



ISTISAN CONGRESSI 16|C7

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

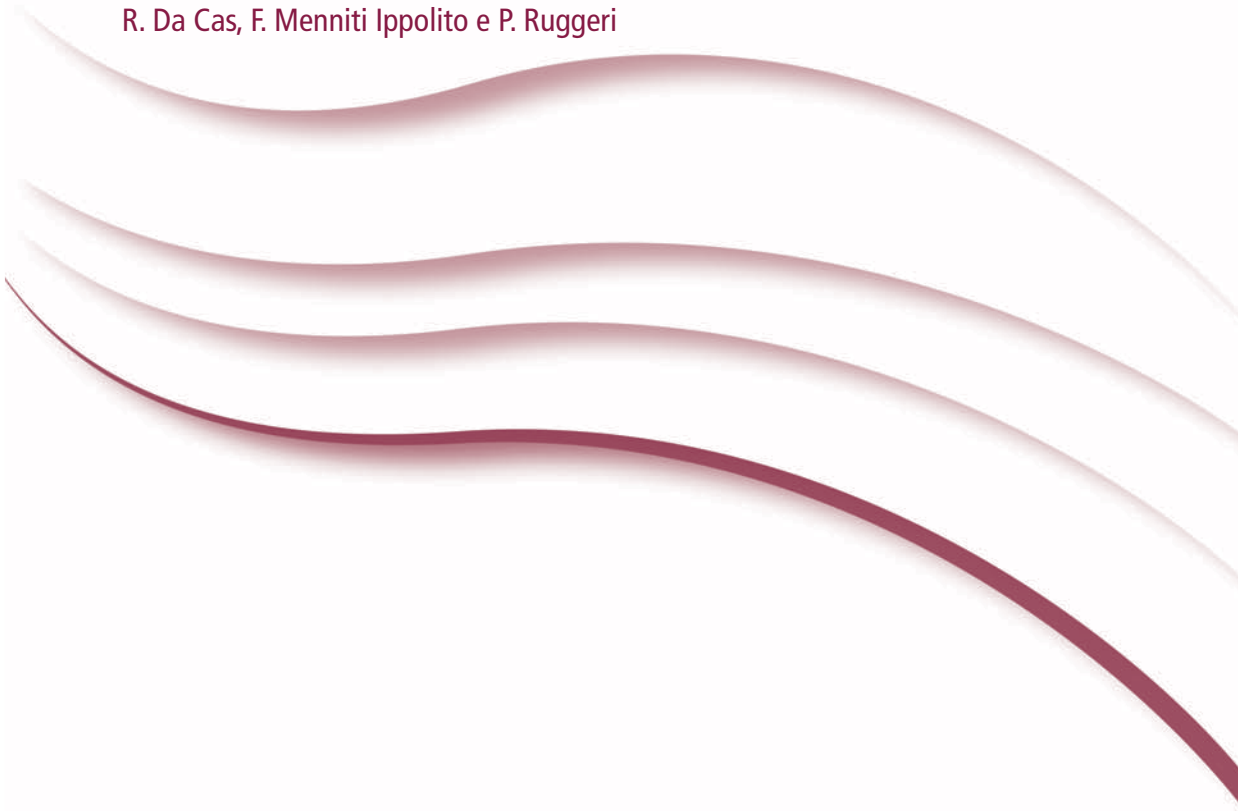
XXV Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 12-13 dicembre 2016

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXV Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 12-13 dicembre 2016

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
16/C7

Istituto Superiore di Sanità

XXV Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2016, vii, 121 p. ISTISAN Congressi 16/C7

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla venticinquesima edizione, si svolgerà in due giornate. La relazione introduttiva, tenuta dal Prof. Garattini, verterà sulla politica del farmaco degli ultimi 25 anni. Seguiranno alcuni contributi relativi all'uso e alla sicurezza dei farmaci. Concluderà la giornata una presentazione del dott. Raschetti sulla "sfida dei Big Data" nell'ambito dei sistemi informativi sanitari. La seconda giornata si aprirà con un approfondimento sul trattamento del colesterolo con nuovi farmaci. L'ultima sessione sarà dedicata ad un dibattito sul futuro delle categorie omogenee.

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

Istituto Superiore di Sanità

XXV National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 12-13, 2016. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2016, vii, 121 p. ISTISAN Congressi 16/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-fifth edition will take place over two days. The first presentation, held by Prof. Garattini, will be about the drug policy in Italy in the past 25 years. Studies on drug use and safety will be presented during the two following sessions. The day will end with a presentation by Dr. Raschetti on the use of Big Data in health systems. The second day will open with a session on the new drugs for hypercholesterolemia. The last session will focus on homogeneous therapeutic categories.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Adverse drug reactions, 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.). *XXV Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2016 (ISTISAN Congressi 16/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 2016
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vii
Riassunti	1
Indice degli autori	117

PROGRAMMA

Lunedì 12 dicembre 2016

- 10.00 Registrazione dei partecipanti
- 10.30 Saluto di benvenuto
W. Ricciardi
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
- P. Popoli**
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità
- 10.50 Presentazione del Seminario
G. Traversa
- 11.00 *Gli ultimi 25 anni di politiche del farmaco: insegnamenti per il futuro*
S. Garattini

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinano: **G. Bucaneve/M. Maggini**

- 11.45 *Il governo delle terapie anticoagulanti orali: opportunità, vincoli ed esiti*
O. Capelli
- 12.00 *I fattori predittivi di iporesponsività ad agenti stimolanti l'eritropoiesi*
Y. Ingrasciotta
- 12.15 *Stato di salute e trattamento farmacologico nella popolazione detenuta in Italia*
C. Silvestri
- 12.30 *Appropriatezza e aderenza nell'uso dei medicinali nella BPCO nell'ASP di Cosenza*
I. Altimari
- 12.45 *Differenze di genere nell'uso dei farmaci in età pediatrica: uno studio di popolazione*
C. Ferrajolo
- 13.00 Intervallo e visione poster

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinano: **D. Di Giorgio/F. Menniti-Ippolito**

- 15.00 *Efficacia e sicurezza comparativa di farmaci biologici nelle malattie infiammatorie intestinali*
R. Di Domenicantonio
- 15.15 *Reazioni avverse associate all'uso off-label di ketorolac, con particolare focus sui pazienti anziani. Un'analisi del database di farmacovigilanza italiano e uno studio basato sulla popolazione*
E. Viola
- 15.30 *Valutazione dell'insufficienza renale farmaco-indotta in ospedale*
R. E. Rocchi
- 15.45 *Gli effetti dello switch o dello zapping tra generico ed originator nella terapia dei pazienti in trattamento con atorvastatina o metformina*
M. Parente
- 16.00 *Farmaci antidepressivi e diabete: il ruolo dell'affinità per il recettore istaminico H1*
F. Barone-Adesi
- 16.15 *Approccio alla governance delle terapie antivirali anti-HCV*
M. De Fina
- 16.30 *L'evoluzione dei sistemi informativi sanitari. La sfida dei Big data*
R. Raschetti
- 17.00 *Discussione*
- 17.30 *Chiusura della giornata*

Martedì 13 dicembre 2016

Terza Sessione

IL PLACE IN THERAPY DEI PCSK9

Coordina: **A.P. Caputi**

- 9.50 *Il ruolo dei PCSK9 nella pratica clinica*
A. Maggioni
- 10.10 *Revisione delle evidenze di letteratura sul trattamento farmacologico del colesterolo*
A. Battaglia

10.30 *Le azioni di riduzione del rischio cardiovascolare basate sugli stili di vita*
S. Giampaoli

10.50 Discussione

11.10 Intervallo

Quarta Sessione

QUALE FUTURO PER LE CATEGORIE OMOGENEE?

Coordina: **P. Popoli**

11.50 Discutono:
Farminindustria e DEP Regione Lazio (A. Addis)

12.30 Discussione

13.00 Chiusura dei lavori

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXV 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.

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

FARMACI ANTIDEPRESSIVI E DIABETE: IL RUOLO DELL’AFFINITÀ PER IL RECETTORE ISTAMINICO H1

Barone-Adesi Francesco (a), Salvi Virginio (b), Picariello Roberta (c), Cena Tiziana (a), Magnani Corrado (a), Faggiano Fabrizio (a), Gnavi Roberto (c), Costa Giuseppe (c)

(a) *Università del Piemonte Orientale, Novara*

(b) *Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli-Sacco, Milano*

(c) *Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte, Grugliasco, Torino*

Introduzione. Diversi studi riportano un’associazione tra uso di antidepressivi e rischio di sviluppare diabete di tipo II. Non è ancora chiaro se l’associazione sia causale o sia invece dovuta ad una maggior propensione degli utilizzatori di antidepressivi ad avere stili di vita a rischio rispetto alla popolazione generale. Abbiamo recentemente descritto un’associazione tra l’affinità dei diversi antidepressivi per il recettore istaminico H1 e la prevalenza di sindrome metabolica. Poichè una delle componenti della sindrome metabolica è il diabete, è plausibile ipotizzare che l’associazione tra antidepressivi e diabete sia in parte mediata dall’azione di questi farmaci sul recettore H1.

Metodi. Abbiamo analizzato le prescrizioni di farmaci dispensati a carico del Servizio Sanitario Nazionale e distribuiti attraverso i flussi dell’assistenza farmaceutica territoriale alla popolazione piemontese. La coorte era costituita dai nuovi utilizzatori di antidepressivi che avevano iniziato la terapia nel periodo 2008-2010. I soggetti sono stati seguiti fino al 31/12/2013, alla data della morte o a quella di inizio di una terapia con farmaci ipoglicemizzanti. Quest’ultimo evento è stato considerato un *proxy* dello sviluppo di diabete. Gli antidepressivi sono stati classificati ad alta o bassa affinità per il recettore H1, usando un *cut-off* per le costanti di dissociazione dei vari farmaci riportato in letteratura. Nella presente analisi sono stati considerati solo soggetti che utilizzavano antidepressivi che ricadevano tutti nel medesimo gruppo di affinità. Il rischio di iniziare una terapia ipoglicemizzante tra gli utilizzatori di farmaci ad alta affinità e a bassa affinità è stato confrontato usando metodi di analisi della sopravvivenza non parametrica e regressione di Cox.

Risultati. La coorte era costituita di 93.331 soggetti. Durante il periodo in studio sono stati osservati 4.654 casi di iniziazione della terapia ipoglicemizzante. Gli utilizzatori di antidepressivi ad alta affinità per il recettore H1 avevano un rischio aumentato di iniziare una terapia ipoglicemizzante rispetto agli utilizzatori dei farmaci a bassa affinità (*Hazard Ratio* [HR]: 1,50; Intervallo di confidenza al 95% [IC95%]: 1,31-1,70; *p value*<0,001). Quando abbiamo ristretto l’analisi solo ai soggetti con alta aderenza alla terapia (>80%), la forza dell’associazione è aumentata (HR: 1,96; IC95%:1,59-2,42; *p value*<0,001).

Conclusioni. Abbiamo osservato per la prima volta che una classificazione degli antidepressivi basata sulla loro affinità recettoriale può essere utile per predire il

rischio di sviluppare diabete nei loro utilizzatori. Considerato che gli antidepressivi ad alta affinità per il recettore H1 sono largamente utilizzati nella popolazione generale, questi risultati possono avere delle rilevanti conseguenze di Sanità Pubblica.

USO DI FARMACI OPIOIDI PER IL CONTROLLO DEL DOLORE NON NEOPLASTICO: ANALISI BANCHE DATI AMMINISTRATIVE DELLA ASL DI NOVARA

Airoldi Chiara (a,b), Vanoli Jacopo (a,b), Berardi Fiorella (c), Dairaghi Mariangela (c), Cammarata Liborio Martino (c), Antoniotti Maria Chiara (c), Cendron Luisella (c), Magnani Corrado (a), Barone-Adesi Francesco (a)

(a) *Università del Piemonte Orientale, Novara*

(b) *Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano*

(c) *ASL, Novara*

Introduzione. L'uso di farmaci oppioidi per il controllo del dolore non neoplastico è aumentato considerevolmente nel corso del tempo in Italia. I *pattern* di utilizzo di questi farmaci a livello di popolazione sono però ancora poco conosciuti. Obiettivo di questo studio è descrivere le modalità d'utilizzo degli oppioidi in un'azienda sanitaria piemontese.

Metodi. Sono stati utilizzati i flussi informativi della ASL di Novara. Tutti i soggetti residenti che nel 2012 hanno avuto una prima prescrizione di oppioidi (ATC=N02A) sono stati identificati attraverso gli archivi dell'assistenza farmaceutica territoriale e seguiti fino al 31/12/2015. Sono stati inclusi solo soggetti che avevano avuto prescrizioni di oppioidi in almeno due date distinte. Soggetti con patologie oncologiche sono stati esclusi dopo essere stati individuati tramite *record-linkage* con i database delle esenzioni del ticket, ricoveri ospedalieri e specialistica ambulatoriale. I soggetti inclusi nella coorte sono stati descritti in termini demografici e di oppioidi utilizzati. Per i soggetti che hanno continuato la terapia per almeno 3 anni sono stati valutati gli andamenti dei dosaggi nel tempo, confrontando le DDD (*Defined Daily Dose*) dispensate nel corso del primo anno con quelle dispensate nel corso del terzo anno.

Risultati. La coorte era costituita da 4.092 soggetti, circa l'1% della popolazione generale. Il 54% dei soggetti ha utilizzato solo oppioidi deboli, 14% solo oppioidi forti, 32% entrambi i tipi. Codeina in associazione con paracetamolo N02AA59 (41%), ossicodone in associazioni con naloxone o paracetamolo N02AA55 (18%) e tramadolo N02AX (18%) sono stati i principi attivi più utilizzati, costituendo il 77% delle DDD dispensate totali. 632 soggetti (15%) hanno incominciato la terapia direttamente con un oppioide forte. 476 soggetti hanno continuato la terapia per un periodo di almeno 3 anni. Tra questi, il dosaggio nel corso del terzo anno era diminuito rispetto a quello del primo anno nel 45% dei casi, rimasto costante nel 25%, aumentato nel restante 30% dei casi. Nel 13% dei casi tale aumento era superiore al 100% rispetto al primo anno.

Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio forniscono una panoramica dell'uso di oppioidi per il controllo del dolore non neoplastico in una ASL. L'alta proporzione di soggetti che hanno iniziato la terapia con un oppioide forte suggerisce un potenziale utilizzo inappropriato e richiede ulteriori investigazioni. Gli andamenti dei dosaggi nel corso del tempo confermano il rischio di dipendenza nei trattamenti di lunga durata e suggeriscono la necessità di procedere allo svezzamento di questi pazienti il prima possibile, seguendo le indicazioni delle linee guida disponibili.

APPROPRIATEZZA E ADERENZA NELL'USO DEI MEDICINALI NELLA BPCO NELL'ASP DI COSENZA

Altimari Ilaria, Piro Brunella, Franco De Gregorio Paola, Vulnera Marilù
*Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università Magna Graecia,
Catanzaro*

Introduzione. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria che negli stadi avanzati determina grave insufficienza respiratoria, con conseguente impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti. Il suo trattamento può rallentare la progressione della malattia, di per sé grave. Negli stadi da moderato a grave, la terapia raccomandata dalle LG come prima scelta è rappresentata da anticolinergico a lunga durata d'azione (LAMA) oppure un β -2 agonista a lunga durata d'azione (LABA). Nella BPCO l'aderenza al trattamento farmacologico è un obiettivo fondamentale per una corretta gestione della patologia, nostro obiettivo è analizzare le prescrizioni dei farmaci LAMA - ATC R03BB (aclidinio bromuro, glicopirronio bromuro e tiotropio bromuro) e LABA - ATC R03AC (indacaterolo e olodaterolo) nel territorio dell'ASP di Cosenza, identificando epidemiologia dei trattamenti, aderenza alla terapia, casi di iperprescrizione e pazienti occasionali alla terapia.

Metodi. Sono state analizzate tutte le prescrizioni SSN per il biennio 2014-2015 dei LAMA e LABA nella popolazione dell'ASP di Cosenza pari a circa 780.000 assistibili. Il valore soglia di iperprescrizione è stato stimato sulla base dei dosaggi e delle posologie medie da scheda tecnica dei singoli principi attivi.

Risultati. Sono trattati con LAMA 20.083 pazienti, con un'incidenza sulla popolazione del 2,57%. Si evidenziano: maggiore impatto negli uomini (8.189 F; 11.894 M) e incremento del trattamento con l'età (983 pazienti: <50 anni; 3.275 pazienti: 51-65 anni 5.333 pazienti: 66-75 anni; 10.492 pazienti: >75 anni). Rispetto alla copertura terapeutica i pazienti sono definiti occasionali (confezioni/anno <2), iperprescritti (confezioni/anno >14). Sulla base di ciò, risultano 290 i pazienti iperprescritti (1,4%); 14.585 pazienti non aderenti alla terapia (72,6%); di questi, 9.430 seguono una terapia occasionale (47%). I pazienti in trattamento con LABA risultano 3.202, con una incidenza sulla popolazione del 0,41%. I trattati sono al 62,6% maschi (2.005) il 37,4 % femmine (1.197). Anche con i LABA si verifica un aumento dei trattati con l'età (177 pazienti: <50 anni; 579 pazienti: 51-65 anni; 895 pazienti: 66-75 anni; 1.551 pazienti: >75 anni). Risultano 41 pazienti iperprescritti (1,3%); 2.339 pazienti non sono aderenti alla terapia (73%); di questi, 1.599 sono pazienti occasionali (49,9%).

Conclusioni. Dalle analisi delle prescrizioni si evince una scarsa aderenza alla terapia, in linea a quanto presente nella letteratura e riscontrabile sugli ultimi dati Osmed, condizione che rende difficile la gestione di una patologia cronica come la BPCO, e che ci impone l'implementazione di attività di *audit* con le categorie dei prescrittori per un miglioramento dell'assistenza.

TRASTUZUMAB ENDOVENA VS SOTTOCUTE: ANALISI DEI DATI DI SICUREZZA E DI COMPLIANCE

Angelelli Mariacristina, Nardulli Patrizia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari

Introduzione. Trastuzumab è un anticorpo monoclonale contro il recettore HER2+, iperespresso in molte pazienti con carcinoma mammario iniziale o metastatico. La formulazione endovenosa è stata la prima immessa in commercio, nel dosaggio da 150 mg polvere da ricostituire, somministrata ogni tre settimane con dose di carico 8 mg/kg peso, cui segue dose di mantenimento 6 mg/kg peso; oppure in somministrazione settimanale con dose di carico 4 mg/kg peso, seguita da dose di mantenimento 2 mg/kg peso ogni tre settimane. La formulazione sc, presente in Italia dal 2014, disponibile in dosaggio da 600 mg/5ml soluzione pronta, non richiede dose di carico, né calcolo del dosaggio prokilo. È stato effettuato un confronto tra formulazioni disponibili, endovena e sottocutanea, al fine di valutarne sia gli aspetti organizzativo-gestionali che quelli di *compliance* del paziente e sicurezza.

Metodi. Estrapolazione dal database dell'Unità Manipolazione Chemioterapici Antitumorali dell'IRCCS Istituto Tumori di Bari, delle pazienti trattate con Trastuzumab endovena (ev) o sottocute (sc) nel biennio 2014/2015. I dati clinici estratti sono stati oggetto di approfondimento attraverso la consultazione delle cartelle cliniche, con *focus* sulle ADR.

Risultati. Le pazienti trattate con formulazione endovenosa sono state rispettivamente 139/2014 e 100/2015, di cui 11/2014 e 32/2015 sono passate successivamente alla formulazione sc. Le pazienti trattate già dal primo ciclo con formulazione sc sono state 2/2014 e 17/2015; sono 9 le pazienti pretrattate con sc nel 2014 che proseguono anche nel 2015. Le sospette ADR sono state classificate per apparato: 3ev/Patologie cardiache, 7/ev-3/sc Patologie respiratorie, 3ev/Patologie sistema linfopoietico, 3ev/Patologie gastrointestinali, 4ev-1sc/Patologie della cute, 5ev-3sc/Patologie sistema muscoloscheletrico, 1sc/Patologie della mammella (mastite), 5ev-2sc/Patologie sistemiche relative alla sede di somministrazione, 1ev/Disturbi psichiatrici(capogiri). Inoltre si sono verificati tre casi di paralisi delle corde vocali.

Conclusioni. Il numero di pazienti trattate con la formulazione sottocutanea è destinato a crescere, dallo studio emerge infatti che questa forma farmaceutica presenta indubbi vantaggi. Innanzitutto la paziente ha una migliore percezione della malattia grazie al minor tempo di somministrazione e quindi al minor tempo trascorso in ospedale. Il personale infermieristico ottiene vantaggi derivanti dalla riduzione sia dei tempi di allestimento del prodotto che di quelli di somministrazione. La struttura sanitaria che eroga la terapia può ottenere notevoli risparmi sul tempo di occupazione delle poltrone degli ambulatori di oncologia che possono così essere utilizzati per un maggior numero di pazienti nella stessa giornata. Ma soprattutto nell'ottica del rischio clinico, sicurezza del paziente e degli operatori sanitari, la somministrazione sc risulta essere più sicura di quella ev.

GESTIONE DEI FARMACI ONCOLOGICI ORALI: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE S. GIOVANNI

Auciello Patrizia, Mazzuca Fausta, Di Turi Roberta

Unità Operativa Complessa Farmaceutica, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma

Introduzione. L'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, dopo l'istituzione del polo Oncoematologico e dell'Unità Operativa Galenica Clinica nell'ottobre 2015, ha messo in atto diverse strategie interdisciplinari, protocolli di cura e procedure, con l'obiettivo di avere una gestione rigorosa e efficiente dei farmaci oncologici innovativi ad alto costo monitorati con Registro AIFA, per garantire appropriatezza prescrittiva, riduzione del rischio di errori di prescrizione e di consegna del farmaco, qualità dei dati da inserire nella piattaforma WEB dell'AIFA e consentire studi farmacoeconomici, farmacoeconomici e di *outcome research*.

