 soggetti con prescrizione incidente di tiotropio (77% Handihaler® e 23% Respimat®), con un'età media di 73 anni e un rapporto uomini/donne di 1,3. I due gruppi presentavano percentuali diverse nella maggior parte delle comorbidità e dell'uso di farmaci; le patologie più frequenti sono risultate tumori, malattie respiratorie, scompenso cardiaco, malattie cerebrovascolari, diabete e ipertensione. Sono stati osservati 645 eventi durante 159.589 mesi di esposizione corrente di Handihaler® (incidenza: 4,0 per 1.000 mesi persona) e 152 eventi

durante 42.965 mesi del Respimat® (incidenza: 6,5 per 1.000 mesi persona). L'*hazard ratio*, Respimat® vs Handihaler®, è risultato pari a 0,86 (IC 95%: 0,72-1,02).

Conclusioni. Questo studio su una popolazione di grande dimensioni, consente di fornire un ulteriore contributo alla valutazione della sicurezza d'uso delle formulazioni di tiotropio.

REVISIONE DEL PROFILO DI BENEFICIO-RISCHIO DEL VACCINO HPV: STUDIO SU CERVARIX®

Stassaldi Annalisa, Peru Matteo
GlaxoSmithKline, Farmacovigilanza, Verona

Introduzione. Il Papillomavirus umano (HPV), spesso asintomatico, è un virus in grado di dare origine ad un ampio spettro di lesioni. Alcuni tipi di virus HPV possono causare il cancro cervicale nelle donne e l'OMS ha definito questo virus causa necessaria per lo sviluppo della patologia. Sono disponibili due vaccini che agiscono prevenendo le infezioni causate dai più comuni tipi di HPV. Dall'inizio del 2008 l'Italia ha avviato una campagna vaccinale rivolta alle preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età. Recentemente è stata approvata la schedula a due dosi (0-6 mesi) e si è presa in considerazione anche la vaccinazione nei giovani maschi.

Metodi. Questo elaborato si pone l'obiettivo di definire il profilo di beneficio-rischio del vaccino anti-HPV a otto anni dalla sua immissione in commercio. L'analisi è stata svolta analizzando i dati della Rete Italiana di Farmacovigilanza relativi al vaccino Cervarix® per il quale la GlaxoSmithKline S.p.A. è titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. I dati si riferiscono agli anni dal 2008 al 2015 e sono stati incrociati con i dati del *database* GSK 2008-2015 per verificarne la completezza e congruenza.

Risultati. Di tali eventi il 97% è risultato non grave (in base ai criteri di riportabilità), mentre il rimanente 3% rappresenta eventi gravi (dal punto di vista clinico e/o regolatorio). In termini generali, le reazioni osservate con maggiore frequenza sono state patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, verificatesi in 3.018 casi, con una percentuale del 48% sul totale delle reazioni. Il numero totale di eventi corrisponde a 7.524 mentre i report pervenuti alla RNF sono 3.776. Si evince che ogni segnalazione riportata era relativa in media a 1,99 eventi avversi. Nessun SAE è risultato fatale. Il numero di dosi somministrate nel periodo compreso tra il 2008 e il 2015 corrisponde a 794.774. Ne risulta che l'incidenza di eventi avversi successivi alla vaccinazione con Cervarix® è di 9,5 per mille dosi somministrate. È stato effettuato un raffronto tra i dati di monitoraggio italiani e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Cervarix®. Tale confronto suggerisce che i dati italiani rispecchiano le frequenze descritte nell'RCP.

Conclusioni. Alla luce delle attività di monitoraggio svolte in Italia dalla Farmacovigilanza di GSK SpA e della rarità degli eventi avversi gravi si può affermare che il profilo di beneficio-rischio del vaccino Cervarix® è positivo e in linea con quanto descritto dal relativo RCP attualmente in vigore.

P INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN ONCO-EMATOLOGIA: RISULTATI DI DUE CENTRI ONCOLOGICI ITALIANI

Tenti Elena (a), Brera Francesco (b), Lega Nicola (a), Saibene Gabriella (b)
(a) Istituto Scientifico Romagnolo Cura e Studio dei Tumori IRCCS, Meldola, Forlì-Cesena
(b) Istituto Nazionale Tumori, Milano

Introduzione. I pazienti colpiti da patologia oncoematologica seguono terapie multiple che possono concorrere all'insorgenza di interazioni farmacologiche con conseguente cambiamento nella farmacocinetica o nella farmacodinamica dei chemioterapici e quindi aumento o diminuzione dell'efficacia o della tossicità dei farmaci. Molte interazioni sono la conseguenza dell'induzione o inibizione dei citocromi CYP 450 responsabili del metabolismo di più della metà dei farmaci. Le conoscenze sulle interazioni tra farmaci impiegati nei protocolli di chemioterapia sono supportate da numerose pubblicazioni, ma la maggior parte del sapere in questo campo deriva da studi randomizzati clinici e preclinici che hanno rivelato un numero limitato di interazioni a causa della natura controllata degli stessi studi. Nella pratica clinica la rilevazione di interazioni è stata principalmente ricondotta a progetti di farmacovigilanza, sia in Italia che all'estero, attraverso studi osservazionali retrospettivi. Al fine di ottimizzare la terapia farmacologica, presso due centri oncologici italiani è stata condotta un'analisi retrospettiva per ottenere informazioni sulle possibili interazioni tra le molecole impiegate in protocolli chemioterapici (o quelli di condizionamento per il trapianto di midollo osseo) ed altri farmaci assunti dai pazienti.