Metodi. Il 01.01.2016 è diventata operativa la procedura "gestione delle terapie oncoematologiche orali sottoposte a monitoraggio AIFA" che riporta nel dettaglio tutte le modalità esecutive, dalla prescrizione fino alla consegna del farmaco al paziente. Tutti i dati sono registrati su un database informatizzato.

Risultati. Nel periodo 01.01.16-30.08.16 sono stati trattati 127 pazienti ematologici: il 35% dei pazienti era affetto da Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e il 40% da Mieloma Multiplo (MM); i restanti pazienti presentavano altre patologie ematologiche (9% leucemie linfatiche, 6% mielofibrosi, 5% linfoma mantellare, 3% sindrome mielodisplastica, 2% amiloidosi); 30 trattamenti sono stati interrotti per remissione di malattia (3,3%), progressione (56,7%), tossicità (13,3%), intolleranza al trattamento (6,7%), trapianto (3,3%), decesso (10%) e a causa di eventi avversi non gravi al 6,7% dei pazienti è stato ridotto il dosaggio del farmaco. Sono stati analizzati i trattamenti della LMC (45) e del MM (50). La maggioranza dei pazienti con LMC è stata trattata con gli inibitori delle tirosin-chinasi dasatinib e nilotinib sia in prima linea (40%) che in presenza di resistenza o intolleranza al farmaco imatinib (49%). L'8,8% dei pazienti, dopo aver manifestato reazioni avverse al dasatinib e nilotinib, è stato trattato con bosutinib mentre il 2,2% è stato trattato con ponatinib dopo progressione di malattia e reazioni avverse al dasatinib. I pazienti con MM sono stati trattati con il farmaco lenalidomide (55%) e una piccola percentuale di pazienti, che è andata incontro a progressione di malattia, è stata trattata con pomalidomide (13,7%). La rimanente parte dei pazienti è stata trattata con talidomide nel MM (2%), nel MM in mantenimento (21,5%) e nel MM in 1° linea VTD (7,8%). Nello stesso periodo sono stati trattati 110 pazienti oncologici. La maggior parte di essi erano affetti da k-polmone (29%), k-prostata (20,9%), k-mammella (19%) e k-rene (18,4%) mentre una percentuale inferiore da k-colonretto (11,8%) e epatocarcinoma (0,9%). Il 35,4% dei pazienti ha presentato progressione di malattia. Per trattare 32 pazienti con k-polmone sono stati utilizzati gli inibitori delle protein-chinasi (28,1% gefitinib, 15,6% erlotinib, 9,4% afatinib, 46,9% crizotinib), come per i 21 pz con k-mammella (14,3% lapatinib, 85,7% everolimus) e i 20 pazienti con k-rene (14,3% lapatinib, 85,7% everolimus). I 23 pazienti con k-prostata sono stati trattati con abiraterone acetato (78%) e enzalutamide (22%).

Conclusioni. La standardizzazione dei processi e la corretta gestione dei registri AIFA hanno consentito un attento monitoraggio delle terapie onco-ematologiche finalizzato anche alla migliore gestione dei rimborsi, contributo importante per la sostenibilità del sistema.

GIOVANI E FARMACI: RISULTATI DI UN'ESPERIENZA FORMATIVA NELLE SCUOLE MEDIE SUPERIORI

Basadonna Olivia (a), Mengato Daniele (b)

(a) *Farmacia Territoriale Azienda ULSS 15 Alta Padovana, Cittadella, Pordenone*

(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi, Padova*

Introduzione. L'immediata disponibilità di informazioni tramite internet consente agli adolescenti di affrontare autonomamente un problema di salute attingendo, però, a fonti non sempre validate. A tal proposito, sarebbe auspicabile individuare appositi momenti di formazione con esperti del settore, per poter promuovere il corretto uso dei farmaci. Con il nostro studio ci prefiggiamo di evidenziare, tramite un apposito questionario, le principali lacune, i dubbi e le aspettative dei ragazzi su queste tematiche, per poter successivamente organizzare efficaci interventi formativi.

Metodi. È stato sottoposto un questionario a risposta multipla a studenti delle scuole medie superiori di diversa età ed estrazione culturale. Le domande riguardavano informazioni generali sul mondo del farmaco e un sondaggio, comprendente quesiti su temi di loro interesse.

Risultati. Sono stati raccolti 213 questionari compilati da studenti, di età compresa tra 15 e 18 anni, di 4 diversi istituti (liceo scientifico, liceo artistico, istituto tecnico, istituto professionale). Per quanto riguarda le conoscenze generali sul farmaco (conservazione, uso corretto, interazioni con cibo/bevande/altri farmaci, varie tipologie di farmaci) non si evidenziano particolari differenze dovute alla diversa età o cultura generale. Si registra una consapevolezza del rischio legato all'utilizzo e alle possibili interazioni (per il 79% dei ragazzi, un medicinale può avere effetti negativi, specialmente se usato in modo scorretto o ad alti dosaggi e il 92% è consapevole che esistono cibi/bevande che possono influire sull'efficacia di un farmaco). Ritengono che la principale sostanza ad interagire sia l'alcool (72%), ma danno scarso peso all'uso concomitante di prodotti erboristici (2%) e di alimenti (20%). Solamente il 4% dei ragazzi sa cos'è un farmaco generico e il 51% ritiene i prodotti erboristici sicuri e privi di rischio. Anche se il 95% è consapevole della possibile influenza negativa della pubblicità, il 51% la ritiene giusta e non ne individua la pericolosità. Le categorie di farmaci sulle quali necessitano di maggiori informazioni sono: farmaci per chi studia (46%), farmaci contro lo stress (38%), antidolorifici (35%).

Conclusioni. Il web soddisfa e facilita i bisogni informativi. Il nostro studio ha messo in luce come, data l'accessibilità ai new media, le carenze formative dei giovani sul mondo del farmaco sono omogenee nella fascia di età 15-18 anni. Se da una parte vi è consapevolezza del rischio di interazioni (soprattutto farmaco/alcool), le conoscenze sui prodotti erboristici e sugli integratori sono invece superficiali e spesso errate. In merito ai temi di maggior interesse e all'automedicazione sono state predisposte delle apposite schede informative.

UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA: STATO DELL'ARTE NELLA ASL DI NOVARA

Berardi Fiorella, Favalli Sonia, Dairaghi Mariangela, Manzini Paola
Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale, ASL, Novara

Introduzione. Nell'età pediatrica la prescrizione di antibiotici è comune, a causa del numero cospicuo di infezioni che si manifesta. Spesso questa classe di farmaci viene utilizzata in maniera inappropriata, in quanto le frequenti patologie respiratorie nei bambini sono causate da virus.

Metodi. I dati sono stati estratti dal database amministrativo S2 Italia, che elabora le ricette delle farmacie convenzionate con ASL NO. Il periodo di pertinenza è il primo quadrimestre dell'anno 2016. I soggetti oggetto dello studio sono i pazienti di età da 0 a 17 anni, che abbiano avuto almeno una prescrizione di antibiotici ad uso sistemico (ATC J01) nel periodo sopra citato. Tale popolazione è stata confrontata con quella adulta (età >17 anni).

Risultati. I pazienti oggetto dello studio sono 12.388, di cui 5.183 (42%) tra 0-5 anni; 4.443 (36%) tra 6-11 anni; 2.762 (22%) tra 12-17 anni, i soggetti adulti sono 55.173. La popolazione totale in terapia con antibiotici è di 67.561, di cui i bambini rappresentano il 19%. Essendo le prescrizioni di antibiotici nei bambini 16.766 con 133.691 DDD (*Defined Daily Dose*) e negli adulti 78.168 con 706.087 DDD, si è calcolato che il 18% delle prescrizioni per antibiotici e il 16% dei consumi in DDD riguardano i pazienti pediatrici ed adolescenti. Per questi pazienti i primi 5 principi attivi più prescritti sono: amoxicillina ed acido clavulanico nel 61% (81.391 DDD) delle DDD totali, 8% per azitromicina (10.715 DDD) e cefixima (10.390 DDD), 10% per claritromicina (13.600 DDD) e 6% per amoxicillina (8.411 DDD). Anche nella popolazione adulta le molecole più prescritte sono: amoxicillina ed acido clavulanico nel 58% (406.789 DDD) delle DDD totali e nel 13% claritromicina (90.201 DDD). Amoxicillina è prescritta nel 6% (8.411 DDD) della popolazione pediatrica mentre nel 7% (47.625 DDD) dei soggetti adulti. Calcolando le percentuali tra amoxicillina e acido clavulanico e amoxicillina da sola l'associazione rappresenta il 90% delle DDD totali nella popolazione pediatrica e 87% nella popolazione adulta.

Conclusioni. I dati dimostrano che l'utilizzo di amoxicillina e acido clavulanico è elevato e che la prescrizione è maggiore nella popolazione con età 0-17 rispetto alla popolazione adulta. La terapia in associazione dovrebbe essere utilizzata in seconda linea rispetto ad amoxicillina da sola, soprattutto nel trattamento delle patologie dell'infanzia per contenere le resistenze agli antibiotici, che sono diventate un problema a livello globale. A livello aziendale verrà fatto un *audit* con i Medici Pediatri per individuare le azioni di miglioramento per una prescrizione corretta di antibiotici.

VALUTAZIONI SULLE R-EPO BIOSIMILARI NELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE A BASSO RISCHIO

Bianco Rita (a), Bianco Maria Teresa (b), Bocchia Monica (c), Ciofini Sara (c), Travagli Valter (a)

(a) *Dipartimento Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi, Siena*

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

(c) *Unità Operativa Complessa Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Le Sindromi Mielodisplastiche (SMD) sono caratterizzate da sintomi correlati alla riduzione dei livelli di Hb. Farmaci di prima scelta sono i farmaci biologici a base di Eritropoietina Ricombinante Umana (r-Epo). È stato effettuato un confronto fra r-Epo originator e biosimilare nel trattamento dell'anemia nelle SMD a basso rischio utilizzando r-Epo alfa brand (Eprex) e i suoi biosimilari alfa e zeta (Binocrit e Retacrit) per valutare:

- analisi della risposta eritroide in termini di incremento dei valori di Hb almeno di 1,5 g/dl, dopo uno (primo *follow-up*) e quattro mesi (secondo *follow-up*) di terapia, nei pazienti trattati con r-Epo a dosi di 40.000 UI/settimana;
- analisi farmacoeconomica di un trattamento convenzionale con r-Epo originator e biosimilare.

Sono state analizzate le cartelle cliniche di 51 pazienti con diagnosi di SMD a basso rischio, confermata nel periodo 2002-2015, tramite biopsia osteomidollare. Il gruppo *originator* ha incluso 25 pazienti, con valori mediani di Hb alla diagnosi di 9,8. Il gruppo biosimilari ha incluso 26 pazienti, con Hb mediana alla diagnosi di 9,55. Nel gruppo originator, i valori di Hb mediana sono stati di 10,9 g/dl al primo *follow-up*, e di 11,4 g/dl al secondo. Nel secondo gruppo, il valore di Hb mediano al primo *follow-up* è stato di 10,85 g/dl, e di 10,7 g/dl al secondo. Risposta positiva al trattamento si è osservata nel 60% e 69% dei pazienti trattati rispettivamente con Eprex e con biosimilari. L'Analisi di Minimizzazione dei Costi (CMA) evidenzia come il trattamento nel gruppo biosimilare, a parità di efficacia, risulta essere più economico: il risparmio/annuo/paziente con il dosaggio da 40.000 UI è stato pari a 3.653,76 euro. Anche l'Analisi di Costo-Efficacia (CEA) evidenzia un miglior rapporto costo-efficacia a favore del gruppo trattato con i biosimilari: il valore nel gruppo originator è pari a 7.920,00 euro; mentre per il gruppo biosimilari è pari a 4.0446,87 euro. Valutando l'impatto sul *budget* si evidenzia, per la popolazione osservata, un potenziale risparmio con l'utilizzo dei biosimilari pari a 69.600,96 euro. Il trattamento con r-Epo biosimilari produce benefici clinici migliorando la sintomatologia conseguente all'anemia nelle SMD a basso rischio e assicurando livelli di risposta in termini di efficacia e di sicurezza simili all'*originator* a fronte di una spesa minore. Questi farmaci rappresentano un'opportunità terapeutica ed economica da valorizzare: studi volti a confermare questi dati in una casistica più ampia sono in corso.

PROMOZIONE E SVILUPPO DELLA FARMACOVIGILANZA NELLA REGIONE LAZIO

Caffari Bruno, Colaceci Sofia, Da Cas Roberto, Giusti Angela, Menniti Ippolito Francesca, Spila Alegiani Stefania

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

Introduzione. Al momento della commercializzazione di un farmaco possono non essere noti tutti gli eventi avversi, in particolare quelli rari, a causa delle dimensioni limitate e della popolazione selezionata inclusa negli studi pre-registrativi. Per completare il profilo di sicurezza di farmaci e vaccini assumono particolare importanza le attività di sorveglianza *post-marketing*. Al fine di sostenere le attività di Farmacovigilanza (FV) della Regione Lazio, in collaborazione con la rete di operatori sanitari che da alcuni anni si è costituita nella Regione, l'ISS coordina un progetto con l'obiettivo di promuovere e sviluppare la farmacovigilanza.

Metodi. Tali obiettivi sono perseguiti attraverso la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari sul tema della farmacovigilanza; il supporto e sviluppo della comunità di pratica per la FV attraverso la Rete dei Collaboratori; la stesura di *report* periodici di analisi della segnalazione spontanea di farmaci e vaccini.

Risultati. Tra il 2015 e 2016 sono stati organizzati 4 corsi di formazione su “La farmacovigilanza. Perché, quando, come segnalare le Reazioni Avverse da Farmaci” presso alcune strutture ospedaliere della Regione che hanno coinvolto circa 100 operatori sanitari. Nel 2016 sono stati progettati e realizzati tre *comics*: “Farmacovigilanza: segnala e fai la differenza per la salute di tutti”; “Farmacovigilanza e farmaci in allattamento: più informati, più salute per tutti” e “Fitovigilanza: segnala le sospette reazioni avverse a preparati naturali” diffusi sui vari siti istituzionali (tra i quali i siti della Regione Lazio ed Epicentro) e sui principali *social network*. La piattaforma dedicata è stata utilizzata per la condivisione delle novità introdotte nel decreto di recepimento della direttiva europea di Farmacovigilanza e per la discussione e l'approfondimento di tematiche emerse a seguito delle segnalazioni spontanee inerenti a casi clinici di interesse. È stato predisposto un modello di *report* periodico, che viene elaborato e diffuso con cadenza trimestrale, per fornire un'informazione di ritorno sull'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Da dicembre 2015 a settembre 2016 sono stati prodotti 4 *report*. I rapporti periodici sono stati condivisi con i responsabili di FV della Regione e con gli operatori sanitari coinvolti nelle iniziative di formazione tramite la piattaforma web dedicata, e sono accessibili e scaricabili sul sito della Regione Lazio.

Conclusioni. In generale il complesso delle attività previste dal progetto hanno consolidato la rete regionale dei responsabili e dei collaboratori di FV e hanno contribuito a diffondere la conoscenza della farmacovigilanza nella Regione.

LO SHIFT DELL'EPOETINA DA ORIGINATOR A BIOSIMILARE IN TUTTA SICUREZZA

Calzona Anna Bianca, Morosetti Massimo, Dominijanni Sara, Zappalà Laura, Nicolais Rebeca, Di Turi Roberta
Azienda ASL Roma 3, Roma

Introduzione. Analizzare il rapporto rischio/beneficio dell'uso dei biosimilari dopo lo *shift* da altre eritropoietine e valutare l'impatto in termini di ricadute economiche sulla spesa sanitaria in un periodo di 12 mesi è stato l'obiettivo del presente studio.

Metodi. Con la Unità Operativa Complessa di Nefrologia sono stati raccolti i dati clinici di 87 pazienti in dialisi (51 M, 36 F) di età media $65,2 \pm 16,1$ anni per vari motivi sottoposti a shift da altra epoetina a biosimilare da gennaio 2011 a dicembre 2014. Tutti i pazienti shiftati dall'*originator* a biosimilare dovevano avere stabilità dei parametri clinici e livelli di emoglobina compresi tra 8 e 12,5 g/dL. Sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente i seguenti dati relativi ai sei mesi precedenti e ai sei mesi successivi lo *shift*: -consumo medio di epoetina con dosaggio espresso in UI; -valori medi di emoglobina (g/dl), sideremia (mg/dl), ferritina (mg/dl) e TSAT (%); -eventuali eventi avversi intercorsi nel periodo successivo allo *shift*. Sono state calcolate le medie e le deviazioni standard dei parametri considerati. Sono state confrontate le medie a sei mesi prima e dopo lo *shift* ($p < 0,05$).

Risultati. Nei sei mesi successivi allo *shift*, indipendentemente dal farmaco di provenienza, non sono state osservate variazioni sostanziali in termini di livelli di emoglobina, assetto marziale ed eventi avversi. La spesa media mensile per paziente nel trattamento è passata da 317,78 euro (prima dell'introduzione del biosimilare) a 155,91 euro (dopo lo *shift*). Prendendo in considerazione il costo medio ponderale dei diversi medicinali a base di eritropoietina negli intervalli di tempo considerati e confrontando i dati della spesa nel periodo trattato prima e dopo lo *shift*, la riduzione della spesa è risultata essere globalmente del -50,93%.

Conclusioni. Dal presente studio, nonostante i limiti che presenta (bassa numerosità del campione preso in esame, natura retrospettiva, assenza di randomizzazione e breve periodo di osservazione) è emerso che l'utilizzo di un ESA biosimilare in pazienti provenienti da *originator* comporta comunque stabilità dell'emoglobina, dei depositi di ferro e della incidenza degli eventi avversi. Se si tiene conto della stabilità del dosaggio con la riduzione dei costi, l'uso dei biosimilari sembra rappresentare una valida strategia di riduzione della spesa sanitaria (riduzione $> 50\%$).

TRATTAMENTO DEL DOLORE NON ONCOLOGICO IN MEDICINA GENERALE

Cammarota Simona (a), Conti Valeria (b), Corbi Graziamaria (c), Passaro Vincenzo (d),
Vece Rosario (d), Di Gregorio Luigi (d), Citarella Anna (a)

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

(b) *Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Salerno*

(c) *Dipartimento di Medicina, Università degli Studi del Molise, Campobasso*

(d) *Cooperativa dei Medici di Medicina Generale Parmenide, Salerno*

Introduzione. Il Dolore Cronico Non Oncologico (DCNO) è una priorità nazionale per l'elevato impatto clinico, sociale ed economico. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che mettono in relazione la scelta della terapia antalgica con l'intensità del dolore, costituiscono un utile riferimento per la gestione terapeutica del DCNO. Obiettivo: Analizzare la terapia analgesica impiegata per la gestione del DCNO, in relazione all'intensità del dolore, nel *setting* della medicina generale.

Metodi. Studio osservazionale, di coorte, prospettico realizzato attraverso l'analisi delle cartelle cliniche informatizzate di 65 medici di medicina generale, afferenti all'Azienda Sanitaria Locale di Salerno e riuniti in associazione in rete (Parmenide). Sono stati inclusi nello studio i soggetti, affetti da patologie non oncologiche correlate a dolore, per i quali è stata compilata la scala NRS (*Numerical Rating Scale*) nel periodo compreso tra maggio 2015 e giugno 2016. L'intensità del dolore è stata categorizzata in: Dolore Lieve (DL; NRS 1-3), Dolore Moderato (DM; NRS 4-6) e Dolore Severo (DS; NRS 7-10). Per la terapia antalgica (FANS, oppioidi deboli e oppioidi forti), sono state prese in esame le prescrizioni eseguite alla data di registrazione della NRS. Modelli di regressione logistica multivariata sono stati utilizzati per valutare l'influenza dell'intensità del dolore sulla terapia antalgica prescritta aggiustando per genere, età, comorbidità e terapie concomitanti.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 2.966 pazienti con DCNO per i quali è stata registrata la scala NRS. Di questi, il 28,7% riportava DL, 55,6% DM e 15,7% DS. Il 72% dei soggetti non riceveva nessuna prescrizione per farmaci analgesici (64% nel DS). Il 67% dei soggetti con DL era trattato con FANS in monoterapia; il 12,5% con oppioide debole, in monoterapia o in associazione con FANS, e il 20,5% con oppioide forte, in monoterapia o in associazione. Il 72%, il 12,9% e il 13,7% per il DM; il 62,6%, il 12,8% e il 22,8% per il DS. Il 30% dei soggetti con DL o DM e incidenti per terapia antalgica riceveva un oppioide forte come prima prescrizione. Dai modelli di regressione risultava che l'associazione tra l'analgesico prescritto e l'intensità del dolore non era statisticamente significativa.

Conclusioni. Il DCNO è gestito ancora in maniera subottimale nella pratica clinica. Infatti, l'intensità del dolore non influenza il tipo di terapia antalgica prescritta. Inoltre, come raccomandato dalle recenti linee guida americane, gli oppioidi forti non dovrebbero essere impiegati come terapia di prima scelta e comunque, andrebbe sempre valutato, caso per caso, il loro rapporto rischio/beneficio.

GOVERNO DELLE TERAPIE ANTICOAGULANTI ORALI: OPPORTUNITÀ, VINCOLI ED ESITI

Capelli Oreste (a), De Girolamo Gianfranco (b), Bonora Karin (b), Sarti Luca (c), Cecoli Sonia (d), Orsi Carla (e), Bellelli Francesco (f), Manfredini Giulia (a), Marietta Marco (g), Spagnoli Gianbattista (h)

(a) *Epidemiologia dei Servizi e Governo Clinico, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(b) *Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(c) *Medicina Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(d) *Ingegneria Clinica, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(e) *Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(f) *Dipartimento Aziendale Cure Primarie, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

(g) *Malattie della Coagulazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*

(h) *Direzione Sanitaria, Azienda Sanitaria Locale, Modena*

A causa dell'invecchiamento della popolazione la Terapia con Anticoagulanti Orali (TAO) per la prevenzione del rischio cardioembolico è in continua crescita, con costi prescrittivi ed assistenziali crescenti e un profilo beneficio-rischio impegnativo, come testimoniato dalla rilevanza degli accessi in Pronto Soccorso per reazioni avverse da farmaci. L'Azienda USL di Modena ha avviato dal 2008 un progetto di gestione integrata della terapia anticoagulante orale su supporto informatico (PARMA GTS), condiviso tra prescrittori ospedalieri (Centri TAO Ospedalieri) della Provincia. Nel 2012 è stato avviato un programma di decentramento agli MMG della TAO con dicumarolici (AVK) in pazienti stabili (Centri TAO Distrettuali). Si è puntato a una forte integrazione ospedale-territorio, alla omogeneizzazione del servizio e alla semplificazione nell'accesso alle cure per utenti e famiglie. Per valutare se lo sforzo organizzativo (oltre 500 medici e circa 12.000 pazienti/anno) abbia portato a risultati (*efficacy-safety*) utili ad orientare scelte strategiche di breve/medio periodo, abbiamo confrontato due coorti di pazienti in trattamento TAO dal 2010 al 2014, seguiti mediante l'impiego del gestionale PARMA (Coorte PARMA) o senza (coorte NON PARMA). Sono stati valutati i tassi ricovero per ictus cardioembolico, embolie e trombosi arteriose (*efficacy*) e per emorragie maggiori (cerebro-spinali, peritoneali, retiniche, intra-articolari, digestive) (*safety*). La coorte PARMA è composta da 13.190 pazienti seguiti in media per 1.069 giorni (centri TAO) mentre la coorte NON PARMA include 10.157 pazienti seguiti in media per 762 giorni. Il tasso di ospedalizzazione per eventi trombo-embolici, standardizzati per età e sesso, è risultato significativamente minore (7,85 vs 13,82/1.000 anni paziente-RR 0,57; IC95%: 0,48-0,67) nella coorte PARMA, mentre il tasso di ospedalizzazione per emorragie maggiori non è risultato significativamente diverso tra le coorti (16,94 vs 18,03/1.000 anni paziente-RR 0,94; IC95%: 0,83-1,07). Questi primi risultati sembrano indicare una maggiore efficacia e una *safety* almeno equivalente, se non migliore, del trattamento anticoagulante gestito con supporto informatico rispetto a senza supporto. Dal 2014 sono stati introdotti i nuovi anticoagulanti orali (NAO o DOAC), a costo elevato e la cui *safety* nel mondo reale è tuttora in discussione. Il monitoraggio dei pazienti anticoagulati con un sistema informatico unico dovrebbe consentire di ottenere la valutazione dell'*effectiveness* del loro utilizzo

rispetto alla miglior cura, attualmente rappresentata dalla coorte PARMA. Abbiamo attualmente in corso l'analisi su 18 mesi di trattamenti con AVK, seguiti con PARMA, vs una coorte di pazienti trattati con DOAC.

ANTIPSIKOTICI: ANALISI DELLE PRESCRIZIONI 2005-2015

Cagnino Paola (a), Pagnozzi Eugenia (a), Di Turi Roberta (a), Blasi Alessandra (a), Berti Alessandra (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacia Territoriale, ASL Roma3, Roma*

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

Introduzione. I disturbi mentali rappresentano un problema significativo di salute pubblica. Oltre ad influenzare notevolmente la qualità della vita del paziente hanno importanti ricadute sulla società e sui servizi di salute mentale, generando un importante problema economico per il servizio sanitario e per le famiglie dei pazienti. Con il presente lavoro si è inteso effettuare un'analisi sul consumo dei farmaci antipsicotici (ATC=N05A) nella popolazione della ASL Roma D nel 2005 e nel 2015 per rilevare eventuali differenze prescrittive ed eventuali criticità al fine di una più consapevole presa in carico del paziente.

Metodi. Sono stati analizzati i consumi registrati nell'anno 2005 e nell'anno 2015 desunti dalle ricette spedite nelle farmacie aperte al pubblico nel territorio della ASL Roma D tramite il sistema Cineca.

Risultati. Nel decennio analizzato il *ranking* degli antipsicotici passa da 44 al 33. I trattati nel 2005 risultano 5.788 (prevalenza 1,07) nel 2015 8.547 (prevalenza 1,46). Dal 2005 al 2015 si registra un aumento totale della spesa pari a € 347.373,94 ed una diminuzione di spesa media per trattato di € 111,96. I principi attivi che registrano la maggior spesa media per trattato sono olanzapina e aripiprazolo. Quetiapina risulta essere il principio attivo con il maggior numero di trattati. La prescrizione privilegia gli antipsicotici di seconda generazione (prevalenza atipici 2005: 0,8 - 2015: 1,2; tipici 2005: 0,44 - 2015: 0,41). Il *ranking* per principio attivo rimane sostanzialmente invariato eccezion fatta per risperidone che passa dal *ranking* 3 del 2005 al *ranking* 8 del 2015. La prescrizione privilegia gli antipsicotici di seconda generazione (prevalenza atipici 2005: 0,83 - 2015: 1,29; tipici 2005: 0,44 - 2015: 0,41). La prevalenza dei trattati con antipsicotici nel 2015 aumenta notevolmente all'aumentare dell'età (femmine da 1,8 a 9,1; maschi da 1,5 a 6,6). Il confronto dei trattati per età evidenzia variazioni rilevanti nella classe 15-44 anni (33%-22%) e nella classe >80 anni (17%-26%). Il *trend* circa la continuità terapeutica rimane essenzialmente invariato (poco meno del 50%).

Conclusioni. L'analisi della prescrizione degli antipsicotici evidenzia la necessità di intervenire con progetti tesi ad una presa in carico del paziente con approccio manageriale e di tipo multidisciplinare, che prevedano interventi precoci atti ad un miglioramento significativo dell'*outcome* dei trattamenti sia farmacologici che riabilitativi. Particolare attenzione andrebbe focalizzata alla continuità terapeutica con l'obiettivo di una riduzione delle ricadute che spesso sono causa di ricoveri.

USO DEI NEUROLETTICI: ESPERIENZA IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI DI UN CDCD DELLA ASL RM2

Catarci Teresa

Presidio S. Caterina della Rosa, ASL Roma2, Roma

Introduzione. Le attuali linee guida internazionali indicano l'utilizzo dei neurolettici, nei pazienti con demenza e disturbi del comportamento, come ultima opzione terapeutica e solo dopo il fallimento di interventi comportamentali. Tale raccomandazione nasce anche dal basso profilo di sicurezza di questi farmaci nel paziente anziano, con alti indici di mortalità e significativa incidenza di patologie cerebrovascolari. Nonostante tali raccomandazioni, il recente rapporto dell'AIFA sull'utilizzo dei farmaci in Italia nel 2015, riporta che la categoria "altri antipsicotici" è quella con la maggior spesa *pro capite* con notevole aumento dei consumi (+38%) e della spesa (+54%) (OsMed 2016).

Metodi. Abbiamo valutato il numero di pazienti in trattamento con neurolettici (sia tipici che atipici) nella nostra popolazione di pazienti afferiti al Centro Diagnosi Cura Demenze (CDCD) e inviati per visita neurologica, dal maggio 2014 al maggio 2016. I dati sono stati raccolti tramite le schede informative inviate al servizio farmaceutico e il registro di scarico dei farmaci consegnati.

Risultati. Su 190 pazienti in carico al CDCD (neurologia) solo 17 erano in trattamento con antipsicotici (11 femmine e 6 maschi, età media 80,4 anni +9,4; 15 con malattia di Alzheimer, uno con demenza a corpi di Lewy e uno con demenza *post-stroke*; 10 seguiti in ambulatorio, MMSE somministrabile in 7 pazienti con *range* 5-23; 7 in terapia combinata con memantina e/o inibitori dell'acetilcolinesterasi; 1 paziente in terapia con risperidone, 2 con clozapina e 14 con quetiapina).

Conclusioni. Nella popolazione di pazienti afferenti al nostro CDCD solo il 9% necessitava di un trattamento con antipsicotici per la gestione dei sintomi comportamentali, nella grande maggioranza dei casi si trattava di basse dosi di quetiapina, in terapia combinata con farmaci sintomatici per la demenza nel 41% dei casi. I nostri dati indicano che la gestione dei pazienti e dei caregiver nell'ambito di un CDCD rende possibile il basso uso di neurolettici e che tali centri andrebbero potenziati nel territorio nazionale, anche per contenere l'uso inappropriato e il costo (sia diretto che indiretto) di tali farmaci.

PREVALENZA D'USO DI FARMACI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA IN TOSCANA

Coi Alessio (a), Barsotti Simone (b), Santoro Michele (a), Talarico Rosaria (b), Pieroni Federica (c), Pierini Anna (a), Gini Rosa (d), Galeazzi Mauro (e), Matucci Cerinic Marco (f), Neri Rossella (b), Selvi Enrico (g), Silvestri Elena (h), Bianchi Fabrizio (a,c)

(a) *Unità di Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(b) *Unità di Reumatologia, Università degli Studi, Pisa*

(c) *Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa*

(d) *Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Osservatorio di Epidemiologia, Firenze*

(e) *Dipartimento di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*

(f) *Dipartimento di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi, Firenze*

(g) *Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*

(h) *Centro per le Malattie Autoimmuni Sistemiche, Lupus Clinic & Behçet Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

Introduzione. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune sistemica, cronica e progressiva, caratterizzata dall'indurimento da pelle oltre che dal coinvolgimento di vari organi. Lo studio ha l'obiettivo di valutare la prevalenza d'uso di farmaci, in particolare immunosoppressori, antiipertensivi, inibitori dell'aggregazione piastrinica e glucocorticoidi, in soggetti affetti da SSc in Toscana.

Metodi. Il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) è stato usato per selezionare i pazienti affetti da SSc residenti. Attraverso una procedura di *record linkage*, sono state estratte dai flussi farmaceutici regionali tutte le prescrizioni, relative ai malati di SSc, erogate tra il 1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2014. Per ciascun anno è stata calcolata la prevalenza (per 100) riferita all'esposizione d'uso a classi di farmaci o a farmaci specifici per la malattia rara in studio.

Risultati. Al 31 dicembre 2014 risultano in Toscana 586 casi di SSc come riportato dal RTMR. I farmaci immunosoppressori, metotressato, ciclofosfamide, azatioprina, micofenilato e ciclosporina, mostrano una prevalenza di utilizzo di 14,5 nel 2014, in crescita dal 2008 (9,8). L'idrossiclorochina mostra una prevalenza con *trend* in aumento, dal 12,2 del 2008 al 18,1 nel 2014. La prevalenza per inibitori del recettore per l'endotelina (bosentan e ambrisentan in particolare), utilizzati sia per la terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare sia per la prevenzione delle ulcere digitali, è pari a 19 nel 2014, in costante aumento dal 2008 (13,2). Con le stesse indicazioni nel 20,5% dei pazienti viene prescritto sildenafil confermando un *trend* atteso in aumento dal 2008 (3,5%). Iloprost, utilizzato nei pazienti con ulcere digitali e severo fenomeno di Raynaud (FdR), è somministrato all'11% dei pazienti con un *trend* in netto aumento (meno dell'1% fino al 2010, intorno al 6% al 2013). Per il FdR vengono utilizzati anche calcio-antagonisti (prevalentemente derivati diidropiridinici), prescritti nel 31,2% degli sclerodermici nel 2014 con un aumento costante dal 2008. La somministrazione di ACE-inibitori, risulta invece in calo dal 2008 (23,3) al 2014 (15,9), probabilmente legato ad una riduzione

dell'incidenza della crisi renale sclerodermica. I glucocorticoidi prednisone e prednisolone mostrano una prevalenza di 39,2 nel 2014 con un *trend* in lieve crescita (32,8 del 2008). I procinetici, quali il domperidone, per complicazioni dell'apparato digerente, sono prescritti al 5,6% degli sclerodermici.

Conclusioni. La prevalenza d'uso e i *trend* osservati per le classi e i farmaci specifici considerati sono in linea con quanto atteso dalla pratica clinica e dalle linee guida internazionali, con l'utilizzo sempre più frequente di farmaci vasoattivi e immunosoppressori.

NUOVI FARMACI ANTI-HCV: USO E SICUREZZA NEI PAZIENTI TRATTATI PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI SIENA

Colombino Cristina (a), Bianco Maria Teresa (2), Almi Paolo (c), Marri Daniele (c), De Luca Andrea (d), Rossetti Barbara (d), Andreassi Marco (a)

(a) *Dipartimento Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi, Siena*

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

(c) *UOC Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*

(d) *UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*

La recente introduzione in ambito clinico dei nuovi agenti antivirali diretti (DAAs) ha rivoluzionato il trattamento dell'epatite C; si tratta di inibitori delle proteasi NS3/NS4A (simeprevir, paritaprevir), inibitori della NS5B (sofosbuvir, dasabuvir) e inibitori della NS5A (ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir). I precedenti regimi farmacologici contenenti interferone-peghilato sono stati responsabili dell'insorgenza di gravi effetti collaterali, che frequentemente hanno richiesto l'interruzione del trattamento farmacologico. La minor tossicità dei nuovi farmaci antivirali ed i più alti tassi di efficacia registrati, hanno permesso di ovviare a tali limitazioni. In virtù della loro recente introduzione in ambito clinico, la UOC Farmacia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese ha ritenuto utile eseguire un'analisi e una valutazione dei dati clinici provenienti dalla "real-life", relativi ai nuovi DAAs, con particolare riferimento al profilo di tossicità e all'efficacia clinica, rilevati nei pazienti trattati dai reparti di malattie infettive (UOC Malattie Infettive Universitarie e UOC Malattie Infettive ed Epatologia). La valutazione dell'efficacia e della sicurezza nelle reali condizioni d'impiego dei nuovi schemi terapeutici anti-HCV, è stata effettuata sulla coorte dei pazienti trattati (166) dal 2015 fino a marzo 2016 con le nuove terapie anti-HCV, in regime ambulatoriale, utilizzando come fonte per la raccolta dei dati le cartelle cliniche. Dallo studio è emerso che il 64% (107) dei pazienti hanno avuto reazioni avverse, di queste il 74% di grado 1; 22% grado 2; 4% grado 3. L'insorgenza di tali ADR non ha interferito sulla qualità di vita dei pazienti trattati, rispetto al beneficio atteso dall'eradicazione del virus. Altro dato rilevante emerso, è rappresentato dalla mancata necessità di sospensione prematura del trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali di elevata gravità. La bassa tossicità si accompagna a una potente azione eradicante: soltanto il 12% (16) dei 131 pazienti per i quali è stato possibile verificare il raggiungimento di SVR12, è andata incontro a fallimento terapeutico. I maggiori tassi di eradicazione del virus sono stati registrati nei regimi IFN-free, in confronto ai regimi contenenti peg-IFN. I regimi terapeutici più efficaci sono risultati quelli contenenti sofosbuvir/ledipasvir, daclatasvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L'AOUS ha sostenuto ingenti costi per l'acquisto dei nuovi farmaci anti-HCV, tuttavia, grazie al miglior profilo di sicurezza e di efficacia, significativi benefici ne sono conseguiti, in termini di numero di vite salvate e di riduzione dei costi, derivanti dalla gestione dei pazienti affetti da epatite C. Tali considerazioni risultano utili nell'ottica di razionalizzazione delle risorse economiche verso quei regimi terapeutici disponibili che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il miglior rapporto costo/beneficio.

OPDIVO E KEYTRUDA: DALL'APPROVAZIONE DI AIFA ALLA PRATICA CLINICA. ANALISI RETROSPETTIVA DELL'USO AI SENSI DELLA LEGGE 648/96

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

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(b) *Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

(c) *Settore Politiche del Farmaco, Dipartimento Tutela della Salute, Catanzaro*

I melanomi cutanei rappresentano in Italia, attualmente, il terzo tumore più frequente nei soggetti under 50. Secondo l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) in Italia 11.000 nuovi casi di melanoma sono stati diagnosticati nel 2014, e 81.000 sono le persone con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo. L'incidenza del melanoma maligno è da anni in costante ascesa (+36%). Con l'avvento degli inibitori PD-1 (programmed death-1), pembrolizumab (Keytruda®) e nivolumab (Opdivo®), si è assistito ad un'importante evoluzione nella terapia del melanoma avanzato non resecabile o metastatico. Attraverso Determina n. 378/2016 e n. 589/2016, l'AIFA ha regolamentato la rimborsabilità rispettivamente di Keytruda® e di Opdivo®, riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica nonché inserimento nei Registri di Monitoraggio AIFA. Obiettivo del presente studio è quello di stimare il consumo e l'uso di tale specialità nel periodo *ante determinare*, utilizzata nell'ambito della legge 648/96. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo estrapolando dal database NSIS (Nuovo Sistema Informativo Sanitario) i dati di acquisto delle singole specialità. È stato esaminato il periodo compreso tra l'approvazione (ottobre 2015) e la negoziazione del prezzo e la predisposizione dei registri *web-based* (agosto 2016) da parte di AIFA. La ricerca, condotta per AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio), è stata stratificata per anno, regione e struttura di acquisto. Successivamente, estrapolati i dati dalle richieste cartacee nominative pervenute nell'Unità Operativa Complessa di Farmacia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini di Catanzaro è stato creato un database *ad hoc*. Nel periodo oggetto di studio risultano acquistate a livello nazionale 10.588 confezioni di nivolumab e pembrolizumab; di queste solo il 5,9% corrispondenti a Keytruda®(AIC-044386011). Il 75,68% delle confezioni di Opdivo® acquistate sono relative alle confezioni da 10ml (AIC-044291021), mentre il 24,32% da 4 ml (AIC-044291019). Stratificando i dati di consumo della specialità Opdivo®, la Calabria si colloca all'11° posto; nel 2016 risultano acquistate infatti 1,17% (10ml; AIC-044291021) e 0,24% (4 ml; AIC-044291019) *vs* totalità nazionale. La prevalenza delle confezioni (40%) acquistate in Regione Calabria, sono state utilizzate presso l'AOU Mater Domini di Catanzaro, per il trattamento di 4 pazienti con melanoma (2M: 2F), età media 67±6,88 anni, come terapia I linea di trattamento (25%) e di II linea in soggetti pretrattati con ipilimumab (75%). Tutte le Regioni hanno ottenuto ed utilizzato le specialità ai sensi della legge 648/96. L'introduzione nei registri *web-based* AIFA garantirà l'appropriatezza prescrittiva necessaria, pertanto obiettivo futuro sarà quello di analizzare i dati di utilizzo delle due specialità monitorando al contempo i consumi nonché l'appropriatezza, l'efficacia e la *safety*.

APPROCCIO ALLA GOVERNANCE DELLE TERAPIE ANIVIRALI ANTI-HCV

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

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(b) *Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

(c) *Settore Politiche del Farmaco, Dipartimento Tutela della Salute, Regione Calabria, Catanzaro*

I nuovi agenti antivirali diretti (DAAs), farmaci orali per il trattamento dell'epatite C, stanno cambiando le prospettive di cura di milioni di pazienti. L'obiettivo di questo studio è descrivere la farmacoutilizzazione e le caratteristiche demografiche dei pazienti affetti da HCV trattati con DAAs, identificati secondo i criteri stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). I dati aggregati dei pazienti con Epatite Cronica da HCV (CHC), eleggibili al trattamento secondo i Criteri AIFA, sono stati estratti dai censimenti effettuati dalla Regione Calabria nell'anno 2015 e nell'anno 2016; mentre dal registro *web-based* AIFA i dati *real practice* relativi alle caratteristiche socio-demografiche dei pazienti. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo nel periodo 1 marzo 2015-30 giugno 2016. Il tasso di prevalenza di pazienti affetti da CHC, eleggibili al trattamento secondo i Criteri AIFA, nel 2015 era pari a 0,56‰ abitanti residenti in Regione Calabria, con maggiore prevalenza di assistiti affetti da HCV genotipo 1 (0,4‰ anno 2015). I tassi di prevalenza, calcolati per l'anno 2015 e per il I semestre 2016, mostrano stime simili. Rispetto ai criteri di prioritizzazione nell'anno 2015 la prevalenza dei trattamenti rientra nei Criteri 1 e 4 (68,7% vs 22,33%). Nel complesso, sono stati avviati 1.509 trattamenti con i nuovi DAAs (66,47%-anno 2015 vs 33,53% - I semestre del 2016); 137,18 trattamenti per Centro Prescrittore. Le Strutture Sanitarie, che più si discostano dalla media regionale dei trattamenti avviati, sono: A.O.U. Mater Domini Catanzaro (+102,25%), A.S.P. Crotone (-61,96%). Maggiormente trattati i soggetti di sesso maschile (M) (rapporto M/F 1,39). Risulta un effetto età molto marcato e prevalenza d'uso nella classe d'età 70-79anni (31,34%). L'età media (64,1 anni; *range* 23-89 anni), risulta maggiore del 4,7% nei soggetti di sesso femminile (F) (età media anni 67,1 F vs 61,2 M). La numerosità degli assistiti aumenta con l'avanzare dell'età. Stratificando l'analisi per età e sesso, si evince una prevalenza di prescrizione in assistiti M (80,66%) nella fascia 40-59 anni, mentre di F negli over 70 anni (53,26%). La specialità Harvoni® rappresenta la terapia d'elezione per pazienti over 60 anni (42,31%). I registri di monitoraggio AIFA costituiscono un indiscutibile patrimonio per il Servizio Sanitario Nazionale e un efficace strumento per il governo dell'appropriatezza d'uso di medicinali innovativi, anche se la mancanza di informazioni cliniche incrementano la difficoltà nell'individuazione di possibili bias e fattori di confondimento. La collaborazione del *team* multidisciplinare risulta essenziale per incrementare l'aderenza dei pazienti, cruciale nell'esito delle terapie, nonché le possibili interazioni tra farmaci in soggetti politrattati.