Metodi. Sono state valutate le terapie impiegate per il trattamento di patologie quali mieloma multiplo, linfoma di Hodgkin/non Hodgkin, leucemia e sindrome mielodisplastica, prescritte tra ottobre 2012 e giugno 2013 e sono poi state analizzate le possibili interazioni con l'ausilio dei programmi UpToDate, Micromedex e la consultazione di Stockley's *drug interactions*.

Risultati. Sono stati analizzati 91 pazienti per un totale di 72 cicli di condizionamento per il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (schema BEAM e HD Melphalan) e 362 cicli chemioterapici e sono state rilevate 166 interazioni clinicamente rilevanti tra: talidomide e desametasone (59,6%), ciclofosfamide e allopurinolo (28,3%), cisplatino e rituximab (6,7%), ciclofosfamide e ciclosporina (5,4%). Sono emerse 107 interazioni minori di cui il 31,8% dato dalla combinazione di bortezomib e antimicotici azolici, il 24,3% da ciclofosfamide e ondansetron, il 15,9% da desametasone e ondansetron, il 13% da prednisone e antimicotici, il 7,5% da metotressato e ciclosporina e il 7,5% da metotressato e inibitore di pompa protonica. Sono state riportate 19 interazioni tra chemioterapici e fitoterapici.

Conclusioni. La rilevanza delle interazioni tra farmaci riveste grande importanza soprattutto per composti a ristretto indice terapeutico quali gli antineoplastici. Non tutte le interazioni possono essere previste e quelle prevedibili non sempre sono evitabili. Tuttavia, una maggiore consapevolezza del potenziale di queste interazioni può consentire di ridurre al minimo il rischio scegliendo farmaci appropriati e attuando un attento monitoraggio del paziente.

VALUTAZIONE DELL'USO E DEL PROFILO BENEFICIO/RISCHIO DELLE EPOIETINE NELLA PRATICA CLINICA DEL LAZIO

Trotta Francesco (a), Belleudi Valeria (a), Addis Antonio (a), Fusco Danilo (a), Amato Laura (a), Mecozzi Alessandra (b), Sansone Massimo (b), Kirchmayer Ursula (a), Davoli Marina (a)

(a) *Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma*
(b) *Area Politica del Farmaco, Regione Lazio, Roma*

Introduzione. In Italia nel 2014 l'uso biosimilare di epoietina alfa ha rappresentato il 37% del totale dei consumi di EPO alfa. Permangono però, notevoli variabilità tra le diverse Regioni. Inoltre, continua ad esserci la necessità di comprendere sia i fattori determinanti la prescrizione dei diversi prodotti EPO (*originator* e biosimilari) sia il beneficio e la sicurezza comparativa di questi farmaci nella pratica clinica.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte nel periodo 2012-2014 tra gli assistibili della Regione Lazio. Vengono descritte le caratteristiche della coorte dei nuovi utilizzatori di EPO, identificati i determinanti della prescrizione e fornita una stima della mortalità associata all'uso delle varie EPO. I confronti sono effettuati tra i seguenti gruppi: EPO alfa originatore, EPO alfa biosimilare, altre EPO originatore. La fonte dei dati è rappresentata dal flusso informativo dei piani terapeutici *online* per la prescrizione delle EPO, in cui sono disponibili informazioni su: prodotto, posologia, confezioni dispensate, durata del trattamento, indicazione, livello Hb. Questi dati anonimizzati sono stati linkati con altri flussi informativi (SDO, registri di mortalità) per recuperare informazioni su comorbidità e esiti. Le specialità a base di EPO codificate per ATC (B03XA01) sono classificate attraverso il codice AIC.

Risultati. Nel periodo di studio è stata identificata una coorte di 13.470 utilizzatori incidenti di EPO distribuiti in due *setting*: insufficienza renale cronica (IRC) (8.161) e oncologia (5.309). In entrambi i tipi di pazienti, non emergono differenze nei gruppi a confronto per quanto riguarda sesso, età, livelli Hb basale, DDD erogate, patologie concomitanti, numero complessivo e durata dei ricoveri pregressi. L'analisi dei determinanti della prescrizione delle EPO non identifica alcun fattore predittivo di una maggiore probabilità di ricevere EPO (*originator* o biosimilare). Per quanto riguarda la mortalità, valutata con un *follow-up* di sei mesi in tutti i soggetti incidenti, emerge un tasso di mortalità del 24,6% nei pazienti con IRC e del 40,2% nei pazienti oncologici. Il rischio di morte nel *setting* IRC non risulta diverso quando si effettua un confronto tra EPO alfa *originator* vs EPO alfa biosimilare (aOR: 1,02; IC 95%: 0,73-1,41) e altre EPO *originator* vs biosimilare EPO alfa (aOR: 0,96; IC 95%: 0,70-1,33). Stime di rischio simili sono state ritrovate nei confronti relativi al *setting* oncologico.

Conclusioni. I risultati preliminari non suggeriscono differenze, anche in termini di esito, nei pazienti che iniziano un trattamento con diverse specialità a base di EPO.

ESPERIENZA DI SENSIBILIZZAZIONE IN FARMACOVIGILANZA RIVOLTA AD OPERATORI SANITARI IN UN IRCCS PRIVATO

Umana Elisabetta (a), Salotti Rita (a), Casamassima Elisabetta (b), Carillo Gianna (b), Ferrante Fulvio (c), Marziale Lorena (c), Santucci Natale (a)

(a) Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico San Raffaele, Roma

(b) Azienda Sanitaria Locale RM/H, Roma

(c) Azienda Sanitaria Locale, Frosinone

Introduzione. L'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico San Raffaele Pisana di Roma svolge una missione prettamente riabilitativa rivolta ad una popolazione piuttosto suscettibile alle reazioni avverse ai farmaci (ADR) quale quella dei pazienti anziani e pediatrici. Ciononostante la segnalazione delle ADR è stata molto carente negli ultimi tre anni, con sole 3 schede inviate dal 2012. È noto come il coinvolgimento degli operatori sanitari in attività di formazione in farmacovigilanza costituisca un valido strumento per stimolare la pratica della segnalazione delle ADR. A tal fine sono stati promossi una serie di incontri brevi presso i reparti dell'IRCCS S. Raffaele Pisana di Roma e due incontri per le strutture ospedaliere del S. Raffaele di Cassino e di Montecompatri appartenenti allo stesso Gruppo

Metodi. Sono stati svolti incontri di circa 30 minuti nei reparti di riabilitazione pediatrica, cardiologica, respiratoria e neuromotoria, radiologia, neurologia e medicina dell'IRCCS San Raffaele Pisana. Ciascun incontro ha previsto una presentazione orale comune a tutti i reparti incentrata sull'importanza della farmacovigilanza, la modalità di segnalazione e gli aspetti normativi. Un'altra presentazione orale, specifica per reparto, riguardava un approfondimento degli aspetti di sicurezza dei farmaci d'impiego nel reparto (inibitori di pompa, eparine e NAO, antiepilettici, antidepressivi, antipsicotici atipici, ansiolitici, antiparkinson, mezzi di contrasto radiologici, farmaci beta agonisti). Il materiale cartaceo con i contenuti esposti, comprensivo di locandina su corso FAD in FV della Regione Lazio, è stato consegnato al termine di ciascun incontro. Nelle strutture di S. Raffaele Cassino e Montecompatri gli incontri, della durata di due ore, hanno coinvolto tutti gli operatori della strutture con la partecipazione tra i relatori dei responsabili di farmacovigilanza delle ASL del territorio di appartenenza, l'ASL RM/H e l'ASL di Frosinone. Questi incontri prevedevano 4 relazioni di circa 30 minuti riguardanti la farmacovigilanza e gli approfondimenti sulla sicurezza dei farmaci.

Risultati. Presso l'IRCCS San Raffaele Pisana nei sei mesi successivi agli incontri sono state inserite 6 schede di segnalazione di ADR provenienti dalla riabilitazione pediatrica, dalla neurologia e dalla riabilitazione neuromotoria. Cinque di queste schede erano relative a farmaci di cui si era parlato negli incontri e descrivevano eventi non ancora riportati in RCP. Presso la ASL RM/H è pervenuta la prima scheda di segnalazione dal Centro S. Raffaele. L'incontro di Cassino, svoltosi più recentemente, al momento non ha prodotto segnalazioni.

Conclusioni. La promozione di incontri in farmacovigilanza ha contribuito a migliorare la conoscenza degli operatori sanitari e a sensibilizzare alla pratica della segnalazione.