TRATTAMENTO DELLA SPASTICITA' DA SCLEROSI MULTIPLA: ANALISI DELL'USO DI SATIVEX® A TRE ANNI DALLA SUA AUTORIZZAZIONE DA PARTE DI AIFA

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

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(b) *Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato dal 09/05/2013 la specialità Sativex il sistema di reportistica dei Registri che utilizza la piattaforma SAS, al fine di agevolare l'Approvatore Regionale nella consultazione dei *report* relativi ai medicinali attualmente presenti nella piattaforma web AIFA - Registri dei farmaci sottoposti a Monitoraggio. Per monitorare la correttezza e l'appropriatezza terapeutica il farmaco è sottoposto a Monitoraggio AIFA, in cui sono inseriti tutti i pazienti in trattamento con la specialità. Nella Regione Calabria sono autorizzati alla prescrizione e dispensazione 7 Centri, dislocati nelle diverse aree regionali. Sono stati estrapolati dai registri di monitoraggio AIFA e dal sistema SAS i dati relativi ai trattamenti avviati in Regione Calabria e confrontati con quelli presenti nel database creato dal *team* di farmacisti ospedalieri dell'AOU Mater Domini di Catanzaro. Da maggio 2013, data in cui è stata dispensata la prima confezione, al 30 settembre 2016 in Regione Calabria sono state dispensate 972 confezioni per 175 pazienti, corrispondenti ad una media di 5,55 confezioni/paziente. L'81% dei trattamenti risulta essere ancora in corso mentre solo il 19% è stato chiuso (12 inefficacia, 10 perdita al *follow-up*, 11 chiusi per tossicità). L'età media dei pazienti è 49 anni (23-77), con una prevalenza di donne (F) rispetto agli uomini (M) (95 F vs 79 M). La fascia d'età più rappresentata risulta essere quella compresa tra 40 e 60 anni (61,4%), mentre <40 anni (20,1%), 60-70 (12%), >70 anni (8,5%). Il maggior numero di trattamenti (35%) è stato avviato nell'AOU Mater Domini di Catanzaro. Nei primi 9 mesi del 2016, sono stati avviati 12 nuovi trattamenti, di cui il 58,3% presso l'AOU Mater Domini di Catanzaro. Dall'analisi dei 7 trattamenti avviati nell'AOU Mater Domini emerge una prevalenza d'uso in soggetti di sesso femminile (4 F; 3 M), età media 51,14±13 anni, valore di EDSS compreso tra 6-9, mentre NRS 4-8. L'appropriatezza dei trattamenti è garantita dalla prescrizione informatizzata attraverso registro *web-based* AIFA. I risultati preliminari di questo studio mostrano che circa il 70% dei pazienti continua il trattamento senza interruzioni. L'esiguo numero di trattamenti chiusi suggerisce che il numero di pazienti in trattamento possa ulteriormente crescere in futuro e che i neurologi ripongono grandi speranze in questa prospettiva terapeutica. L'analisi costante dei dati relativi ai trattamenti avviati e registrati sul registro AIFA da parte di un *team* multidisciplinare costituito da clinici e farmacisti risulta pertanto indispensabile per valutare sia l'*effectiveness* sia l'aderenza nella realtà prescrittiva.

ARAS PER LO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: UNA METAANALISI DI TRIALS RANDOMIZZATI CONTROLLATI

De Vecchis Renato (a), Palmisani Leonardo (b), Carmelina Ariano (a)

(a) *Unità Operativa 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*

Introduzione. Gli Antagonisti Recettoriali dell'Aldosterone (ARAs) sono stati associati con miglioramento degli *outcomes* clinici nei pazienti sofferenti di scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HFREF), ma non in quelli con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Con l'obiettivo di studiare questo argomento più approfonditamente, abbiamo condotto una meta-analisi concernente gli *outcomes* ed effetti collaterali degli ARAs, sia selettivi che non selettivi, nello HFREF e nello HFpEF.

Metodi. Abbiamo usato i database PubMed e Scopus. Come criterio di inclusione, abbiamo deciso di incorporare nella metanalisi soltanto studi clinici randomizzati controllati (RCTs) riguardanti l'impiego degli ARAs in pazienti con HFREF o HFpEF, a patto che fornissero dati sugli Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori (MACE) o indagassero reazioni avverse a tali farmaci.

Risultati. Abbiamo individuato 14 studi idonei per la meta-analisi, comprendenti complessivamente 15.233 pazienti. Gli ARAs sono risultati associati ad un ridotto rischio di morte cardiovascolare (rischio relativo [RR]=0,79; 95% CI=0,73-0,85), di morte da qualsiasi causa (RR=0,82; 95% CI=0,76-0,87) e di ricoveri per scompenso cardiaco (RR=0,76; 95% CI=0,66-0,88). Tuttavia una analisi per sottogruppi ha mostrato che questi benefici erano limitati a HFREF (morte da tutte le cause: RR=0,76, 95% CI=0,70-0,83; ricoveri per scompenso cardiaco: RR=0,76, 95% CI=0,64-0,90), mentre non erano rilevabili nel gruppo HFpEF (morte da tutte le cause: RR=0,90, 95% CI=0,77-1,06; ricoveri per scompenso cardiaco: RR=0,88, 95% CI=0,64-1,2). Gli ARAs hanno aumentato il rischio di iperkaliemia (RR=2,1; 95% CI=1,85-2,38). Gli ARAs non selettivi, a differenza di quelli selettivi, erano associati ad aumentato rischio di ginecomastia (RR=7,5, 95% CI=4,55-12,43 vs RR=0,7, 95% CI=0,39-1,23). La qualità delle evidenze valutata con l'uso delle linee-guida GRADE è apparsa moderata per gli *endpoints* "mortalità da tutte le cause" e "ricoveri per scompenso cardiaco", mentre è stata giudicata alta per le variabili "iperkaliemia" e "ginecomastia".

Conclusioni. Gli ARAs riducono il rischio di MACE nello HFREF ma non nello HFpEF. L'uso di ARAs nello HFpEF aumenta il rischio di iperkaliemia e ginecomastia in assenza di documentabili benefici sugli *outcomes* clinici. Gli ARAs selettivi sono efficaci quanto quelli non selettivi, col vantaggio di non essere gravati da significativo rischio di ginecomastia.

OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA DA FARMACI: ANALISI DELLE ADR IN ITALIA

Delfino Marcello (a), Vecchiattini Renata (b), Giusto Maria Luigia (a), Marra Anna (a), Fedele Daniela (c), Trombelli Leonardo (b), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a)

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

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

(c) *Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Ferrara*

Introduzione. Tra le reazioni avverse (ADR) a farmaci anti-riassorbitivi, la più grave è l'osteonecrosi (*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*, MRONJ), una lesione ossea mandibolo/mascellare persistente in pazienti trattati con specifiche categorie di farmaci tra cui i bifosfonati. Recentemente l'insorgenza di ONJ è stata associata anche a denosumab/sunitinib/bevacizumab/aflibercept/regorafenib. I principali fattori di rischio sono: diagnosi, via di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento e presenza di patologie odontogene/terapie chirurgiche/protesi mobili nel cavo orale. La Raccomandazione 10/2009 del Ministero della Salute invita ad adottare misure idonee per prevenire/minimizzare tale ADR. Scopo dell'analisi è esaminare le reazioni di MRONJ nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e quantificare i casi effettivi di tale patologia dalla prognosi incerta.

Metodi. Sono state estratte ed analizzate dalla RNF le ADR che riportano come *Preferred-Term* "osteonecrosi della mandibola/mascella".

Risultati. Al 30/06/2016 sono riportate in RNF 2.439 "osteonecrosi della mandibola/mascella" di cui 60,3% gravi. Il 91,4% delle reazioni è associato all'uso di bifosfonati di cui 73% gravi e 8,6% ad altri farmaci di cui 85,2% gravi. I bifosfonati maggiormente segnalati sono: acido zoledronico (49%), acido pamidronico (8%) e acido clodronico (6%). Gli altri farmaci più segnalati sono: denosumab (2%), sunitinib (1%), bevacizumab (0,8%), sorafenib (0,6%), everolimus (0,4%) e aflibercept (0,2%). I bifosfonati con maggiore numero di segnalazioni gravi sono: acido zoledronico (68,8%), acido pamidronico (9,8%), acido clodronico (8,5%) e acido ibandronico (6,3%). Riguardo alle ADR gravi a farmaci diversi dai bifosfonati troviamo: denosumab (39,1%), sunitinib (18,5%), bevacizumab (14,1%) e sorafenib (11,2%). La fascia d'età maggiormente coinvolta è quella ≥ 65 anni (59%). Le MRONJ riportate riguardano soprattutto donne (72%). Il 48% dei pazienti con sospetta ADR a farmaci diversi dai bifosfonati riceveva una terapia concomitante con bifosfonati. Le segnalazioni provengono principalmente dalla letteratura (58%) seguono medici ospedalieri (29%), specialisti (7%) e odontoiatri (1,8%).

Conclusioni. La quasi totalità delle segnalazioni di MRONJ è associata all'uso di bifosfonati. Tuttavia, tale ADR è correlata anche all'uso di nuovi farmaci onco-ematologici per i quali le Agenzie regolatorie hanno emesso specifiche Note Informative per minimizzare il rischio. La MRONJ si verifica soprattutto nei pazienti ≥ 65 anni, onco-ematologici metastatici in terapia con acido zoledronico somministrato per via endovenosa. Le donne sviluppano maggiormente tale ADR. È possibile confermare il ruolo primario di bifosfonati nell'aumento del rischio. La reale incidenza della MRONJ risulta difficile da stimare anche a

causa dell'*under-reporting* da parte dei segnalatori. Tuttavia, le informazioni ottenute, seppur talvolta parziali, confermano l'importanza della Farmacovigilanza per incrementare le informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci considerati.

EMORRAGIE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI ADR IN ITALIA

Delfino Marcello (a), Fedele Daniela (b), Marra Anna (a), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a)

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

(b) *Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Ferrara*

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali dabigatran/rivaroxaban/apixaban (NAO) possiedono diversi aspetti favorevoli rispetto agli Antagonisti della Vitamina K e rappresentano un'importante innovazione terapeutica dell'ultimo decennio. Tuttavia dall'esperienza *post-marketing* sono emersi sanguinamenti maggiori, inclusi eventi fatali. A tal proposito, nel 2013 l'AIFA ha emanato un Comunicato che raccomanda ai prescrittori di considerare il rischio individuale di sanguinamento e di attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego. Obiettivo della presente analisi è valutare l'associazione tra uso di farmaci NAO e insorgenza di manifestazioni emorragiche attraverso l'analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) al fine di contribuire a migliorare le informazioni sulla sicurezza di questi farmaci nella pratica clinica.

Metodi. Sono state estratte le segnalazioni di sospette ADR a NAO inserite nella RNF ed analizzate quelle che riportano manifestazioni emorragiche.

Risultati. Nella RNF, al 27/06/2016 risultano inserite 3.054 segnalazioni di ADR a NAO di cui 1.062 gravi (34,8%); 962 segnalazioni (31,5%) sono relative a manifestazioni emorragiche di cui il 50,8% gravi. In 49 casi l'emorragia ha causato decesso del paziente. Il principio attivo con il maggior numero di segnalazioni è dabigatran=1.765 (29,6% gravi) seguito da rivaroxaban=827 (41,5% gravi) e apixaban=463 (41,7% gravi). I NAO con maggiore numero di segnalazioni per manifestazioni emorragiche sul totale delle ADR sono: dabigatran=459 (51,6% gravi) seguito da rivaroxaban=322 (49,4% gravi) e apixaban=181 (51,4% gravi). I pazienti affetti da tali eventi sono nel 58,5% uomini e 50,8% donne, nella maggior parte dei casi con età superiore a 65 anni. Le manifestazioni emorragiche maggiormente segnalate sono: "emorragia gastrointestinale" (38,7%), "ematuria" (18,7%), "epistassi" (18,5%) ed "emorragia cerebrale" (13,1%). I segnalatori sono principalmente Medici Ospedalieri (66%).

Conclusioni. Dai dati di Farmacovigilanza emerge progressivamente il rischio di sanguinamento associato all'uso dei NAO. Dabigatran ha il maggior numero di segnalazioni, anche di eventi emorragici. La gravità di tali eventi è paragonabile tra le tre molecole. Si evidenziano numerosi casi di emorragia gastrointestinale tra gli anziani, rischio che aumenta dopo i 65 anni. Infatti, per contrastare i sanguinamenti, è da poco in commercio idarucizumab, antidoto specifico per dabigatran e si attendono specifici antidoti per le altre molecole. Risulta quindi importante il costante monitoraggio dei pazienti in terapia come richiamato recentemente da AIFA. Tale situazione rende ancora più attuale e clinicamente rilevante la pronta segnalazione delle reazioni avverse per valutare il profilo di rischio di tali farmaci nelle reali condizioni di utilizzo.

EFFICACIA E SICUREZZA COMPARATIVA DI FARMACI BIOLOGICI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

Di Domenicantonio Riccardo (a), Trotta Francesco (a), Cascini Silvia (a), Agabiti Nera (a), Kohn Anna (b), Gasbarrini Antonio (c), Davoli Marina (a), Addis Antonio (a)

(a) *Dipartimento di Epidemiologia del SSR, Regione Lazio, Roma*

(b) *Divisione di Gastroenterologia, AO San Camillo Forlanini, Roma*

(c) *UOC Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Gemelli, Roma*

Introduzione. Il morbo di Crohn (CD) e la Colite Ulcerosa (CU) sono le due principali forme di Malattie Croniche Infiammatorie Intestinali (MICI). Infliximab (IFX) e Adalimumab (ADA) sono farmaci biologici per il trattamento delle MICI. Le analisi comparative su efficacia e sicurezza dei due farmaci sono limitate. I dati dei sistemi informativi possono essere utili a tale scopo. L'obiettivo dello studio è quello di confrontare l'incidenza di eventi di chirurgia dell'intestino e di infezioni in pazienti con MICI in trattamento con IFX o ADA.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte nel Lazio. I soggetti con MICI sono identificati tra l'anno 2002 e il 2014 attraverso un algoritmo basato sui sistemi informativi (dimissioni ospedaliere e esenzioni). I nuovi utilizzatori dei farmaci in studio sono identificati tra il 2008 e il 2014 attraverso le prescrizioni farmaceutiche. La data indice è la prima prescrizione di IFX o ADA in assenza di utilizzo di questi farmaci nell'anno precedente. Gli esiti considerati sono la chirurgia dell'intestino e le infezioni identificati attraverso le ospedalizzazioni. Le caratteristiche demografiche, le comorbidità, i consumi farmaceutici precedenti la data indice sono stati considerati come potenziali confondenti. Sono state effettuate due analisi: *intention to treat* e *as treated*; nell'analisi *as treated* l'osservazione termina per uno dei seguenti eventi: esito, decesso, *switch*, discontinuazione. In entrambi i casi è stato stimato l'*hazard ratio* di IFX rispetto ad ADA aggiustato per i potenziali confondenti.

Risultati. Sono arruolati 1.432 pazienti (832 CD e 560 CU), le donne, per CD e CU sono pari al 50,1% e al 44,3%, i soggetti con età maggiore 40 anni risultano rispettivamente il 51,9% e il 53,8%. Nei ricoveri dei 365 giorni precedenti la data indice, per CD e CU, fistole o ascessi o ulcere dell'intestino risultano nel 18,6% e 6,3% dei soggetti, stenosi o ostruzione intestinale risultano nel 6,5% e nell'1,1% dei pazienti. Nello stesso periodo, rispettivamente per CD e CU, il 68,6% e l'87% dei pazienti ha utilizzato corticosteroidi. L'incidenza di chirurgia dell'intestino è risultata, rispettivamente per CD e CU, pari a 5,64 per 100 anni persona per IFX e 4,39 per ADA (HR aggiustato 1,17; IC: 0,86-1,60) e 3,66 e 1,95 (HR aggiustato 1,59; IC: 0,68-3,71), anche per le infezioni non sono emerse differenze significative. Il secondo modello di analisi non ha evidenziato differenze nei risultati.

Conclusioni. Nella coorte di nuovi utilizzatori, così come definiti nei metodi, non emergono differenze statisticamente significative tra IFX e ADA per il rischio di chirurgia e di infezione.

VALIDAZIONE DELLA STIMA DI POLIFARMACOTERAPIA IN UNA COORTE DI DIABETICI ANZIANI

Fano Valeria (a), Chini Francesco (b), Tubili Claudio (c), Mastroeni Simona (d), Pandolfo Mayme Mary (c), Pezzotti Patrizio (e), Blasi Alessandra (f), Filogna Marco (f), Valentini Laura (f), Timelli Laura (f), Fortes Cristina (d)

(a) ASL Roma 2, Roma

(b) Direzione Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio, Roma

(c) Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

(d) Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma

(e) Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(f) ASL Roma 3, Roma

Introduzione. Pochi studi hanno stimato la prevalenza della polifarmacoterapia nella popolazione generale; un precedente studio ha messo a punto un algoritmo di stima basato su finestre mobili. L'obiettivo è validare le stime di polifarmacoterapia sui dati di un questionario somministrato ad una coorte di diabetici anziani.

Metodi. Una coorte di diabetici ultrasessantacinquenni in cura presso il Centro di Diabetologia del S. Camillo-Forlanini di Roma è stata arruolata nel periodo 2013-2014 nell'ambito di un'indagine sugli stili di vita. I dati elaborati dai questionari sono stati confrontati con i dati raccolti dal Sistema informativo della farmaceutica nello stesso periodo. La prevalenza di polifarmacoterapia è stata calcolata con l'algoritmo a finestre temporali mobili (90 giorni) e considerando i codici ATC a 4 cifre. È stato calcolato il K pesato di Cohen su tutta la coorte e stratificando per caratteristiche socio-demografiche del paziente e del medico curante.

Risultati. Sono stati arruolati 490 pazienti (età media: 75 anni; 54% uomini; 78% con indice di deprivazione medio o elevato; 40% con licenza elementare/nessun titolo di studio; 51% senza precedenti comorbidità; 65% coniugato; 21% vive solo). Il 100% dei pazienti riferisce di aver utilizzato almeno 1 farmaco nell'anno precedente; 18 pazienti (4%) non risultano aver preso farmaci. Tra i pazienti con almeno 1 farmaco secondo entrambe le fonti (472), il 25% autoriferisce una polifarmacoterapia lieve (1-3 farmaci diversi), il 36% moderata (4-5 farmaci), il 40% una polifarmacoterapia elevata (>6 farmaci). Applicando l'algoritmo ai dati del Sistema informativo si osservano percentuali più basse per la polifarmacoterapia lieve (22%) e moderata (32%) e più alta per la politerapia elevata (46%). Il K su tutta la coorte è pari a 0,50 (IC95% 0,44-0,57). Si osservano differenze nel K per alcune caratteristiche dei pazienti e dei medici, sebbene con intervalli di confidenza sovrapponibili: il K è più alto nella classe di età 72-76 anni (0,55), tra i meno deprivati (0,54), tra i laureati (0,61), tra coloro il cui medico curante è donna (0,53), ha più di 55 anni (0,53) o ha tra i 1.000 e i 1.500 assistiti.

Conclusioni. Da una prima analisi descrittiva emerge una discreta affidabilità dell'algoritmo di stima delle politerapie applicato ai dati correnti, variabile con alcune

caratteristiche dei pazienti e dei medici curanti. Un modello multivariato potrà contribuire a valutare meglio i determinanti di concordanza/discordanza tra i dati del sistema informativo e quelli autoriferiti dai pazienti.

MONITORAGGIO E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Favalli Sonia, Berardi Fiorella, Dairaghi Mariangela, Manzin Paola
Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale, ASL, Novara

Obiettivo. La recente introduzione sul mercato dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban, ha semplificato la gestione del paziente rispetto ai precursori antagonisti della vitamina K. Tuttavia, occorre cautela nella somministrazione dei NAO, in quanto possono dare luogo a interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con farmaci inibitori o induttori del CYP3A4 e della glicoproteina-P. Proprio per questo motivo si è effettuato un monitoraggio delle prescrizioni di NAO e dei farmaci controindicati, al fine di valutare l'appropriatezza prescrittiva.

Metodi. Consultando le schede tecniche dei NAO (Rivaroxaban, Dabigatran e Apixaban) sono state prese in considerazione le interazioni più importanti per i NAO. In particolare si è posta maggior attenzione ai pazienti in terapia concomitante con ATC B01AE07 (dabigatran) e induttori o inibitori della P-glicoproteina, quali dronedarone (C01BD07), ticagrelor (B01AC24), derivati triazolici (J02AC), fenitoina (N03AB02), carbamazepina (N03AF01) e inibitori delle proteasi (J01AR). Per quanto riguarda invece apixaban e rivaroxaban (B01AF), sono stati considerati quei principi attivi che interagiscono con il metabolismo in quanto induttori o inibitori sia del CYP3A4 che della P-glicoproteina e in particolare derivati triazolici (J02AC), eparine (B01AB), carbamazepina (N03AF01) e fenitoina (N03AB02). Tali interazioni sono state ricercate nel database delle prescrizioni SSR aziendali.

Risultati. Dall'analisi è emerso che nel corso del primo semestre del 2016, dei 694 pazienti in terapia con dabigatran, 6 assumevano contemporaneamente verapamil (0,90%), 4 derivati triazolici (0,60%), 3 eparine (0,43%), 2 carbamazepina (0,29%) e nessun paziente con dronedarone e fenitoina. 5.190 pazienti residenti nell'ASL NO erano in terapia con apixaban o rivaroxaban (B01AF). Di questi, 1 paziente assumeva contemporaneamente fenitoina, 10 carbamazepina (0,19%), 18 derivati triazolici (0,35%) e a 16 nello stesso periodo venivano somministrate eparine (0,31%).

Conclusioni. Essendo le percentuali dei pazienti che presentano interazioni molto basse, si può concludere che tali farmaci sono stati prescritti correttamente dai Medici di Medicina Generale (MMG) della ASL di NO. Questo è probabilmente dovuto al coinvolgimento degli MMG nel gruppo multidisciplinare interaziendale, che si è occupato dell'appropriatezza prescrittiva dei NAO nell'anno 2015.

DIFFERENZE DI GENERE NELL'USO DEI FARMACI IN ETÀ PEDIATRICA: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE

Ferrajolo Carmen (a,b), Giorgianni Francesco (c), Ientile Valentina (d), Rossi Francesco (a), Capuano Annalisa (a), Trifirò Gianluca (b,c)

(a) *Dipartimento Medicina Sperimentale, Unità di Farmacologia Clinica, Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, II Università degli Studi, Napoli*

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

(c) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, AOU Policlinico G.Martino, Università degli Studi, Messina*

Introduzione. I dati OsMed riportano antibiotici, farmaci per le patologie respiratorie e antistaminici tra le classi di farmaci più frequentemente prescritte nella popolazione pediatrica italiana. Uno degli obiettivi del progetto MUSIC è di valutare in dettaglio l'influenza del genere sull'uso dei farmaci nei bambini. Abbiamo analizzato il *pattern* prescrittivo dei farmaci ad uso pediatrico in termini di differenze di genere tramite combinazione di banche dati sanitarie amministrative. Inoltre, è stata valutata la potenzialità di questi sistemi di tracciare il consumo dei farmaci ad uso pediatrico.

Metodi. La popolazione in studio è stata selezionata da banche dati amministrative sanitarie dell'Azienda Saniatria Locale (ASL) di Caserta, che include circa 1 milione di assistiti. I bambini (popolazione under 18) con almeno una dispensazione farmaceutica tra gennaio 2009 e dicembre 2015 sono stati definiti utilizzatori. La prevalenza d'uso per 100 abitanti (con IC95%) è stata analizzata per anno di calendario, ATC, fasce d'età e sesso. Per alcune formulazioni specificamente pediatriche, abbiamo confrontato i dati di dispensazione della banca dati amministrativa con quelli di vendita di IMS che distingue tra acquisto privato a carico del cittadino ed acquisto rimborsato dal SSN.

Risultati. Nella popolazione pediatrica di 274.628 abitanti under 18, 224.070 (82%) bambini avevano avuto almeno una dispensazione farmaceutica nel periodo di osservazione. È emersa una riduzione del 10% della prevalenza annuale d'uso pediatrico dei farmaci, da 63,5/100 ab. (95% IC 63,3-63,7) registrata nel 2009 a 53,5/100 ab. (53,5-53,8) nel 2015. La prevalenza era più bassa nelle femmine, ma il *trend* in diminuzione era sovrapponibile in entrambi i sessi. La classe degli antibiotici ha contribuito maggiormente a questo andamento, con una diminuzione della prevalenza da 57,1/100 ab. (57,4-56,9) nel 2009 a 42,9/100 ab. (43,1-42,7) nel 2015. Tuttavia, gli antibiotici, insieme ai farmaci per patologie respiratorie, restano i più utilizzati tra i bambini in trattamento: amoxicillina-clavulanato (63,4%), beclometasone (50,1%), cefixima (40,4%), betametasona (38,9%), claritromicina (37,4%) e azitromicina (34,4%). Sono emerse differenze significative tra i farmaci acquistati privatamente dal cittadino e quelli rimborsati dal SSN. Ad esempio, circa il 40% delle formulazioni pediatriche contenenti amoxicillina-clavulanato è stato acquistato privatamente, soprattutto per formulazioni specifiche per lattanti.

Conclusioni. Negli ultimi anni è emersa una diminuzione del *trend* d'utilizzo pediatrico dei farmaci, prevalentemente dovuto ad una riduzione dell'uso di antibiotici,

sebbene il farmaco maggiormente prescritto resta amoxicillina-clavuanato. Il sesso sembra essere un importante fattore da considerare nella valutazione dell'uso pediatrico dei farmaci che sembrano più usati nei maschi. La tracciabilità dei farmaci nei bambini utilizzando solo dati di dispensazione non è completa, soprattutto per formulazioni a più basso costo, come quelle a carico dei lattanti.

REAZIONI AVVERSE ALL'USO CRONICO DEI FARMACI IN PEDIATRIA: RISULTATI DEL PROGETTO MUSIC

Ferrajolo Carmen (a,b), Trifirò Gianluca (b,c), Moretti Ugo (d), Sottosanti Laura (e), Rossi Francesco (a), Capuano Annalisa (a)

- (a) *Dipartimento Medicina Sperimentale, Unità di Farmacologia Clinica, Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, II Università degli Studi, Napoli*
- (b) *Dipartimento Informatica Medica, Erasmus Medical Center University, Rotterdam, Paesi Bassi*
- (c) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, AOU Policlinico G.Martino, Università degli Studi, Messina*
- (d) *Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Unità di Farmacologia, Università degli Studi, Verona*
- (e) *Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. Gli studi clinici *pre-marketing* non rappresentano lo strumento ideale per identificare eventi avversi che insorgono dopo trattamento farmacologico a lungo termine a causa dei limiti relativi alla breve durata del periodo di *follow-up*. Tale fenomeno è ancora più evidente nella popolazione pediatrica, raramente inclusa in tali studi. Pertanto, la valutazione degli eventi avversi a lungo termine da farmaci ad uso pediatrico è uno degli scopi più importanti della ricerca in fase *post-approval*. Uno degli obiettivi del progetto MUSIC, finanziato dal MIUR, è di rispondere a questa esigenza tramite l'analisi dei dati provenienti dalla segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci e a vaccini (ADR e AEFI), in relazione al *time-lag* tra inizio della terapia e insorgenza dell'evento.

Metodi. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state identificate tutte le ADR verificatesi nella popolazione pediatrica nel periodo gennaio 2001-maggio 2016. Il *time-to-event* è stato calcolato per le segnalazioni che includevano data di inizio terapia e data di insorgenza dell'evento come l'intervallo di tempo tra le due date. Un evento che insorgeva dopo 6 mesi dall'inizio trattamento era definito *long-term event*. Le analisi sono state stratificate per fasce d'età, per farmaco e per evento.

Risultati. Nel periodo considerato sono state inserite in RNF 335.864 segnalazioni di ADR/AEFI, di cui 53.404 (16%) nella popolazione pediatrica e che rispettavano i criteri di inclusione. Il 98% delle segnalazioni (52.436) riportava eventi avversi insorti entro 6 mesi dall'inizio trattamento, di cui 42.780 segnalazioni (80%) nella prima settimana, mentre solo il 2% (968) compariva 6 mesi dopo l'inizio terapia. La percentuale di *long-term event* raggiungeva il 5% (831) dopo esclusione delle segnalazioni di AEFI (36.114; 68% delle segnalazioni pediatriche). La proporzione di *long-term* ADR aumentava significativamente con l'età, da 12 segnalazioni (1,4%) nei neonati fino a 407 segnalazioni negli adolescenti (50%). Gli eventi più frequentemente riportati dopo trattamenti a lungo termine erano "Esami diagnostici" (12% vs 2,2%), "Disordini metabolici/nutrizionali" (7% vs 1,4%) e "Disturbi del sistema nervoso" (11,6% vs 8,4%). Per contro, disordini cutanei (36,9% vs 9,9%) e gastrointestinali (13,6% vs 6,3%) erano

segnalati più comunemente con trattamenti di breve durata. Tra i farmaci, risperidone (134), somatotropina (85) e acido valproico (42) inducevano maggiormente ADR dopo uso cronico.

Conclusioni. Il tempo di insorgenza delle ADR in pediatria differisce per fascia d'età e tipo di evento. La maggior frequenza delle *long-term* ADR tra gli adolescenti può riflettere una maggiore esposizione cronica a farmaci rispetto a neonati e bambini. Se da un lato gli eventi cutanei e gastrointestinali sono attesi in poche ore dalla somministrazione del farmaco, dall'altro aumenti degli enzimi epatici, riportati tra gli "Esami diagnostici", compaiono generalmente dopo trattamenti a lungo termine, enfatizzando la difficoltà di essere rilevati in studi clinici.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI RISPETTO AGLI ANTI-VITAMINA K IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV): DATI PRELIMINARI SUI RESIDENTI IN VENETO

Ferroni Eliana (a), Gennaro Nicola (a), Denas Gentian (b), Costa Giorgio (c), Zoppellaro Giacomo (b), Padayattil Seena (b), Pengo Vittorio (b), Andretta Margherita (c), Saugo Mario (a)

(a) *Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto, Padova*

(b) *Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova*

(c) *Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona*

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono entrati in commercio in Italia nel luglio 2013. La loro principale indicazione terapeutica è la prevenzione di ictus ischemico/embolia sistemica nei pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). Obiettivi. Valutare l'efficacia (ictus ischemico ed IMA) e la sicurezza (eventi emorragici) dei NAO rispetto agli AVK nella pratica clinica in pazienti con FANV residenti in Veneto.

Metodi. Attraverso l'uso dei flussi informativi sanitari regionali è stato condotto uno studio di coorte adoperando il *Propensity-Score (PS) matched design*. Nel periodo luglio 2013-dicembre 2015 sono stati arruolati i nuovi utilizzatori dei farmaci in studio, escludendo i soggetti con pregressa trombosi venosa profonda, stenosi mitralica, embolia polmonare e chirurgia valvolare cardiaca. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con uso "continuativo" di aspirina/clopidogrel nel *follow-up*. I soggetti sono stati caratterizzati al *baseline* per informazioni socio-demografiche, cliniche (comorbidità e farmaci) ed organizzative (mese di arruolamento). Successivamente, è stato generato il PS e, in base al valore ottenuto ad ogni utilizzatore di NAO è stato appaiato un utilizzatore di AVK. Il *follow-up* dei pazienti è iniziato il giorno successivo la prima prescrizione - tranne che gli esiti ictus ischemico ed IMA per i quali è stato considerato un periodo di buffer time di 28 giorni - ed è terminato al verificarsi del primo evento tra morte, esito in studio, fine dell'assistenza sanitaria regionale, cambio del farmaco. È stata effettuata un'analisi *intention to treat* assegnando i pazienti ai due gruppi in trattamento (NAO e AVK) in base alla prima prescrizione. Sono stati stimati gli *Hazard Ratio (HR)* ed i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% per misurare efficacia e sicurezza dei farmaci in studio.

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati 40.697 nuovi utilizzatori di anticoagulanti, il 17,2% dei quali in trattamento con NAO. Dopo il bilanciamento con il PS, 13.468 pazienti hanno contribuito alle analisi (50% NAO). Nel periodo in studio si sono verificati 98 episodi di ictus ischemico, 36 episodi di IMA e 243 episodi emorragici.

L'HR aggiustato per l'ictus ischemico è risultato essere pari a 1,37 (IC95% 0,89-2,11), il rischio di IMA pari a 1,13 (IC95% 0,80-1,95) mentre il rischio di eventi emorragici pari a 0,91 (IC95% 0,70-1,17) negli utilizzatori di NAO rispetto ad AVK.

Conclusioni. I risultati preliminari del nostro studio indicano differenze non significative tra NAO e AVK per l'ictus ischemico, l'IMA e gli eventi emorragici nel loro complesso.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI GENERICI: IL CASO DEL CLOPIDOGREL IN REGIONE PIEMONTE

Geninatti Elisabetta (a), Marrazzo Eleonora (a), Dematteis Daniela (b), Giorni Loredano (b)
(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO 2, Torino*
(b) *Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica, Assessorato Sanità Regione Piemonte, Torino*

Introduzione. In Regione Piemonte, nel 2015 è stata fatta una gara regionale per la fornitura dei medicinali con classificazione A-PHT in Distribuzione Per Conto (DPC). A seguito di tale gara, i farmacisti di comunità sono tenuti a consegnare ai pazienti i farmaci aggiudicati nella gara regionale, sia branded che equivalenti. Qualora il medico prescrittore non prescriva il medicinale aggiudicatario della gara, deve motivare la sua scelta con l'invio di un'apposita relazione clinica al Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di competenza. A seguito di tale disposizione sono aumentate considerevolmente le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci equivalenti aggiudicatari della gara DPC, per motivarne la mancata prescrizione e lo *switch* alla terapia con il farmaco di marca.

Metodi. Sono state analizzate le segnalazioni di sospetta ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) in Regione Piemonte, nei 15 mesi antecedenti la gara regionale, successivamente confrontate con quelle dei 15 mesi successivi all'entrata in vigore della gara.

Risultati. Nel periodo 11.02.2014 - 11.05.2015, ad esempio, le segnalazioni di ADR da clopidogrel (tutti i nomi commerciali) registrate nella RNF erano 30, il 70% delle quali relative alle specialità branded, il 17% relative ad un equivalente. Il 40% delle ADR era grave, il 60% non grave. Tra tutte le segnalazioni una sola proveniva da un Medico di Medicina Generale (MMG). Successivamente all'entrata in vigore della gara regionale, le segnalazioni di ADR a clopidogrel sono state 190, il 533% in più rispetto al periodo precedente la gara. Il 56% era riferito al medicinale equivalente aggiudicatario della gara DPC, il 20% relativo alle specialità di riferimento, il 18% ad altri equivalenti. Il 19% degli eventi segnalati era grave. Il 67% delle segnalazioni (127) è stata fatta da un MMG, +12.600% rispetto al periodo precedente. Le ADR più segnalate sono state: diarrea, prurito ed epigastralgia.

Conclusioni. Il caso del clopidogrel, è stato riportato come esempio per descrivere il fenomeno dell'aumento delle segnalazioni di ADR relative a farmaci equivalenti verificatosi in Regione Piemonte, a seguito dell'attuazione della gara DPC. Questo esempio è emblematico di un diffuso scetticismo, ancora presente, circa la validità/efficacia clinica dei farmaci equivalenti e un ricorso alla segnalazione di farmacovigilanza non sempre appropriato.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FARMATER, REGIONE PIEMONTE

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

(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO 2, Torino*

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

Introduzione. La Regione Piemonte nel 2012 ha attivato il progetto regionale FARMATER (Farmacovigilanza, Informazione, Appropriata prescrizione sul territorio) per diffondere la cultura della farmacovigilanza e dell'informazione indipendente nella medicina territoriale, coinvolgendo i Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di Libera Scelta (PLS), area in cui la segnalazione spontanea era scarsa.

Metodi. Al Progetto FARMATER hanno aderito i Servizi Farmaceutici Territoriali (SFT) di tutte le ASL della Regione Piemonte. Ad ogni SFT è stato assegnato uno specifico finanziamento vincolato destinato ad attivare una borsa di studio per un farmacista. Lo svolgimento del progetto prevede la stretta collaborazione tra farmacista borsista e il medico di territorio, per avere un supporto nell'identificare le ADR, nella corretta compilazione della scheda di segnalazione, nell'essere informato su specifiche aree terapeutiche/classi di farmaci con documentazione proveniente dalla letteratura indipendente (bollettini ISDB).

Risultati. Nel biennio antecedente l'avvio del Progetto FARMATER (2010-2011), le segnalazioni di ADR fatte dai MMG sono state 144 di cui 17 gravi, quelle dei PLS sono state 45 di cui 7 gravi. Nel 2012, anno in cui è iniziato FARMATER, si è registrato un incremento del 103% delle segnalazioni totali. I Medici di Medicina Generale hanno inviato 344 segnalazioni (39 gravi, 1 caso di decesso), i PLS 32 segnalazioni (3 gravi). Nel periodo 1/7/2012 - 30/6/2016 sono state registrate 2.036 segnalazioni da parte di MMG (6 decessi, 230 gravi) e 157 da parte dei PLS (2 decessi, 7 gravi). Il 32% delle segnalazioni dei MMG era relativo a farmaci dell'apparato cardiovascolare e antitrombotici/anticoagulanti, il 52% delle segnalazioni dei PLS riguardava i vaccini.

Conclusioni. Il progetto FARMATER ha sicuramente contribuito a diffondere una maggiore sensibilità da parte di MMG e PLS nel segnalare le reazioni avverse da farmaco riscontrate nella popolazione assistita. Tuttavia, molto rimane ancora da fare per poter affermare che la segnalazione spontanea è una pratica della medicina territoriale. Si è visto che la metodologia adottata, in particolare la stretta collaborazione con il farmacista borsista e il supporto che questa figura ha fornito, percepito positivamente dal medico, è stata un'idea vincente, sulla quale vale la pena di riflettere, anche per quanto riguarda la valorizzazione e il potenziamento del ruolo dei Responsabili locali di farmacovigilanza.

PROFILO DI SICUREZZA DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA, DIFFERENZE TRA DATI DI LETTERATURA E DATI DI FARMACOVIGILANZA. IL CASO DELLA REGIONE PIEMONTE

Geninatti Elisabetta (a), Marrazzo Eleonora (a), Dematteis Daniela (b), Giorni Loredano (b)
(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO 2, Torino*
(b) *Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica, Assessorato Sanità Regione Piemonte, Torino*

Introduzione. I farmaci Inibitori della Pompa Protonica (IPP) hanno cambiato radicalmente il trattamento delle patologie gastriche acidocorrelate. In Italia sono al primo posto nella spesa farmaceutica convenzionata e il loro uso è in costante aumento, si è passati da 21 DDD/1.000 abitanti residenti/*die* nel 2003 a 76 DDD/1.000 abitanti residenti/*die* del 2015. A fronte di una prescrizione sempre maggiore di questi farmaci, negli ultimi anni sono aumentate anche le evidenze della loro associazione ad un elevato numero di reazioni avverse (ADR), legate soprattutto all'uso a lungo termine e/o non appropriato di questi farmaci. Un recente articolo pubblicato su JAMA, suggerisce un aumento del rischio di patologie renali acute e croniche, ipomagnesiemia, infezioni da *Clostridium difficile*, problemi cardiaci e fratture osteoporotiche correlate all'uso degli IPP. Obiettivo di questo lavoro è verificare se i dati della letteratura trovano riscontro nelle segnalazioni spontanee di ADR, registrate in Regione Piemonte.

Metodi. La descrizione del profilo delle ADR da IPP (ATC A02BC), relativo alla Regione Piemonte, è stato fatto estraendo i dati dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Risultati. Al 30.09.2016 le segnalazioni di ADR da IPP in Regione Piemonte sono 184, di queste il 15% sono gravi. Il medicinale con il maggior numero di segnalazioni è l'esomeprazolo (58 segnalazioni, pari al 32% delle totali), seguito da lansoprazolo (42 segnalazioni, 23%). Il 36% (66) delle segnalazioni è relativo a reazioni avverse a carico della cute (prurito, eritema/eruzione cutanea e orticaria). Sono 65 le segnalazioni di tipo gastrointestinale (35%), in particolare: diarrea, dolore addominale e nausea. Nella letteratura internazionale, sono riportati casi di reazioni avverse a carico dei reni e fratture osteoporotiche, che non trovano riscontro nelle segnalazioni della Regione Piemonte. Sono invece riportati 5 casi di problemi cardiaci (1 grave), 2 gravi di infezione da *Clostridium difficile* e 1 non grave di ipomagnesiemia, presenti in letteratura.

Conclusioni. Il profilo di sicurezza degli IPP, così come appare dai dati delle segnalazioni di farmacovigilanza nella Regione Piemonte, indica una prevalenza di ADR a carico della cute e dell'apparato gastrointestinale. Sono scarsi o nulli i segnali a supporto delle ADR recentemente riportate nella letteratura internazionale, soprattutto di quelle particolarmente gravi. Questo dato, unito al numero piuttosto esiguo di segnalazioni, supporta l'ipotesi di scarsa conoscenza/consapevolezza degli effetti avversi a lungo termine di cui questi medicinali possono essere responsabili.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA MEREAFaPS IN REGIONE PIEMONTE

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

(a) *Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale TO 2, Torino*

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

Introduzione. La Regione Piemonte, fin dal 2012, ha aderito al Progetto multicentrico nazionale di farmacovigilanza attiva Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso (MEREAFaPS), coordinato dalla Regione Lombardia. Obiettivi del progetto sono: sensibilizzare e formare il personale di PS a rilevare gli accessi causati da reazioni avverse a farmaci (ADR), creare un osservatorio su tali ADR, valutare la prevenibilità delle cause iatrogene di accesso in PS.

Metodi. In Regione Piemonte hanno aderito al progetto tutti i Servizi di Farmacia Ospedaliera delle ASR, che grazie alla presenza di farmacisti monitor assegnatari di borse di studio finanziate con i fondi AIFA, svolgono parte della loro attività in PS, supportando il personale nella rilevazione delle ADR causa di accesso e nella corretta segnalazione dell'evento. Il farmacista monitor inserisce le segnalazioni di sospette ADR nell'applicativo del Progetto che, una volta controllate e validate dal Responsabile locale di FV, sono inserite nella RNF.