RUOLO DEL FARMACISTA DI COMUNITÀ NELL'IDENTIFICAZIONE DEI DUBBI SULLA SICUREZZA ED EFFICACIA DEI FARMACI EQUIVALENTI

Urru Silvana Anna Maria (a), Pasina Luca (b), Minghetti Paola (c), Giua Corrado (d), Study Group of Community Pharmacists Investigators

(a) *CRS4, Centro di Ricerca, Sviluppo e Studi Superiori in Sardegna, Pula, Cagliari*

(b) *Istituto di Ricerche Farmacologiche IRCCS Mario Negri, Milano*

(c) *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi, Milano*

(d) *Dipartimento Scienze della Vita, Università degli Studi, Trieste*

Introduzione. I medicinali equivalenti sono farmaci di pari efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci di riferimento; tuttavia in Italia sono ancora scarsamente prescritti rispetto a quanto avviene in altri Paesi. Nonostante offrano le stesse garanzie di qualità dei farmaci di marca e la letteratura scientifica supporti l'equivalenza terapeutica e la sostituibilità tra equivalenti e farmaci di riferimento, ci sono ancora molte riserve sia tra il personale sanitario che tra i cittadini rispetto alla loro reale efficacia. Conoscere il giudizio dei pazienti rispetto ad efficacia, qualità ed eventuali problemi legati all'uso degli equivalenti, così come la fonte del loro pregiudizio, è di fondamentale importanza per comprendere come intervenire per allineare l'utilizzo nel nostro Paese a quello degli altri Paesi europei.

Obiettivi dello studio. Descrivere le caratteristiche dei soggetti che preferiscono il farmaco *brand* al farmaco equivalente; valutare conoscenze e preoccupazioni legate all'uso dei farmaci equivalenti.

Metodi. Studio osservazionale condotto tra gennaio e luglio 2015 in 8 farmacie territoriali attraverso la somministrazione ai pazienti di un questionario *ad hoc*. Sono stati intervistati soggetti di età superiore ai 18 anni che riferivano di preferire i farmaci di marca.

Risultati. Sono stati intervistati 312 soggetti (338 farmaci). L'età media del campione era di 63 anni (*range* 19-96) e il 59% (183) erano donne. Dallo studio è emerso che l'85% del campione ha mostrato pregiudizi sul farmaco equivalente sostenendo che contiene meno principio attivo risultando meno efficace, che la qualità delle materie prime è inferiore e/o che l'efficacia è influenzata dagli eccipienti. Solo il 50% del campione ha attribuito il minor costo alla perdita del brevetto del farmaco di riferimento, la restante metà alla scarsa qualità dei materiali impiegati, dei processi produttivi o alla produzione in Paesi poco industrializzati. Il 33% del campione si è detto favorevole alla sostituzione se ben informato, ma il 25% ha riferito di essere stato scoraggiato dal proprio medico o dal farmacista.

Conclusioni. Le riserve e i dubbi sugli equivalenti tra i pazienti sono dovuti ad una scorretta informazione da parte del personale sanitario, alla scarsa conoscenza di cosa sia un farmaco equivalente e del perché abbia un costo inferiore al farmaco di riferimento. I medicinali equivalenti sono infatti una risorsa non ancora pienamente utilizzata per dare stabilità alla spesa farmaceutica ed i risparmi sono frequentemente associati alla scarsa qualità del prodotto. Risulta quindi evidente la necessità di una più chiara, corretta e semplice informazione.

P TERAPIE ORALI NELLA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE: ANALISI NELLA REGIONE MARCHE

Zavalloni Daniela (a), De Carlo Ilenia (a), Rossi Chiara (b), Natali Sonia (b), Verri Federica (b), Marinozzi Andrea (b), Bogino Christian (c), Sagratella Stefano (b)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona*

(b) *Assistenza Farmaceutica, Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona*

(c) *Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona*

A partire dal 2014, per il trattamento della Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR), alle terapie iniettabili consolidate di prima linea si sono affiancate nuove opzioni terapeutiche orali: teriflunomide e dimetilfumarato, nel Prontuario della Regione Marche rispettivamente dal 18/12/2014 e dal 03/02/2015. La PF Assistenza Farmaceutica dell'Agenzia Sanitaria delle Marche ha condotto un'analisi sui pazienti affetti da SMRR in terapia con farmaci *disease-modifying* erogati in Distribuzione Diretta, escludendo natalizumab di uso ospedaliero. Scopo dell'analisi è verificare l'impatto prescrittivo delle terapie orali di prima linea, gli *switch* da iniettabili a orali e l'appropriatezza d'uso, in particolare per il fingolimod, farmaco orale di seconda linea. Numero di pazienti affetti da SMRR trattati con farmaci di prima linea: 903 nel primo semestre 2014 e 899 nel primo semestre 2015. DDD totali farmaci iniettabili primo semestre 2014: 260.459 (77% interferone Beta 1-a, 6% interferone Beta 1-b, 17% glatiramer). DDD totali primo semestre 2015: 257.355 di cui iniettabili per il 98% (76% interferone Beta 1-a, 5% interferone Beta 1-b, 16% glatiramer) e orali per il 2% (teriflunomide 1%, dimetilfumarato 1%). Degli 80 pazienti *naïve* nel primo semestre 2015 il 62,5% è trattato con iniettabili (36% interferone beta 1-a, 2,5% interferone beta 1-b, glatiramer 24%) e il 32,5% con orali (17,5% teriflunomide e 20% dimetilfumarato). Dei 79 pazienti in terapia orale nel primo semestre 2015 (il 47% con teriflunomide e il 53% con dimetilfumarato), il 38% non ha ricevuto trattamenti nel 2014, il 56% usava farmaci iniettabili nel 2014 e ha switchato, il 2,5% era in terapia con fingolimod ed è tornato alla prima linea, il 2,5% nel 2015 ha switchato da glatiramer a teriflunomide. Dei 153 pazienti in terapia con fingolimod nel 2015, il 65% ha effettuato almeno una terapia di prima linea, il 22% non ha fatto trattamenti di prima linea negli anni precedenti, il 14% ha effettuato trattamenti di prima e seconda linea. La percentuale di pazienti in terapia orale di prima linea è ancora molto modesta rispetto al totale. Gli *switch* da iniettabili a orale sono stati minimi nonostante il vantaggio della praticità di somministrazione, mentre nei pazienti *naïve* la forma orale è stata impiegata in circa 1/3 dei pazienti. Per quel che riguarda il fingolimod, dall'analisi è stata rilevata inappropriata d'uso, visto che più di 1/5 dei pazienti è stato trattato direttamente con la terapia di seconda linea.

INDICE DEGLI AUTORI

Addis Antonio	4; 132	Bianchi Carmela	15
Adinolfi Luigi Elio	24	Bianconi Lina	50
Agabiti Nera	94	Blasi Alessandra	16
Alberghini Lucia	73	Bogino Christian	135
Aliberti Maria	52	Bolcato Jenny	91
Allegri Nicola	122	Bonuccelli Marina	56; 57; 58; 59
Altomare Carmela	3	Borciani Nazzarena	9
Alvaro Rosaria	26	Borin Giuseppe	12
Amato Laura	4; 132	Borino Carmela Rosa	17; 18; 70; 71
Amendolagine Sabrina	5; 6; 72	Braglia Mirto	108
Ancona Domenica	118	Brera Francesco	131
Anichini Alberto	56; 57; 58; 59	Brolis Renata	44
Antonini Lucy	22; 23	Bruni Amalia Cecilia	60
Arciello Stefania	77; 78; 79	Bucaneve Giampaolo	28
Arduini Enrica	106	Bucciardini Giuliano	82
Ariano Carmelina	41	Buda Stefano	43
Arnone Vanessa	26	Buoncristiano Marta	90
Arzenton Elena	81	Buongiorno Silvia	72
Arzilli Paola	56; 57; 58; 59	Burla Maria Chiara	56; 57; 58; 59
Bacis Giuseppe	53; 55	Busani Corrado	7; 8; 9; 50; 93; 108
Bagli Laura	124	Caccavo Iolanda	6
Baldi Cesare	41; 42	Caduff-Janosa Pia	125
Baldo Paolo	52	Cagliari Elga	64; 88
Ballario Maddalena	97	Calabria Silvia	19
Barberini Cinzia	7; 8; 93	Caldirola Emanuela	76
Barchetti Vincenzo	31	Cammatora Simona	25
Baroetto Parisi Raffaella ...	119; 120; 121	Campanini Mauro	24
Basile Giorgio	65	Campomori Annalisa	44
Bassi Elena	7	Cananzi Pasquale	68; 91
Bassi Maria Beatrice	9	Cancian Maurizio	12
Basso Barbara	11	Cantatrione Salvatore	41; 42
Battaglia Alessandro	12	Cantillo Enrica	22; 23
Bellante Luigi	14	Capelli Oreste	44
Bellazzi Roberto	122	Capocchi Rachele	75
Belleudi Valeria	94; 132	Cappai Giovanna	94
Beneventi Elisa	108	Cappellini Valentina	56; 57; 58; 59
Bertazzoni Paolo	122	Capuano Annalisa	46
Berti Alessandra	16	Capuccella Marinella	127
Bertoli Alessandro	11	Caputi Achille Patrizio	68; 91
Besso Valentina	116	Caratozzolo Salvatore	20
Bettarini Francesco	83	Caretta Maria Teresa	106
Biagi Chiara	46; 95; 99	Carillo Gianna	21; 133