Risultati. Dall'inizio del progetto al 30/6/2015 sono state registrate 6.571 segnalazioni di sospette ADR causa di accesso in PS, il 36% delle quali gravi. La distribuzione delle ADR per classi di età evidenzia un aumento degli eventi con l'aumentare dell'età: il 56% delle ADR gravi si è verificata nei soggetti di età maggiore a 65 anni. I farmaci maggiormente responsabili di reazioni avverse sono quelli del Sistema Nervoso (24%), seguiti dagli ematologici (21%) e dagli antimicrobici sistemici (19,5%). Il farmaco che ha causato il maggior numero di reazioni avverse è il warfarin, quello con la percentuale più alta di reazioni gravi è stata l'associazione glibenclamide+metformina. Le reazioni più frequenti sono: epistassi, eritema, orticaria, prurito, vomito.

Conclusioni. Il progetto MEREAFaPS nella Regione Piemonte ha contribuito in maniera determinante a raggiungere e superare il gold standard dell'OMS con 472 segnalazioni per milione di abitanti nel 2012, portando il Piemonte al terzo posto, dopo Lombardia e Toscana, tra le Regioni italiane che hanno registrato il maggior numero di segnalazioni. Il *trend* positivo continua, confermando l'efficacia della metodologia prevista dal protocollo del progetto.

PATTERN DI UTILIZZO IN TOSCANA DI FARMACI INTRAVITREALI CON PROPRIETÀ ANTIANGIOGENICHE PER LA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE E ALTRE RETINOPATIE VASCOLARI

Gini Rosa (a), Roberto Giuseppe (a), Virgili Gianni (b), Attanasio Francesco (b), Spini Andrea (c), Moscatelli Valentino (c), Bartolini Claudia (a), Trippoli Sabina (d), Ziche Marina (c), Messori Andrea (d), Vannucci Andrea (a), Marinai Claudio (d)

(a) Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

(b) Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(c) Università degli Studi, Siena

(d) Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale, Firenze

Introduzione. Negli ultimi dieci anni la terapia con agenti inibitori del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF) ha giocato un ruolo importante nel trattamento delle malattie neovascolari dell'occhio, in particolare nella degenerazione maculare senile, nelle retinopatie diabetiche e nell'occlusione venosa retinica. Ranibizumab, bevacizumab (usato *off-label*), pegaptanib e aflibercept sono somministrati tramite iniezioni intravitreali, a intervalli superiori a un mese, desametasone è somministrato tramite impianto intravitreale. Abbiamo analizzato il *pattern* di trattamento con anti-VEGF nella pratica clinica in Toscana.

Metodi. Sono stati reclutati tutti i residenti registrati nel database dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana tra il 1 gennaio 2011 e il 31 dicembre 2014 con almeno una registrazione di un'iniezione intravitreale. Ogni iniezione è stata associata con una prescrizione di bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept o desametasone, se possibile. Abbiamo studiato l'utilizzo del farmaco nel primo anno, in termini di numero di iniezioni e intervallo tra un'iniezione e la successiva.

Risultati. Abbiamo identificato 8.643 utilizzatori incidenti e residenti nel periodo 2011-2014, di cui 8.295 (95,9%) avevano almeno un anno di *look-back* e un anno di *follow-up*. Gli utilizzatori con le iniezioni associate a un farmaco erano 4.074 (47,1%), concentrati nelle 3 aziende ospedaliero-universitarie e nell'Ospedale di Empoli. Di essi, 2.160 (53,0%) avevano la prima prescrizione di ranibizumab, 1.404 (34,4%) di bevacizumab, 255 (6,2%) di desametasone, 226 (5,5%, dal 2013) di aflibercept e 29 (0,7%, dal 2012) di pegaptanib. La proporzione di utilizzatori con proxy di retinopatia diabetica era più bassa tra gli utilizzatori di aflibercept (18,6%), ed era 31,0, 37,3, 37,6 e 47,0 negli utilizzatori di pegaptanib, ranibizumab, desametasone e bevacizumab. Gli utilizzatori di bevacizumab trattati con una sola applicazione durante il primo anno sono risultati più numerosi (40,7%) rispetto a ranibizumab (17,7%) e aflibercept (9,7%). Hanno ricevuto almeno 3 iniezioni e 5 contatti con i servizi oculistici il 64,6% degli utilizzatori di aflibercept, il 52,6% degli utilizzatori di ranibizumab e il 22,3% degli utilizzatori di bevacizumab. In questa sottopopolazione, il numero medio di iniezioni è stato 4,1 per l'aflibercept, 4,0 per il ranibizumab e 3,7 per il bevacizumab; il

numero medio di giorni tra iniezioni è stato 52,9 per ranibizumab, 56,9 per aflibercept e 61,7 per bevacizumab.

Conclusioni. Ranibizumab è stato il farmaco più usato nel periodo di studio in un ampio campione della popolazione toscana. Aflibercept ha avuto una rapida affermazione dal suo ingresso nel mercato, ed è stato usato meno per la retinopatia diabetica. Bevacizumab è stato spesso usato per una sola iniezione. L'intervallo di utilizzo di aflibercept e ranibizumab durante il primo anno di trattamento è risultato simile nella sottopopolazione che ha utilizzato i servizi oculistici.

USO OFF-LABEL DEI MEDICINALI: ESPERIENZA DELL'AOU "POLICLINICO VITTORIO EMANUELE" DI CATANIA NEL PERIODO 2012-2015

Gozzo Lucia (a), Longo Laura (a), Mansueto Silvana (a), Lazzara Antonio (a), Drago Filippo (a,b)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania*

(b) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi, Catania*

Introduzione. L'uso *off-label* consiste nella prescrizione di medicinali per indicazioni, modalità di somministrazione o dosaggi non autorizzati. In Italia, diverse normative regolano l'uso *off-label* dei medicinali. In particolare, la L. 648/1996 consente di erogare a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) medicinali 1) approvati in altri Stati, 2) sottoposti a sperimentazione clinica o 3) impiegati per una indicazione diversa da quella autorizzata. I farmaci in questione vengono inseriti dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) in una lista sulla base delle evidenze scientifiche provenienti almeno da studi di fase II. La L. 94/1998 consente l'uso *off-label* di medicinali sulla base di dati di efficacia e sicurezza, ma non ne prevede il rimborso da parte del SSN. In ambito ospedaliero, l'uso *off-label* deve essere autorizzato dal Direttore Sanitario della struttura, e i costi sono a carico dell'ospedale. Il Programma di Farmacologia Clinica del Policlinico Vittorio Emanuele di Catania supporta dal 2012 il Direttore Sanitario nella valutazione, approvazione, gestione e monitoraggio delle prescrizioni *off-label*.

Metodi. In questo studio è stato valutato l'uso *off-label* di medicinali presso il Policlinico Vittorio Emanuele di Catania utilizzando un database che registra tutte le richieste pervenute alla Direzione Sanitaria e al Programma di Farmacologia Clinica dal 2012 (anno di istituzione del Programma). Le prescrizioni sono state classificate secondo l'ambito di applicazione e in base alla normativa di riferimento.

Risultati. Nel periodo 2012-2015 sono state valutate circa 990 richieste di uso *off-label* per stabilirne l'appropriatezza. Il 57% delle richieste è stato approvato secondo la L. 94/1998. La maggior parte proveniva dall'Unità di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo (28%) e dall'Onco-ematologia pediatrica (19%). Il farmaco più prescritto secondo L. 648/96 era la bendamustina (15,7%), mentre il più prescritto secondo L. 94/1998 era il sildenafil (8,1%). La triptorelina era il farmaco più prescritto in pediatria secondo L. 94/1998 (3,1%).

Conclusioni. L'appropriatezza delle prescrizioni *off-label* deve essere accuratamente valutata per assicurare che l'uso avvenga solo in presenza di un profilo rischio/beneficio favorevole per il paziente. L'esperienza del Programma di Farmacologia Clinica del Policlinico Vittorio Emanuele di Catania, mostra come l'uso *off-label* sia frequente in particolare in popolazioni speciali (pazienti oncologici, bambini), in accordo con i dati di letteratura. Il monitoraggio delle prescrizioni *off-label* ci ha consentito di individuare *unmet medical needs* e di identificare farmaci che, grazie ad un profilo beneficio/rischio favorevole, potrebbero essere inclusi nelle liste della L. 648/1996 in modo da poter essere rimborsati dal SSN.

RUOLO DELLA VITAMINA D NELLE FRATTURE - ASUR REGIONE MARCHE

Grinta Roberto (a), Falciglia Stefania (b)

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

(b) Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

Introduzione. È stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D in soggetti anziani si associa ad una riduzione del rischio di frattura. Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare se i pazienti di età >65 anni, in trattamento con vitamina D negli anni, hanno evidenziato un minor rischio di incorrere in fratture del femore e fratture delle anche e della pelvi rispetto ad altri soggetti non in trattamento farmacologico.

Metodi. Lo studio retrospettivo ha analizzato le prescrizioni farmaceutiche degli assistiti ultrasessantacinquenni in terapia con vitamina D, negli anni 2013, 2014 e 2015. Il legame con i ricoveri per il DRG 235 fratture di femore e DRG 236 frattura delle anche e della pelvi. I ricoveri totali sia per pazienti in trattamento con vitamina D e non in trattamento farmacologico, sono stati depurati dai ricoveri non attribuibili, ovvero i ricoveri la cui diagnosi principale era la frattura determinata da cause accidentali, rilevabili nel tracciato delle SDO.

Risultati. La percentuale di eventi osservato nel gruppo di pazienti in trattamento con vitamina D (EER), negli anni 2013, 2014, 2015, è stato rispettivamente del 6%, 23%, 0% per le fratture di femore - DRG 235, e del 3%, 28%, 16% per le fratture dell'anca e della pelvi - DRG 236. Mentre nei pazienti che non facevano uso di vitamina D, CER, si è osservato un numero percentuale di eventi circa tre volte superiore, con una riduzione del rischio relativo del 20% ed un *number need to treat* uguale 5.

Conclusioni. Lo studio retrospettivo delle prescrizioni di vitamina D, a pazienti ultrasessantacinquenni e relativi ricoveri per il DRG 235 e 236, ha evidenziato che il soggetto in trattamento con vitamina D, ha un minor rischio di incorrere (circa 20%) in un evento di frattura. Il costo medio/annuo del trattamento farmacologico corrispondente ad un bolo 300.000 UI di vitamina D è approssimativamente 10 €_{ass.to}, quindi un ICER incrementale ed un costo/efficace nettamente favorevole per pazienti ultrasessantacinquenni con livelli di 25OHvitamina D circolanti <12 ng/ml. I dati della spesa farmaceutica rilevano che la vitamina D rappresenta la terza molecola di maggior incremento annuo 40% e 20% sul numero dei trattati.

DISTRIBUZIONE DEI COSTI DIRETTI SANITARI NEL PAZIENTE DIABETICO

Grinta Roberto (a), Falciglia Stefania (b)

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

(b) Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

Introduzione. La patologia del diabete è prevalente nella popolazione adulta, per cui si può ipotizzare che questa patologia nei prossimi anni potrà assorbire delle ingenti risorse finanziarie al SSN. È interessante osservare quale tipo di ricovero è più frequente nel paziente diabetico e come incide nella voce di spesa globale. Quali sono le prestazioni ambulatoriali che necessita maggiormente e come incidono le relative branche specialistiche.

Metodi. Sono stati individuati i pazienti diabetici con esenzione per patologia 013 - diabete mellito, il legame dell'anagrafe degli assistiti con le prestazioni dell'assistenza ospedaliera, farmaceutica, specialistica ambulatoriale e dispositivi medici nell'anno 2014.

Risultati. L'analisi ha evidenziato una prevalenza del diabete del 4%, di cui 16% tipo 1, e 84% tipo 2. L'analisi ha evidenziato una spesa diretta per assistito di 3.400 € il 57% assistenza ospedaliera, il 26% farmaceutica, il 12% specialistica ambulatoriale e il 5% diagnostici. Nel paziente diabetico è stato rilevato un tasso di ospedalizzazione più elevato per il DRG 127 (insufficienza cardiaca e *shock*), il DRG 410 (chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta), e il DRG 87 (edema polmonare e insufficienza respiratoria), pari rispettivamente al 7%, 5% e 4% di tutti i ricoveri, mentre il DRG 294 (diabete, età >35 anni), e DRG 295 (diabete, età <36 anni), il 3% del tasso di ospedalizzazione totale, una degenza media di 9 giorni e un tasso di ospedalizzazione su 100.000 ass.ti per diabete di 36. Nel paziente diabetico di tipo 1, che ha evidenziato un tasso di ospedalizzazione più basso rispetto al tipo 2, il DRG 127 (insufficienza cardiaca e *shock*), 8%, DRG 202 (cirrosi e epatite alcolica), 7%, e il DRG 295 (diabete, età <36 anni), il 3%. Mentre nel paziente diabetico di tipo 2, che ha rappresentato l'82% dei ricoveri totali, il DRG 127 (insufficienza cardiaca e *shock*), ha rappresentato il 6%, il DRG 410 (chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta), il 4%, mentre il DRG 294 (diabete, età >35 anni), il 2%. Infine si sono registrati il 15% di ricoveri ripetuti, ma nessuno per i DRG del diabete 294 e 295. La spesa per l'assistenza farmaceutica ha rappresentato il 26% del totale, di cui le insuline hanno rappresentato il 16% del valore. Le prestazioni ambulatoriali rappresentano il 12% della spesa totale.

Conclusioni Definire un costo standard per paziente diabetico può essere interessante in un'ottica di *management* assistenziale, può determinare dei percorsi assistenziali integrati.

FATTORI PREDITTIVI DI IPORESPONSIVITÀ AD AGENTI STIMOLANTI L'ERITROPOIESI

Ingrasciotta Ylenia (a), Giorgianni Francesco (a), Marciànò Ilaria (a), Bolcato Jenny (b), Pirolo Roberta (b), Chinellato Alessandro (b), Tripepi Giovanni (c), D'Arrigo Graziella (c), Caputi Achille Patrizio (a,d), Trifirò Gianluca (a,d)

(a) *Unità di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G. Martino, Messina*

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

(c) *Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianti e CNR-IFC Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali, Reggio Calabria*

(d) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina*

Introduzione. Un precedente studio di coorte condotto nell'ambito di un Progetto finanziato dal Ministero della Salute (RF-2010-2320172) ha dimostrato una sovrapposibilità in termini di effectiveness tra i biosimilari degli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (ESA) e gli originator. Tuttavia, circa il 20% pazienti sembrava non rispondere al trattamento, indipendentemente dal tipo di ESA assunto. Nell'ambito dello stesso progetto, l'obiettivo di questo studio consiste nell'identificare i fattori predittivi di iporesponsività agli ESA in pazienti affetti da anemia associata ad Insufficienza Renale Cronica (IRC) o chemioterapia.

Metodi. Negli anni 2009-2014 è stato condotto uno studio di coorte utilizzando le banche dati amministrative dell'Azienda Sanitaria Locale 1 di Caserta e dell'Unità Locale Socio-Sanitaria 9 di Treviso. Per ogni utilizzatore incidente (*washout* di 6 mesi tra 2 dispensazioni) di ESA, è stata calcolata la differenza tra il valore di emoglobina registrato entro il mese precedente (*baseline* Hb) alla data di prima dispensazione di ESA (data indice, ID) ed i valori registrati tra il secondo ed il sesto mese dopo l'ID (*outcome* Hb), definita come delta Hb (Δ Hb). Tutti gli utilizzatori incidenti di ESA sono stati classificati come "iporesponsivi" se presentavano Δ Hb < 1 in più del 50% delle misurazioni di Hb. Per identificare le covariate significativamente associate all'iporesponsività agli ESA, sono stati impiegati modelli di regressione logistica binaria, stratificati per indicazione d'uso, e curve ROC.

Risultati. Sono stati identificati 1.080 utilizzatori incidenti di ESA (IRC: 616, 57,0%; Cancro: 464, 43,0%), i quali iniziavano il trattamento al valore di Hb raccomandato dall'AIFA (*baseline* Hb medio: 9,7g/dL nel cancro; 10,1g/dL nell'IRC). È stato osservato che i soggetti con valori elevati di Hb al *baseline* (IRC: OR=1,7, IC95%: 1,4-2,2; P-value < 0,001; Cancro: OR=2,3, IC95%: 1,5-3,4; p-value < 0,001) e di Vitamina B12 (IRC: OR=1,3, IC95%: 1,0-1,6; p-value: 0,024; Cancro: IRC: OR=1,7, IC95%: 1,2-2,4; p-value < 0,001) avevano una maggiore probabilità di essere iporesponsivi. Il tipo di ESA (biosimilare o *originator*) assunto non era associato all'iporesponsività. Inoltre, nell'IRC, una storia pregressa di insufficienza cardiaca era significativamente associata all'iporesponsività (OR=2,0, IC95%: 1,2-3,5; p-value: 0,008), a differenza di un uso concomitante di preparazioni a base di ferro (OR=0,5, IC95%: 0,2-0,9; p-value: 0,047). In pazienti oncologici, l'iporesponsività ad ESA era associata significativamente ad elevati

livelli di Proteina C Reattiva (OR=1,6, IC95%: 1,0-2,5; p-value: 0,059). Le curve ROC hanno confermato il potere discriminante dei fattori predittivi di iporesponsività sia nell'IRC (Area sotto la curva (AUC)±SD: 0,74±0,02; p-value<0,001) che nel cancro (AUC±SD: 0,79±0,06; p-value<0,001).

Conclusioni. Il tipo di ESA con il quale si inizia il trattamento sembra non essere un fattore predittivo di iporesponsività sia in pazienti con IRC che con cancro. Lo studio conferma i tradizionali predittori (es. stato infiammatorio, vitamina B12) di iporesponsività ad ESA e individua altri (es. insufficienza cardiaca ed emoglobina al basale). Sono necessari ulteriori studi al fine di identificare ulteriori determinanti dell'iporesponsività.

APPROPRIATEZZA D'USO DEGLI IPP: ESPERIENZA DEL POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

Ioele Domenica (a), Mecozzi Alessandra (b), Cicala Michele (a), Sironi Giovanni (a), Pepe Valentina Maria (a), Scerbo Gaia (a), Tassielli Domenica (a)

(a) *Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma*

(b) *Regione Lazio, Roma*

Introduzione. In attuazione alla Determina della Regione Lazio G07095 del 10/06/2015 "Appropriatezza terapeutica degli Inibitori di Pompa Protonica", la Farmacia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico ha effettuato l'analisi dei dati relativi al consumo degli IPP evidenziandone consumi molto alti e inappropriati. In collaborazione con l'unità di Gastroenterologia, a maggio 2016 è stato elaborato un protocollo interno al fine di indirizzare le diverse aree cliniche all'uso appropriato ed alla ridefinizione dei protocolli interni. L'IPP presente nel PTO è il Pantoprazolo nella formulazione in cpr e in fiale.

Metodi. A giugno 2016 la Farmacia ha trasmesso a tutte le aree cliniche il nuovo protocollo in cui venivano evidenziati indicazioni d'uso appropriate, effetti collaterali e interazioni farmacologiche associate all'uso degli IPP. Si è posta attenzione anche sui dosaggi corretti nelle diverse indicazioni cliniche in ambito ospedaliero e sulla necessità della riduzione graduale del dosaggio per evitare l'effetto *rebound* e l'ipergastrinemia alla sospensione del trattamento. Nell'indicazione prevenzione dell'ulcera da stress in Pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, poiché gli studi suggeriscono che gli antagonisti dei Recettori H2 e gli IPP sono ugualmente efficaci nel prevenire il sanguinamento della malattia della mucosa legata allo stress con un minor numero di interazioni farmacologiche, è stata data l'indicazione di preferire l'uso di antagonisti H2. La farmacia ha operato con le seguenti modalità: ha condiviso il protocollo con i clinici di tutte le Divisioni e del DH, ha valutato tutte le richieste settimanali e a campione le prescrizioni ai pazienti per verificare l'aderenza al protocollo.

Risultati. La diffusione del nuovo protocollo ha portato ad una riduzione del consumo di fiale del 55,4% se si confronta il periodo febbraio-maggio 2016 (consumo fiale di Pantoprazolo 40 mg 17.733) vs giugno-settembre 2016 (7.906). Rispetto all'anno 2015 (considerando il periodo gennaio-settembre) il numero di prescrizioni in dimissione nel 2016 si è ridotto del 78%. La revisione dei protocolli oncologici ed ematologici ha condotto a una riduzione del consumo per il DH del 90,83% (febbraio-maggio 4.255 fiale vs giugno-settembre 390 fiale).