Carlini Luigia Giuseppa	97	De Luca Simone.....	39
Carnevale Paola.....	117	De Maddi Gian Marco	40
Caroleo Benedetto.....	33; 35	De Marino Claudia.....	25
Carpentieri Antonio.....	5	De Sarro Giovambattista.....	60
Carrara Milena	55	De Vecchis Renato.....	41; 42
Carta Rita Lucia.....	97	Degara Silvia.....	116
Casamassima Elisabetta	133	Degli Esposti Ezio.....	43
Castagna Alberto.....	60	Degli Esposti Luca.....	43
Castagnari Barbara	124	Del Canale Stefano.....	107
Ceccarelli Cristina.....	56; 57; 58; 59	Del Signore Federica.....	122
Celeste Maria Grazia.....	22; 23	Delfino Marcello.....	73
Cellini Claudia	124	Dematteis Daniela.....	61; 62
Ceravolo Francesco.....	83	Demonti Sergio	44
Chesi Giuseppe	108	Di Cello Serena	83
Chinellato Alessandro	68; 91	Di Monaco Delia.....	17; 18; 70; 71
Ciancola Fabrizio	113	Di Pasquale Giuseppe	24
Ciarambino Tiziana	24	Di Sauro Anna	17; 18; 70; 71
Cipriani Francesco	75	Di Spazio Lorenzo	44
Citarella Anna	25	Di Turi Roberta	16
Colaceci Sofia	26	Diarassouba Abdoulaye	119; 120; 121
Colombo-Gabri Michela.....	116	Distilo Rossella	39
Conforti Anita	46	Doddo Maria Teresa.....	97
Conti Valentino.....	80	Donati Monia	46; 95; 99
Corti Nearco.....	108	Donati Serena.....	90
Cosentino Elisa	27	Dondi Letizia	19
Costa Laia Anna.....	119; 120; 121	Dri Pietro.....	48; 49
Costa Vitaliano.....	60	Duca Emilio	28
Creazzola Simona.....	25	Eleftheriou Georgios.....	53; 55
Cuzzoni Maria Giovanna	122	Eletto Annamaria	17; 18; 70; 71
D'Addio Alessandra.....	124	Esposito Ernesto	25
D'Ettorre Antonio	44	Esposito Stefania.....	33; 35; 37; 38
Da Cas Roberto	15; 28; 96; 102; 104; 114; 128	Fabbian Fabio	50
Dachena Ornella.....	29; 97	Fabbri Agnese.....	113
Daghia Giulia	124	Fabiano Francesco	83
Dairaghi Mariangela.....	30	Faccendini Paolo.....	22; 23
Damiani Tiberio	31	Fadda Maria Luisa.....	97
Davanzo Franca	96; 102	Faggiano Maria Ernestina	5; 6; 72
Davoli Marina	4; 90; 94; 132	Falciglia Stefania	66; 67
De Angelis Alessia.....	26	Falini Marica	26
De Angelis Antonella.....	84; 85; 86; 87	Fanizza Caterina	44
De Carlo Ilenia	135	Fantuzzi Roberto.....	108
De Fina Mariarosanna	33; 35; 37; 38; 126	Faraoni Lorella.....	55
De Francesco Adele Emanuela	33; 35; 37; 38	Fedele Daniela	73
		Ferrante Fulvio.....	133
		Ferrante Ilenia.....	126
		Ferrari Luisella.....	30

Ferrari Onorato.....	108	Iodice Carmela.....	17; 18; 70; 71
Ferrarin Emanuela.....	52	Iozzi Donata.....	39
Ferretti Alessandra.....	9; 50	Ippoliti Gloria.....	39
Ferretti Alessia.....	82	Izzo Mariachiara.....	17; 18; 70; 71
Ferretti Maria Teresa.....	127	Izzo Pasquale.....	25
Fiori Giorgio.....	31	Kirchmayer Ursula.....	90; 94; 132
Fois Caterina.....	97	König Alfred.....	104
Fois Maria Paola.....	29; 97	La Bella Gaetana.....	25
Fontanella Andrea.....	24	Lacaita Maria Vittoria.....	72
Fornaciari Giovanni.....	50	Landi Elisa.....	56; 57; 58; 59
Fornasier Giulia.....	52	Lapadula Silvia.....	73
Francescon Sara.....	52	Lapi Francesco.....	75
Fusco Danilo.....	94; 132	Lega Nicola.....	131
Gallo Giuseppe.....	31	Leone Roberto.....	46; 49
Gallo Mariapina.....	53; 55	Leoni Olivia.....	76
Galloni Cristina.....	56; 57; 58; 59	Lepore Vito.....	12
Gambarelli Lino.....	108	Leva Roberta.....	77; 78; 79
Gamucci Teresa.....	113	Liberati Luana.....	31
Gandolfi Alberto.....	50	Liccione Davide.....	122
Gardini Andrea.....	7; 8	Loconsole Francesco.....	5
Gareri Pietro.....	60	Lombardi Marco.....	107
Garofalo Alessandra.....	3; 117	Lora Riccardo.....	101
Gaspari Marcello.....	31	Lorenzi Federica.....	55
Geninatti Elisabetta.....	61; 62	Lorusso Francesco.....	56; 57; 58; 59
Gerbino Alex Luca.....	62	Lucchesi Alessandro.....	124
Gesa Walter.....	63	Lucci Donata.....	24
Giannin Barbara.....	124	Maddalena Beniamino.....	31
Gini Rosa.....	68; 75; 91	Magalotti Lorenzo.....	8
Giordanengo Cinzia.....	64; 88	Magistro Lucrezia.....	80
Giordano Mauro.....	24	Magnani Mirna.....	63; 73
Giorgianni Francesco.....	65; 68; 91	Magnotti Maria Cristina.....	82
Gipponi Stefano.....	20	Magoni Mauro.....	20
Giua Corrado.....	111; 134	Magro Lara.....	48; 49; 81
Giusti Angela.....	26	Magro Valerio Massimo.....	82
Gonella Laura Augusta.....	81	Maio Vittorio.....	107
Govoni Stefano.....	122	Malara Alba.....	83
Grandi Sara.....	46	Mandò Tacconi Francesco.....	84; 85; 86; 87
Grinta Roberto.....	66; 67	Manescotto Valeria.....	64; 88
Gualandi Lucia.....	16	Manfredi Adele Lucia.....	109
Guarnier Annamaria.....	44	Mansueto Giovanni.....	113
Guida Antonella.....	25	Manzini Paola.....	30
Guida Antonio.....	40	Manzoli Marco.....	63
Gulino Enrica.....	122	Marangon Veronica.....	109
Gussoni Gualberto.....	24	Maraschini Alice.....	90
Ientile Valentina.....	68; 91	Marcianò Ilaria.....	65; 68; 91
Ingrasciotta Ylenia.....	65; 68; 91		