Conclusioni. La sicurezza degli IPP è valida solo se strettamente correlata all'appropriatezza, con grande attenzione agli effetti collaterali e alla sensibilizzazione verso le segnalazione di Farmacovigilanza. La definizione delle linee di indirizzo, la revisione dei protocolli interni ed il monitoraggio hanno condotto a un'importante riduzione dei consumi e dei costi all'interno del Policlinico in attuazione alla Determina Regionale.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ALZHEIMER

Lamesta Chiara (a), Santeramo Rossella (a), Saponara Bruna (a), Giannandrea Almagrazia (b), Serinelli Adriana (b), Antonacci Stefania (a), Chielli Angela (a,b)

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

(b) *Area Farmaceutica Territoriale, ASL, Bari*

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con i comunicati del 21/07/2005 e del 28/12/2006, ha definito un programma di Farmacovigilanza Attiva, per i pazienti affetti da demenza (BPSD), in particolare nei soggetti con demenza di Alzheimer (AD), in trattamento con antipsicotici nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti. Prevedendo, un modello unico di scheda per la prescrizione di inizio trattamento e schede di monitoraggio, con *follow-up* e dispensazione bimestrale dei farmaci. L'abolizione dell'obbligo di prescrizione con Piano Terapeutico (PT) degli antipsicotici atipici, con determina AIFA del 23/04/2013, ha portato libertà prescrittiva, da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG), senza possibilità di controllo. Obiettivo dell'analisi è stato monitorare ed intercettare, tramite PT, le prescrizioni *off-label* a seguito dell'abolizione del PT, tenuto conto che l'utilizzo dei presenti farmaci causa complicanze cerebrovascolari. I PT del 2012, relativi agli antipsicotici atipici ed il monitoraggio delle corrispondenti prescrizioni SSN, tramite il Sistema Informativo Sanitario Regionale, unitamente alle schede tecniche dei singoli farmaci, le linee guida NICE, i comunicati AIFA, hanno permesso di condurre un'analisi osservazionale dal 2012 al 2015, valutando la frequenza dei casi, farmaci prescritti, durata terapia, terapia concomitante. Sono stati esaminati 270 pazienti affetti da AD. Solo il 5% è trattato con risperidone, nonostante sia l'unico farmaco antipsicotico autorizzato per la presente indicazione. Il restante 76% è in terapia con la quetiapina e il 19% con l'olanzapina. Inoltre, dai PT, si evince che: la durata della terapia supera i 60 giorni previsti dalla procedura AIFA; l'età media dei pazienti trattati è di 83,8 anni; la frequenza di esposizione a disturbi psicotici è maggiore nelle donne (82%), rispetto gli uomini (18%); il 13% dei pazienti fa uso concomitante di acido acetilsalicilico e di nitroglicerina (probabili cofattori delle complicanze cardiovascolari), oltre che di benzodiazepine ansiolitiche (N05BA), antiepilettici (N03AX), antidepressivi (N06AX). L'attività di farmacovigilanza attiva governata dall'AIFA contribuisce a mantenere sempre desta l'attenzione nei confronti di tutti i trattamenti, anche quelli consolidati da tempo, come l'utilizzo degli antipsicotici atipici. Le prescrizioni *off-label* degli antipsicotici atipici dovrebbero essere considerate con più attenzione da parte del MMG, valutando il profilo del rischio, data l'abolizione del PT e la non attivazione del programma di Farmacovigilanza Attiva AIFA, a livello della nostra realtà regionale. Attraverso questi interventi s'incrementa la necessità di lavorare "all'unisono", salvaguardando la salute dei pazienti attraverso il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e degli *outcomes* terapeutici.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DEI NUOVI FARMACI ORALI PER LA SCLEROSI MULTIPLA

Lapadula Silvia (a), Fedele Daniela (b), Delfino Marcello (a), Marra Anna (a), Carletti Rossella (a), Scanavacca Paola (a)

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

(b) *Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda USL, Ferrara*

Introduzione. Nel 2015 sono stati inseriti nel Prontuario Terapeutico Emilia-Romagna due nuovi farmaci orali per il trattamento di prima linea della Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR): teriflunomide e dimetilfumarato. La prescrizione è stata autorizzata nel rispetto delle raccomandazioni regionali per la SM mediante compilazione di specifico Piano Terapeutico (PT) e dispensazione riservata all'esclusiva Distribuzione Diretta. Tali farmaci dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nei pazienti neo-diagnosticati non precedentemente trattati che presentano controindicazioni a interferone/glatiramer o che, dopo adeguata informazione sui dati di efficacia/sicurezza, non accettano terapie iniettive e nei pazienti già in trattamento con interferone/glatiramer, qualora si registrino eventi avversi/intolleranza/ o inefficacia.

Metodi. Sono stati esaminati i PT presentati alla Farmacia Ospedaliera dell'AOU di Ferrara nel periodo 01/01/2015-15/08/2016. I dati sono stati analizzati per genere/età dei pazienti, tipologia prescrizione e i casi di prima prescrizione/*switch* sono stati dettagliati per motivazione clinica con l'obiettivo di valutare l'aderenza alle raccomandazioni regionali.

Risultati. I pazienti in terapia con teriflunomide risultano 26: 73% di genere femminile, 46% con fascia d'età 50-60 anni; 2 pazienti risultano trattati ex novo, ma in nessun caso si evince il motivo della scelta clinica. Dei restanti 24, 22 sono relativi a *switch* terapeutico da trattamenti di prima linea per inefficacia (32%), intolleranza (50%) o entrambe (18%). Nei restanti 2 casi viene interrotto il trattamento con azatioprina per volontà/intolleranza dei pazienti. I pazienti con prescrizione di dimetilfumarato risultano 29: predominanti sono il genere femminile (90%) e la fascia d'età 40-50 anni (45%); per 4 pazienti si tratta di prima prescrizione, 25 provengono da trattamenti precedenti. Dei pazienti trattati *ex novo*, in 1 caso è riportata l'avversione nei confronti della terapia iniettabile, nei restanti 3 non è indicata la motivazione della scelta clinica. In 21/25 casi di *switch* vengono rispettati i criteri delle raccomandazioni, con 12/21 casi (57%) di intolleranza a trattamenti di prima linea e 9 di inefficacia (43%). Nei restanti 4 casi, i pazienti hanno manifestato intolleranza verso altri farmaci quali azatioprina, natalizumab e fingolimod.

Conclusioni. Quasi la totalità delle prescrizioni analizzate risultano aderenti alle raccomandazioni regionali. L'introduzione di due nuove terapie orali di prima linea ha rappresentato una svolta nello scenario clinico della SM ma è comunque consigliabile un uso prudentiale poichè le implicazioni cliniche a lungo termine di alcuni degli eventi avversi osservati negli studi clinici non sono completamente note. Pertanto, tali raccomandazioni sono uno strumento di monitoraggio necessario nei primi anni di utilizzo di queste nuove opzioni terapeutiche.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BRONCOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: TRA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Leoni Olivia, Oria Cristina, Zuliani Corrado, Maestroni Anna Maria, Lattuada Paola
Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese

Introduzione. I farmaci per il trattamento della Broncopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresentano una classe a rischio di inappropriata sia in termini di indicazioni all'uso che di durata della terapia. Obiettivo dello studio è analizzare il profilo d'utilizzo di questi farmaci nel 2015 tra i residenti nella Agenzia di Tutela della Salute (ATS) - territorio di Varese, mediante indicatori di appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica.

Metodi. I dati provengono dagli archivi delle prescrizioni farmaceutiche, delle prestazioni ambulatoriali e delle SDO. In funzione di variabili quali età, genere dei trattati e inizio/prosecuzione della terapia, sono analizzati indicatori definiti "positivi" o "negativi" se correlati rispettivamente ad aumento o riduzione dell'appropriatezza prescrittiva e della sostenibilità economica dell'uso di questi farmaci. Indicatori "positivi": prescrizione di corticosteroidi inalatori (ICS) nell'anno successivo a ricovero per BPCO; prescrizione di beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e/o di anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA) nell'anno successivo a ricovero per BPCO; aderenza al trattamento (copertura in DDD $\geq 80\%$ dei giorni/anno); indicatori "negativi": prescrizione di ICS a soggetti senza esacerbazioni di malattia nell'anno precedente; uso occasionale (copertura $< 20\%$). Lo studio è svolto nell'ambito di una collaborazione per il Rapporto OsMed 2015.

Risultati. Sul territorio di Varese nel 2015 i soggetti di età ≥ 40 anni che ricevono prescrizioni di farmaci anti-BPCO (escludendo i ricoverati per asma e gli assuntori di antiasmatici leucotrienici) sono 50.604 (55% maschi), con una prevalenza del 9,8%. Per gli indicatori "positivi", si osserva che i soggetti ricoverati per BPCO (2.386) nell'anno successivo hanno ricevuto ICS nel 55,8% dei casi e LABA e/o LAMA nel 64%; la minore prevalenza d'uso è tra i nuovi trattati (rispettivamente: 28,3% e 33,7%). Per gli indicatori "negativi", si evidenzia che il 61,7% dei trattati con ICS non presentava precedenti esacerbazioni, soprattutto tra giovani (72,9%) e nuovi trattati (69,7%). L'aderenza è del 19,5% e l'uso occasionale è del 56,5%, con minore copertura nei giovani (5,7% di aderenti e 72,9% di occasionali) e nei nuovi trattati (rispettivamente: 3,7% e 80,7%).

Conclusioni. Nell'ambito della terapia farmacologica della BPCO, si evidenziano margini per aumentare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento, con un potenziale miglioramento degli esiti clinici e una più efficiente allocazione delle risorse. Il minore ricorso a ICS in assenza di esacerbazioni e la riduzione degli occasionali operando una più accurata selezione dei soggetti da trattare (soprattutto se giovani e in prima prescrizione) possono liberare risorse da riorientare per aumentare l'aderenza e l'uso di ICS, LABA e LAMA nei soggetti più gravi.

CONOSCENZA DEL PROFILO DI UTILIZZO DEI MEDICINALI IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE COME STRATEGIA PER AUMENTARE L'APPROPRIATEZZA D'USO

Leoni Olivia, Oria Cristina, Zuliani Corrado, Maestroni Anna Maria, Lattuada Paola
Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese

Introduzione. L'obiettivo dello studio è analizzare il profilo d'utilizzazione dei farmaci nel 2015 tra i residenti nella Agenzia di Tutela della Salute (ATS) dell'Insubria, territorio di Varese, in relazione ad età e genere dei trattati, per verificare come le caratteristiche demografiche influenzano l'esposizione ai trattamenti farmacologici.

Metodi. Utilizzando l'archivio delle prescrizioni di farmaci in SSN, vengono analizzati indicatori di consumo (numero di pezzi, prevalenza d'uso) e di appropriatezza (aderenza al trattamento: copertura terapeutica $\geq 80\%$ dei giorni/anno; uso occasionale: $< 20\%$), in funzione delle variabili demografiche, con dettaglio su alcuni gruppi di farmaci per terapie croniche, potenzialmente soggetti ad uso selettivo o inappropriato in specifiche sottopopolazioni.

Risultati. Nel 2015 sul territorio di Varese la prescrizione di farmaci è di 16,7 pezzi procapite, è superiore nelle femmine (17,3 vs 16) ed aumenta con l'età. Gli anziani (≥ 65 anni), a fronte di un'incidenza del 22,4% nella popolazione generale, assorbono il 65,5% dei consumi con valori 6,4 volte superiori rispetto ai soggetti di età inferiore (47,8 vs 7,5 pezzi). L'uso prevale nei maschi sotto i 20 ed oltre i 50 anni (rapporto M/F in media di 1,1/1), mentre nella fascia intermedia è maggiore nelle femmine (rapporto M/F di 0,8/1). Tra i gruppi di farmaci monitorati, gli uomini utilizzano maggiormente cardiovascolari (tra cui statine e sartani), respiratori (soprattutto gli anziani nella Broncopatia Cronica Ostruttiva - BPCO), genitourinari (in particolare gli anziani nell'ipertrofia prostatica benigna), antidiabetici; nelle donne prevale l'uso di farmaci del sistema nervoso (soprattutto antidepressivi), sartani nelle formulazioni associate a diuretici o calcioantagonisti, muscolo-scheletrici (in particolare anti-osteoporotici). L'aderenza al trattamento è superiore nei maschi per statine e farmaci per la BPCO, nelle femmine per anti-osteoporotici. L'età influenza l'esposizione ad alcuni gruppi di farmaci, tra cui inibitori di pompa protonica, anti-BPCO, antidepressivi e anti-osteoporotici, il cui uso prevale oltre i 65 anni. In tutti i gruppi di farmaci e soprattutto nel trattamento dell'ipertensione e della BPCO, gli anziani sono i più aderenti mentre nei giovani (< 45 anni) prevale l'uso occasionale.

Conclusioni. La conoscenza del profilo d'impiego dei medicinali per età e genere della popolazione contribuisce ad individuare aree critiche di terapia e a pianificare strategie di programmazione per aumentare l'appropriatezza d'uso anche in termini di aderenza e continuità al trattamento nelle specifiche sottopopolazioni di assistiti.

ANALISI DELLE SOSPETTE ADRS ASSOCIATE ALL'USO DI ANALGESICI IN PAZIENTI ONCOLOGICI

Leva Roberta (a), Monaco Cinzia (b), Borghesi Cristina (c), De Santis Stefano (d)

(a) *Collaboratrice per la Farmacovigilanza, Regione Lazio, Roma*

(b) *UOC Farmacia Ospedaliera, S. Camillo-Forlanini, Roma*

(c) *Servizio Cure Palliative e Dolore Oncologico, S. Camillo-Forlanini, Roma*

(d) *UOSD Pneumo-Oncologia, Servizio Cure Palliative e Dolore Oncologico, S. Camillo-Forlanini, Roma*

Introduzione. Il dolore affligge la maggior parte dei pazienti oncologici, soprattutto nello stadio avanzato e metastatico. Nonostante le linee guida sul dolore oncologico dell'OMS, nel 70-90% dei casi l'*undertreatment* è frequente ed attribuibile a un inappropriato utilizzo degli oppioidi. Il dolore è un sintomo a cui contribuiscono fattori-fisiopatologici, soggettivi, assistenziali, contestuali che comportano un peggioramento clinico e/o della qualità di vita del paziente, nonché un carico assistenziale maggiore per l'Azienda. La multifattorialità è una "condizione di rischio" che rientra tra gli argomenti oggetto di studio-attenzione-sorveglianza dei programmi di farmacovigilanza. Importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza è la segnalazione spontanea di sospette ADRs. Il Progetto "Valutazione e miglioramento dell'assistenza dei pazienti neoplastici con particolare riferimento al riconoscimento e controllo del dolore oncologico in una rete di assistenza integrata nel territorio della ASL Roma D" del Servizio Cure Palliative e Dolore Oncologico dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma intende ottimizzare la cura del paziente oncologico con un approccio multidisciplinare, migliorando la terapia analgesica rilevando il mancato controllo del dolore dovuto a *undertreatment*; ottenere un incremento delle segnalazioni delle sospette ADRs relative agli analgesici; coinvolgere gli Operatori Sanitari.

Metodi. Questo progetto prevede: un'indagine trasversale condotta, in giorni-indice, sui pazienti oncologici ricoverati nell'AO S. Camillo-Forlanini di Roma e in assistenza domiciliare nel territorio della ASL Roma 3 per rilevare: quanti-quali pazienti ricevono una terapia (specificamente oppiacei); la percezione degli operatori sull'efficacia dei trattamenti utilizzati e/o della possibilità di avere un adeguato controllo del dolore; la soddisfazione dei pazienti nella gestione del loro dolore; una sorveglianza prospettica per identificare i pazienti con: un "evento avverso" clinicamente rilevante correlato alla terapia antalgica; un quadro clinico complesso/problematico a rischio di "evento avverso".

Risultati. Prevalenza del trattamento inadeguato, valutato con il metodo PMI, 37%; (solo il 60% dei pazienti utilizza oppioidi mentre permane una quota di uso FANS elevata). L'alto numero non-*responder* ai trattamenti del dolore si accompagna a circa un 40% di scarsa soddisfazione alla terapia. Solo il 26% dei pazienti riceve la terapia analgesica secondo linee guida. Sono state registrate 27 segnalazioni di sospetta ADR agli analgesici valutate "non gravi". Le ADRs maggiormente riportate sono: sonnolenza, stipsi, confusione, inappetenza, astenia e nausea.

Conclusioni. Evidenziata una scarsa attitudine degli Operatori Sanitari alla segnalazione di sospette ADRs, ci auguriamo che questo sia un "Progetto pilota" per una maggiore sensibilizzazione alla segnalazione-diffusione della "cultura" della farmacovigilanza.

SINTOMATOLOGIA MENINGEA IN NEONATO OSPITATO IN UNA STRUTTURA PENITENZIARIA. PROVVEDIMENTI DIAGNOSTICI NEL SOGGETTO ED ORGANIZZATIVI E DI PROFILASSI NELLA POPOLAZIONE PRESENTE. DESCRIZIONE DI UN CASO

Libianchi Sandro (a), Migliardi Aldo (a), Pedote Gabriella (b), Ciccozzi Massimo (c), Angeletti Silvia (d)

- (a) *Unità Operativa Casa Circondariale Femminile di Roma Rebibbia, ASL Roma2, Roma*
- (b) *Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (c) *Unità di Patologia Clinica e Microbiologia, Università Campus Bio-Medico, Roma*
- (d) *Direzione Casa Circondariale Femminile di Rebibbia, Ministero della Giustizia, Roma*

Introduzione. La letteratura internazionale non riporta casi di neonati al seguito di madre detenuta in carcere che presentino sintomi meningei acuti. La concreta possibilità che ci si possa trovare di fronte ad un caso di meningite infettiva in un peculiare contesto confinato, pone rilevanti problematiche diagnostiche, organizzative, profilattiche e suggerisce di ridiscutere i provvedimenti connessi e gli stessi criteri di 'contatto'. Recentemente è stato anche segnalato un netto incremento delle diagnosi di meningite batterica acuta in una Regione confinante (Toscana).

Metodi. Bambino di 12 mesi, di colore, nato in Italia da padre nigeriano ed al seguito di madre ivoriana che per traffici di droga in un breve periodo aveva fatto scali in più aeroporti internazionali (Qatar, Nigeria, Costa d'Avorio, Roma) poi arrestata per possesso di droga (70 ovuli, 950 gr di eroina). Al momento dell'inizio dell'osservazione clinica il bambino presentava tonsillite follicolare con febbre (38°C) e veniva prescritta Amoxicillina + acido clavulanico 3ml/2 die. A poche ore di distanza da questa terapia iniziano le crisi convulsive con sospetto di sindrome meningitica. Si dispone il ricovero ospedaliero dove dopo altri episodi convulsivi prolungati, è effettuata una puntura lombare con esito in "meningite a liquor torbido". Nelle giornate successive si integra la terapia antibiotica con acyclovir, antifebbrili, diazepam e desametasone, omeprazolo, fluidoterapia idratante. Dopo 20 giorni, completa restituito *ad integrum* e rientro nella struttura penitenziaria, dove nel frattempo si interveniva con profilassi per gli altri (12) bambini ospitati nel nido penitenziario e le rispettive madri, agenti, personale sanitario ed altri identificati contatti per un totale di 32 soggetti, in attesa di risultati laboratoritici definitivi. Il diffondersi incontrollato della notizia di grave malattia infettiva in ambiente confinato creava una situazione di rilevante allarme, sia nel personale, che nelle restanti detenute, tanto che seppur fossero ritenuti poco probabili ipotesi di contagio, a fronte di pressanti richieste, si procedeva a antibiotico profilassi anche per altre 296 detenute e 72 dipendenti.

Risultati. Durante il ricovero sono stati effettuati numerosi accertamenti strumentali, clinici e di laboratorio, ma che non hanno permesso di identificare con certezza l'agente patogeno.

Conclusioni. Episodi di gravi infezioni in un contesto confinato come il carcere pongono l'esigenza di affrontare e risolvere peculiari problematiche cliniche, reattive psicologiche ed organizzative, quali il blocco delle entrate di nuove detenute, la segnalazione a quelle uscite ma ritenute essere "contatti" (3), disinfezione dei locali e dei giocattoli a disposizione, l'identificazione del personale esterno per le attività ludico-ricreative per bambini, ecc. Viene proposto un protocollo operativo per tali evenienze che, codificando le azioni necessarie, riduce il margine di errore da improvvisazione.

STRATEGIE DI INCREMENTO DI APPROPRIATEZZA NEL CONSUMO DI FARMACI IN CARCERE, NELLA POPOLAZIONE DETENUTA. DATI PRELIMINARI

Libianchi Sandro, Loppi Francesca, Procia Anna Maria Pia, Mamo Francesca, Norcia Chiara, Lacroix Martina, Rossi Roberto
Istituti Penitenziari di Rebibbia, ASL Roma2, Roma

Introduzione. Le caratteristiche del consumo di farmaci in carcere risulta profondamente diverse da quello della popolazione generale, sia per modalità che per profili di rischio: tentativi di accumulo per assunzioni (*drugs binge*) o per scambio con altre utilità, tentativi di simulazione per avvalorare richieste di incompatibilità con il carcere, tentativi di suicidio. Tutte queste modalità di inappropriato consumo rappresentano una problema assai rilevante all'interno delle carceri, sia per il SSN che per il Ministero della Giustizia che ha in carico la sicurezza e la responsabilità della custodia della persona detenuta. Realizzare ed applicare strategie di incremento di appropriatezza nel consumo di farmaci in carcere, induce ad una razionalizzazione nella spesa, maggiore sicurezza nelle cure e minore incidenza di fenomeni collaterali.

Metodi. Studio quali-quantitativo di 12 mesi di valutazione del fenomeno, attraverso l'analisi dei verbali di sequestro di farmaci posseduti incongruamente da parte di detenuti, valutazione dei *reports* del personale sanitario o di Polizia, dati anamnestici, altre fonti informali qualificate. Sono stati analizzati i dati di tre istituti penitenziari dell'Italia Centrale per una presenza media giornaliera complessiva di circa 800 detenuti. Lo studio è in fase di conclusione.

Risultati. Sono state studiate 122 segnalazioni qualificate per possesso incongruo di farmaci da parte di soggetti detenuti maschi e femmine; 47 segnalazioni riguardavano medesimi soggetti, 13 soggetti presentavano più di due segnalazioni. Nella quasi totalità dei casi i soggetti segnalati erano tossicodipendenti diagnosticati o soggetti dediti al consumo di sostanze, anche se non diagnosticabili come tali ai sensi del ICD IX-CM. Due soggetti non erano nè diagnosticabili nè altrimenti noti sia come tossicodipendenti che come meri consumatori. I farmaci posseduti appartenevano alle categorie: psicotropi, antiinfiammatori, ARV. In 7 casi i farmaci sequestrati non sono stati identificati. Nel 54% dei casi i farmaci riscontrati non erano prescritti al possessore nel momento del ritrovamento. Non sono state osservate *overdoses*.