Marconi Bettina.....	93	Narducci Filomena.....	113
Marengoni Alessandra	20	Natali Sonia	135
Marigliano Anna Lucia	56; 57; 58; 59	Naturale Maria Diana.....	33; 35; 37; 38
Marinozzi Andrea.....	135	Negri Giovanna Albertina.....	107
Marra Anna	73	Nisic Andrea Angelo	109
Marrazzo Eleonora	61; 62	Nosetti Gianni	76
Martinetti Silvana	116	Novelletto Franco Bruno.....	12
Martini Nello.....	19	Nucera Andrea	30
Marziale Lorena	133	Oria Cristina.....	76
Mastroianni Daniela.....	113	Padovani Alessandro.....	20
Mathieu Giovanni.....	24	Pagano Paola.....	63
Mauri Mariella	113	Pagliaro Claudia.....	91
Mayer Flavia	94	Pagnozzi Eugenia.....	16
Mazzone Antonino	24	Palmi Ilaria	102
Mazzoni Susanna	56; 57; 58; 59	Palmisani Leonardo	41; 42
Mecozi Alessandra	132	Panciroli Annamaria	108
Medea Gerardo.....	75	Panzeri Ferdinando.....	109
Melis Mauro	46; 95; 99	Paone Elisa.....	39
Mellano Stefania	64; 88	Papagni Marta	76
Menditto Enrica.....	65	Parente Gianluca	110
Menniti Ippolito Francesca	96; 102	Pari Elisa.....	20
Mercaldo Ilaria.....	56; 57; 58; 59	Parrilli Maria	84; 85; 86; 87
Miceli Sopo Gerardo	39	Pasculli Anna Maria.....	119; 120; 121
Milani Fabrizia	96; 102	Pasina Luca	20; 111; 134
Milia Laura.....	29; 97	Pastorello Maurizio	68; 91
Minciotti Armando.....	82	Patorno Elisabetta.....	94
Minghetti Paola.....	111; 134	Pedrini Antonella	19
Miselli Mauro.....	50	Pellegrino Ferdinando	112
Mitrova Zuzana	4	Perrino Francesca.....	64; 88
Monaco Cinzia	77; 78; 79	Perrone Valentina	43
Monaco Luca.....	46; 95; 99	Perticone Francesco	33; 35
Montanari Paolo.....	50	Peru Matteo.....	27; 130
Montanari Rita	108	Pessa Gionata.....	11
Montecchiesi Luigi.....	77	Pietraru Clara	119; 120; 121
Moretti Ugo.....	49; 101	Pimpinella Giuseppe	101
Moro Paola Angela.....	96; 102	Pini Elisabetta	76
Morotti Marta.....	73	Pirola Roberta	68; 91
Mortilli Emma.....	14	Piscitelli Raffaele	25
Moser Verena.....	104	Pittoru Mario	56; 57; 58; 59
Motola Domenico.....	46; 48; 95; 99	Pizzino Paolo	15
Murtas Evelina	17; 18; 70; 71	Platania Gabriella.....	22; 23
Mussini Anton Maria	122	Politi Cecilia	24
Muti Giuliana	80	Pollina Addario Walter Sebastiano.....	68; 91
Naddeo Chiara.....	106	Praino Francesco.....	83
Nardelli Marco	82	Procacci Aldo.....	72
Nardelli Romano	44	Procacci Cataldo.....	118

Proscia Irene.....	6	Sangiovanni Anna.....	55
Provenzano Simona.....	122	Sansone Massimo.....	132
Pucci Antonietta.....	31	Santarpia Maria Carmela.....	91
Puliti Maristella.....	56; 57; 58; 59	Santucci Natale.....	133
Quadri Vera.....	53	Sartori Daniele.....	125
Quadrini Silvia.....	113	Sassatelli Romano.....	50
Racca Patrizia.....	62	Saugo Mario.....	12
Racchi Marco.....	122	Saulle Rosella.....	4
Raffaelli Noemi.....	31	Saullo Francesca.....	126
Ragni Pietro.....	50; 93; 108	Scaglione Francesco.....	43
Rajevic Maja.....	114; 128	Scalvini Andrea.....	20
Renzi Giulia.....	84; 85; 86; 87	Scerbo Gaia.....	106
Riccò Daniela.....	9; 50; 93	Schneeweiss Sebastian.....	94
Rielli Rita.....	19	Scillieri Marco.....	44
Rimoli Francesco Antonio.....	56; 57; 58; 59	Sciorio Francesco.....	40
Rinaldi Debora.....	93	Scognamillo Andreina.....	97
Rispoli Vincenzo.....	83	Scolaro Daniela.....	39
Rissone Simona.....	116	Scondotto Salvatore.....	68; 91
Ritacca Rossana.....	117	Scoppetta Fausto.....	127
Rizzi Francesca Vittoria.....	118	Seghieri Giuseppe.....	75
Rizzo Miriam.....	118	Sensi Alberto.....	124
Roberto Giuseppe.....	75	Seraffi Adriano.....	76
Robusto Fabio.....	12	Sereni Giuliana.....	50
Rocca Maurizio.....	60	Settembrini Vincenzo.....	83
Rodolfi Rossella.....	9	Sforzin Simona.....	44
Rolando Cristina.....	119; 120; 121	Sgromo Caterina.....	56; 57; 58; 59
Romagnuolo Francesca.....	25	Signoretta Vincenzo.....	9; 50; 93
Romero Marilena.....	44	Siliquini Lando.....	31
Rosa Franco Vittorio.....	11	Silvestro Lorena.....	64; 88
Rossi Chiara.....	135	Simon Giorgio.....	11
Rossi Federica.....	122	Simone Cristina.....	17; 18; 70; 71
Rossi Franco.....	31	Sironi Giovanni.....	21
Rossi Mariangela.....	28; 114	Solimini Renata.....	102
Rotolo Maria Concetta.....	102	Sottosanti Laura.....	95; 101
Ruggeri Enzo Maria.....	113	Spadea Fausto.....	83
Ruggeri Paola.....	28	Sperduti Isabella.....	113
Sacchero Roberto.....	50	Speranzoni Guglielmo.....	127
Sagratella Stefano.....	135	Spila Alegiani Stefania.....	128
Saibene Gabriella.....	131	Staglianò Mario.....	60
Salerno Valentina.....	33; 35; 37; 38	Stassaldi Annalisa.....	130
Salotti Rita.....	133	Study Group of Community Pharmacists Investigators.....	111; 134
Salvucci Marzia.....	124	Tagliani Paola.....	122
Sandrini Giorgio.....	122	Tani Monica.....	124
Sangiorgi Diego.....	43	Tari Michele.....	65; 68; 91
Sangiorgi Elisa.....	48; 73; 99	Tazza Roberto.....	39

Tenti Elena	131	Vellone Ercole	26
Terlizzi Annamaria Pia.....	118	Velo Giampaolo	48; 81
Tinebra Anna.....	30	Venegoni Mauro.....	48; 80; 128
Toccafondi Sara	56; 57; 58; 59	Ventura Martina.....	90
Toffanin Roberto.....	12	Verlato Giuseppe	81
Torrò Martinez Silvia.....	84; 85; 86; 87	Verrì Federica	135
Toteda Diana	39	Vescovo Giorgio	24
Traversa Giuseppe.....	15; 28; 104; 114; 128	Viaroli Mario	50
Trifirò Gianluca.....	65; 68; 91	Vighi Giuseppe.....	48; 80
Trotta Francesco	4; 114; 128; 132	Viligiardi Lia.....	56; 57; 58; 59
Umana Elisabetta	133	Viola Ermelinda.....	81
Uomo Ilaria	68; 91	Vittici Vincenzo	7
Urru Silvana Anna Maria	111; 134	Vulnera Marilù.....	3
Vaccheri Alberto	46; 95; 99	Zaccala Marta	30
Valentini Ida.....	15	Zanchini Roberto	124
Valentini Marano Pietro	127	Zavalloni Daniela	135
Vallesi Dario	31	Zingarini Isabella	56; 57; 58; 59
Valsecchi Valter	109	Zito Maria Cristina.....	33; 35; 37; 38
Vannacci Alfredo	46	Zoboli Daniela	7; 8
Vecchi Tomaso.....	122	Zuffa Eliana	124
		Zumaglìni Federica	124

*Stampato da De Vittoria srl
Via degli Aurunci 19, 00185 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2015 (n.4) 2° Suppl.