Conclusioni. All'interno delle strutture penitenziarie l'uso di farmaci può assumere caratteri di incongruità. Il servizio sanitario del carcere, in collaborazione con la Polizia Penitenziaria, deve attuare strategie che ne limitino l'uso improprio, anche con l'implementazione di specifiche linee-guida. A tale proposito hanno dimostrato efficacia diversi accorgimenti laddove possibili, quali: l'impiego di soluzioni acquose in luogo delle compresse/capsule, la consegna diretta di singole dosi personali preconfezionate per evitare di movimentare carrelli da dove è possibile il furto, lo sbriciolamento di compresse o capsule, l'osservazione diretta dell'assunzione anche con acqua, l'evitare assembramenti nel luogo di terapia, la presenza di agente di Polizia nei pressi del luogo di somministrazione, esami random dei cataboliti urinari.

VALUTARE L'APPROPRIATEZZA NELLA PRESCRIZIONE DI FARMACI. ANALISI GIURISPRUDENZIALE

Luzi Eleonora, Carletti Chiara, Crusco Mariassunta, Pelosi Marcello, Massoni Francesco, Ricci Serafino

Unità di Ricerca di Medicina Sociale, Università di Roma Sapienza, Roma

Introduzione. Secondo l'articolo 13 del Codice di Deontologia Medica, la prescrizione di farmaci“ (...) deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza. (...) Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici”. La prescrizione, regolata da norme giuridiche, deontologiche e tecnico-scientifiche, è il risultato della valutazione clinica del medico direttamente responsabile. L'appropriatezza prescrittiva si riferisce pertanto alla correttezza scientifica e deontologica dell'attività prescrittiva; rimanda all'efficacia attesa da una prescrizione sulla base delle evidenze scientifiche. In base a quali criteri però la prescrizione di una terapia farmacologica può dirsi appropriata; quale è il valore del metodo statistico?

Metodi. È stata eseguita un'analisi giurisprudenziale sulle pronunce della giurisdizione contabile, nel periodo compreso dal 1995 al 2011. Dettagliatamente: Consiglio di Stato, Sez. V, 19 settembre 1995, n. 1.310; C. Conti, Sez. Giur. Trentino-Alto Adige, Bolzano, 12 marzo 2000, n. 158; C. Conti, Sez. Giur. Puglia, 7 novembre 2006, n. 960; C. Conti, Sez. Giur. Trentino-Alto Adige, Bolzano, 8 aprile 2009, n. 32; C. Conti, Sez. Giur. Lombardia, 8 gennaio 2010, n. 9; C. Conti, Sez. Giur. Lombardia, 22 giugno 2010, n. 302; C. Conti, Sez. Giur. Lombardia, 13 luglio 2010, n. 404; C. Conti, Sez. Giur. Lombardia, 14 giugno 2011, n. 374; C. Conti, Sez. Giur. Lombardia 28 novembre 2011, n. 685.

Risultati. Dall'analisi delle sentenze considerate emerge il consolidato orientamento secondo cui l'inosservanza di norme disciplinanti l'attività prescrittiva, così come il superamento di medie ponderate con riferimento alla prescrizione di farmaci, non sono certamente indicative di una prescrizione incongrua o inappropriata, dovendosi accertare, nel caso concreto, l'irragionevolezza della prescrizione effettuata dal medico e, nel caso, che la stessa sia connotata da colpa grave. Nella iperprescrizione di farmaci in particolare, si afferma che il metodo statistico, pur nella scientificità dell'approccio, finisce per fornire una “mera indicazione di probabile comportamento iperprescrittivo anomalo rispetto agli altri medici del distretto”.

Conclusioni. È confermata in giurisprudenza la tesi secondo cui l'appropriatezza prescrittiva deve valutarsi nei limiti delle norme disciplinanti la prescrivibilità dei farmaci, sebbene non possa prescindere dalla considerazione del contesto particolare all'interno del quale il medico ha assunto le sue decisioni.

SAFETY DELLE GLIPTINE: UNA INDAGINE RETROSPETTIVA

Magro Valerio Massimo (a), Bucciardini Giuliano (b), Nardelli Marco (c), Minciotti Armando (d), Magnotti Maria Cristina (e), Barboro Stefano (f), Curatola Carlo (g), Caturano Michele (h), Cacciapuoti Fulvio (i), Scala Giovanni (j), Giuliano Maria Concetta (k)

(a) *Dipartimento Medicina Interna e Geriatria, II Università degli Studi, Napoli; Medico formato in Medicina Generale, Federazione Italiana Medici Medicina Generale, Roma*

(b) *Medico di Medicina Generale, Regione Toscana, Figline Valdarno, Firenze*

(c) *General Practice NHS, Londra, United Kingdom*

(d) *Medico di Medicina Generale, Regione Lazio, Montefiascone, Viterbo*

(e) *Medico di Medicina Generale, ASL RM2, Roma*

(f) *Medico 118, Genova*

(g) *Medico di Medicina Generale, Società Italiana di Medicina Generale, Modena*

(h) *Geriatra del Territorio, ASL NA1, Napoli*

(i) *Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A. Cardarelli, Napoli*

(j) *Centro Assistenza Domiciliare, ASL RM2, Roma*

(k) *Medico di Medicina Generale, Gravina di Catania, Catania*

Introduzione. Una metanalisi di RCTs con inibitori della DPP-IV (tra cui TECOS, EXAMINE, SAVOR TIMI 53) ha evidenziato un *odds ratio* sfavorevole (circa 1,5) per i pazienti sotto trattamento con questi farmaci con aumentato rischio di scompenso cardiaco, dati non confermati da studi retrospettivi e di farmacovigilanza. Abbiamo investigato la ricaduta di questi dati sul *real world* e sul lavoro dei medici, specie sul territorio.

Metodi. Sono stati contattati 30 MMG e 10 specialisti operanti in diverse Regioni; è stato fornito un piccolo questionario anonimo strutturato in items esploranti diversi aspetti riguardanti: età/numero di soggetti con diabete, percentuale di pazienti in terapia gliptinica, nuovi casi di scompenso/peggioramento di scompenso preesistente in pazienti con tale terapia (e conseguente sospensione o meno del farmaco), livello di coscienza del medico su questo problema e informazione al paziente.

Risultati. Sono state analizzate 30 schede (10 non restituite o non adeguatamente compilate), per un totale di circa 34.250 pazienti presi in carico, di cui 3-4% con diagnosi codificata di diabete (circa 1000 soggetti, quindi, con una presa in carico di 33 pazienti per medico). Di questi, lo 0,3% (circa 3 soggetti in media per ogni medico consultato), nel totale, età 75 +8 anni, era in terapia con inibitori del DPP-IV (sitagliptin il più rappresentato). Vi era una diagnosi preesistente di scompenso cardiaco (EF media 46%) nel 20% dei casi e un nuovo ricovero per scompenso in 3 soggetti dopo l'inizio della terapia gliptinica. Tutti i 3 soggetti avevano una EF 40+5% e >4+1 comorbidità. La terapia gliptinica è stata interrotta, all'atto della dimissione, solo in un soggetto (*switch* ad insulinoterapia) sui 3 menzionati, mentre nessuno dei restanti ha discontinuato il trattamento. Il 95% dei medici consultati non ha informato il paziente di questo possibile evento avverso; meno del 10% ha dichiarato di esserne a conoscenza (per discussioni con altri colleghi, frequentazione di congressi o dalla letteratura medica).

Conclusioni. Dall'esame dei dati si evince che la questione della *safety* delle gliptine per quanto riguarda lo scompenso cardiaco non è particolarmente sentita. La gestione della terapia si attiene per lo più alle raccomandazioni delle varie società scientifiche (AMD-SID-FADOI-SIMI-SIMG) sia in *Secondary* che *Primary Care*, ancor più quando le indicazioni delle molecole sono legate a Piano Terapeutico. Sono necessari ulteriori studi, prospettici e di fase IV, con una massiccia informazione dei professionisti, per verificare con accuratezza la *safety* cardiovascolare di questa classe farmacologica e capire l'impatto nel "mondo reale".

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA TERAPIA INSULINICA IN OSPEDALE

Manicardi Valeria (a), Michelini Massimo (a), Pagliani Ugo Aldo (a), Gaiti Dario (a), Bosoni Irene (b), Di Mare Antonio (c)

(a) *Coordinamento Diabetologia, AUSL, Reggio Emilia*

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

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

Introduzione. La terapia insulinica in ospedale è una delle terapie somministrate in modo spesso approssimativo, perché è complessa e richiede continui aggiustamenti dei dosaggi in base ai tanti elementi che ne modificano quotidianamente il fabbisogno. Scopo del progetto è di creare strumenti di supporto per una prescrizione semiguidata della terapia insulinica, basata su evidenze scientifiche e appropriata.

Metodi. Nei 5 ospedali dell'Azienda USL di Reggio Emilia è in uso un applicativo informatizzato per la terapia (PSC), che permette l'identificazione del paziente e del farmaco prescritto e somministrato. Sono state inserite le penne monouso di insulina, che sono personali e seguono il paziente in dimissione ed è stato messo a punto un foglio di calcolo semiguidato per la prescrizione di insulina *basal-bolus* appropriata. Basta inserire il peso del paziente e si ottiene il fabbisogno di insulina/*die*: si moltiplica il peso per 0,4, in condizioni di resistenza insulinica media, o per 0,6 in condizioni di resistenza severa (es. grande obesità). Il foglio di calcolo produce le dosi di insulina da assegnare come basale (60%) e da distribuire ai pasti (20-40-40%), e le variazioni automatiche calcolate in base ad una griglia di valori glicemici pre-prandiali predefiniti.

Risultati. Il medico che prescrive usa il foglio di calcolo ed inserisce i dosaggi di insulina ai pasti e al basale. L'infermiera trasmette, con il terminale a lettore-ottico, le glicemie ai pasti al foglio di terapia informatizzato che restituisce la dose di insulina da somministrare.

Conclusioni. La dimissione con la penna monouso ha permesso di evitare lo spreco di flaconi di insulina. Il sistema semiguidato di prescrizione insulinica garantisce appropriatezza prescrittiva e autonomia alle infermiere nell'adeguare le dosi ai pasti.

VALUTAZIONE D'USO E DI SICUREZZA DI FORMULAZIONI GALENICHE AD USO PEDIATRICO

Manzini Simona, Fares Lidia, Gradellini Federica
Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

Introduzione. La carenza di informazioni relative a qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco in ambito pediatrico, unitamente alla mancanza di formulazioni appropriate, possono portare ad un aumento di rischio di reazioni avverse o di errori nella somministrazione della terapia. Obiettivi di questo progetto sono l'ampliamento del formulario galenico, la creazione di schede di prescrizione di formulazioni galeniche ed il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

Metodi. Grazie ad un confronto diretto con gli specialisti delle Unità Operative di Neonatologia, Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, si è proceduto alla revisione ed all'ampliamento del formulario galenico sulla base delle esigenze cliniche. Per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva sono stati considerati i seguenti documenti: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Legge 648/96 - Farmaci di uso consolidato in ambito pediatrico, "Guida all'uso dei farmaci per i bambini", "BNF for children", "Farmacoterapia Neonatale", "WHO - Model Formulary for Children", mentre per l'aspetto tecnico farmaceutico si è fatto riferimento a diversi database di galenica clinica. Per ogni farmaco sono stati valutati la formulazione, l'indicazione terapeutica, il dosaggio e la posologia in base all'età ed al peso del paziente. Per ogni principio attivo è stato creato un modello su cui sono stati riportati i campi da compilare a cura del medico. A ciascuna ricetta si è allegata una tabella riportante la posologia, per ciascuna indicazione, correlata all'età del bambino. Sono state create schede di prescrizione informatizzata utilizzando Microsoft SharePoint server 2013, accessibili dalla Intranet aziendale al fine di facilitare la compilazione della ricetta.

Risultati. Le schede di prescrizione galenica informatizzata rappresentano uno strumento *user friendly* sia per la prescrizione galenica che per la validazione della stessa. La ricetta compilata viene inoltrata automaticamente per posta elettronica alla farmacia; il medico, dopo aver compilato la ricetta, ne invia una copia cartacea timbrata e firmata. In totale sono state pubblicate 25 schede di prescrizione, di cui 3 relative a cartine/capsule e 22 per soluzioni/sospensioni. Periodicamente le schede sono aggiornate sulla base dei dati di letteratura.

Conclusioni. La creazione di fogli di prescrizione informatizzati e personalizzati per ogni principio attivo, in cui sono riportate le indicazioni terapeutiche e le note bibliografiche per dosaggio e posologia, costituisce uno strumento utile, sia per il medico perché consente una rapida consultazione, sia per il farmacista per valutare l'appropriatezza prescrittiva. L'aggiornamento e la progressiva implementazione con nuove schede di prescrizione consentirà ai clinici di avere sempre a disposizione una prescrizione guidata *evidence based* in ambito pediatrico/neonatale.

ANALISI DELLE CADUTE DURANTE IL RICOVERO NEGLI OSPEDALI DELLA AUSL DI REGGIO EMILIA

Mastrangelo Stefano (a), Ferretti Alessandra (b), Rodolfi Rossella (c), Giorgi Rossi Paolo (d)

(a) *Programma Governo Clinico, Azienda USL, Reggio Emilia*

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

(c) *Staff Programmazione e Controllo, Azienda USL, Reggio Emilia*

(d) *Servizio Interaziendale Epidemiologia Clinica, Azienda USL, Reggio Emilia; Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia*

Introduzione. Le cadute sono tra gli eventi avversi più comuni (fino al 70%) durante il ricovero di anziani in ospedale. Le cause sono multifattoriali, i farmaci sono un'importante fattore di rischio e la politerapia e gli psicofarmaci, specialmente se combinati con farmaci cardiovascolari, aumentano il rischio di caduta. L'obiettivo di questo studio è di descrivere il fenomeno cadute nei pazienti ricoverati negli ospedali dell'Azienda USL di Reggio Emilia durante l'anno 2015. Questa analisi è propedeutica al disegno di uno studio retrospettivo sui fattori di rischio farmacologici.

Metodi. Vengono presentati i dati relativi alla distribuzione e agli esiti di cadute (nessun esito; esito lieve = escoriazioni, ferite superficiali, contusioni; esito grave = fratture, necessità di manovre di *basic life support*, intervento chirurgico, morte) per età, genere, tipologia di reparto, volume di ricovero degli ospedali. Tassi di caduta per 1.000 giornate di degenza e relativi intervalli di confidenza (IC95%). Dal registro aziendale cadute sono stati individuati i casi, dal database SDO saranno individuati i controlli. I casi e i controlli saranno appaiati per età, sesso, reparto di ammissione, grado di autosufficienza (ADL), durata del ricovero.

Risultati. Sono state registrate 408 cadute, 1,7% (7) con esiti gravi, 32,1% (131) con esiti lievi e 65,2% (266) non hanno avuto conseguenze. Il 61,8% delle persone cadute sono uomini, il 72% hanno 75 anni o più, mentre il 61,8% delle cadute è avvenuto nei reparti di medicina. L'incidenza è di 2,3 cadute per 1.000 giornate di degenza (IC95% 2,1-2,6), maggiore nei maschi (3,2; IC95% 2,8-3,6), nei ≥ 75 anni (3,1; IC95% 2,7-3,4), nell'*hospice* (5,4; IC95% 3,3-8,2) e nei reparti di medicina (4,4; IC95% 3,8-4,9); mentre è più basso nei < 65 anni (0,93; IC95% 0,68-1,2) nelle chirurgie (0,8; IC95% 0,6-1,3), reparti di riabilitazione (1,0; IC95% 0,7-1,4) e nelle ortopedie (1,0; IC95% 0,6-1,7). I tassi variano da 1,9 a 3,1/1000 nei 5 presidi ospedalieri. Non si osservano differenze di gravità per età, sesso ed ospedale, mentre nei reparti di riabilitazione la proporzione di eventi con conseguenze gravi o lievi è leggermente maggiore rispetto alla media (48% vs 34%, $p=0,09$).

Conclusioni. Il fenomeno delle cadute è diffuso in tutti i reparti e in tutte le tipologie di pazienti, sebbene con alcune differenze di rischio. Sulla base dei dati raccolti è stato disegnato uno studio caso controllo retrospettivo sui fattori di rischio delle cadute e sulla esposizione ai farmaci.

GESTIONE DEI FARMACI ORALI NELLE CASE RESIDENZE ANZIANI DI REGGIO EMILIA

Mastrangelo Stefano (a), Cervi Monica (b), Iori Elisa (c), Astolfi Martina (d)

(a) *Programma Governo Clinico, Azienda USL, Reggio Emilia*

(b) *Coordinatore Infermieristico, Reggio Emilia Città delle Persone, Reggio Emilia*

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

(d) *Studente Laureanda, Corso di Laurea Infermieristica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia*

Introduzione. La presenza consistente di ospiti nelle Case Residenze Anziani (CRA) con problemi di deglutizione e/o rifiuto della terapia legati a diagnosi di demenza o deficit cognitivi o l'indisponibilità dell'esatto dosaggio del farmaco prescritto, costringono a ricorrere all'alterazione dei farmaci (divisione, triturazione, decapsulamento, camuffamento). Queste pratiche possono esporre pazienti ed operatori a rischio di eventi avversi e a rischio professionale. Con l'obiettivo di fornire indicazioni per una corretta gestione della terapia in situazioni in cui non sia possibile dare corso ad una regolare somministrazione dei farmaci integri, la Regione Emilia-Romagna (2015) ha emanato una Raccomandazione specifica "Corretta gestione delle forme farmaceutiche orali".

Metodi. Il progetto, in fase di sviluppo, prevede l'osservazione sistematica della somministrazione della terapia in 9 nuclei di CRA, l'analisi della documentazione clinica e delle prescrizioni farmacologiche degli ospiti. 2 *focus group* con infermieri e medici delle CRA saranno condotti e permetteranno di esplorare e condividere le motivazioni che costringono gli operatori all'alterazione dei farmaci, dei rischi clinici e professionali connessi a queste pratiche e alle possibili soluzioni. Un'intervista al farmacista di riferimento permetterà di evidenziare le possibili incompatibilità, il rischio di sovra o sottodosaggio, le possibili alterazioni farmacocinetiche. Il campione è costituito da 248 ospiti residenti, di cui 19 in Nutrizione Enterale Totale (NET) c/o nuclei ordinari e per ospiti con *deficit* cognitivi di 2 CRA cittadine.

Risultati. Ogni ospite delle CRA assume, nella somministrazione giornaliera principale (alle ore 8), mediamente 4 farmaci per via orale. Il 34% degli ospiti (84) assume farmaci in modo alterato. Le somministrazioni non conformi sono risultate pari al 42% (421 su 1.009). Il 29% dei pazienti osservati assume farmaci camuffati nei cibi o bevande. La difficoltà di deglutizione, il rifiuto della terapia sono le motivazioni principali per l'alterazione dei farmaci, in molti casi indicata o concordata con il medico prescrittore. Le fasi successive dello studio consentiranno di associare le caratteristiche dei pazienti con il ricorso alle alterazioni/camuffamenti, alla prescrizione di farmaci particolari (es. psicofarmaci), di verificare eventuali incompatibilità tra principi attivi

Conclusioni. I primi risultati, che si dimostrano in linea con la letteratura, evidenziano margini di miglioramento nell'applicazione delle raccomandazioni regionali sulla gestione delle forme farmaceutiche orali nel *setting* delle CRA. I risultati dei *focus group* e interviste, la condivisione dei dati di osservazione permetteranno di definire un progetto di miglioramento multiprofessionale, comprendente la sorveglianza degli eventi avversi.

MONITORAGGIO RISCHIO BENEFICIO INIBITORI PROTEINCHINASI IN UN POLO ONCOLOGICO ROMANO

Mazzuca Fausta, Auciello Patrizia, Di Turi Roberta
Unità Operativa Complessa Farmaceutica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

Introduzione. Nell'Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, dove è sorto un nuovo polo onco-ematologico, è stata elaborata una procedura di monitoraggio sulla dispensazione delle terapie innovative mediante la collaborazione un di *team* composto da specialisti oncologi, ematologi e farmacisti. L'obiettivo dello studio è dimostrare l'importanza del monitoraggio di tali terapie attraverso la corretta verifica dei dati da inserire nella piattaforma AIFA, dove è riconosciuto il ruolo di responsabilità e autonomia al farmacista, sia in fase di dispensazione che di *follow-up*.

Metodi. Sono stati presi in considerazione nel periodo 01.01.2016-30.09.2016: la procedura di gestione dei farmaci; i file database; la categoria delle molecole degli inibitori delle protein-chinasi, per la cura delle malattie oncologiche (Gefitinib, Everolimus, Sorafenib, Erlotinib, Lapatinib, Sunitinib, Afatinib, Pazopanib, Crizotinib, Regorafenib) e ematologiche (Bosutinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib, Ibrutinib, Ruxolitinib). È stato preso in esame il numero di pazienti che ha beneficiato della terapia senza problemi di tossicità, i trattamenti terminati per progressione della malattia, per tossicità o intolleranza, i pazienti che sono passati ad altra terapia e quelli deceduti, infine il numero di segnalazioni di eventi avversi.

Risultati. Sono stati trattati 159 pazienti: 58% oncologici e 42% ematologici:

- su 93 pazienti oncologici: il 62% ha risposto alla terapia, 9% ha ridotto la posologia, 32% ha interrotto il trattamento per progressione, 3% è passato ad altra terapia per intolleranza, 3% è deceduto. Non ci sono state interruzioni di trattamento per tossicità e segnalazioni di reazione avversa;
- su 66 pazienti ematologici: l'85% ha risposto alla terapia, 27% ha ridotto la posologia, 6% ha interrotto il trattamento per progressione, 3% è passato ad altra terapia per intolleranza, 3% è deceduto, 6% ha interrotto il trattamento per tossicità e sono state segnalate le reazioni avverse.

Conclusioni. Lo studio dei dati, ha evidenziato riferimenti importanti sul profilo rischio beneficio dei farmaci di questa categoria terapeutica, preziosi per condurre analisi farmaco-epidemiologiche sul futuro utilizzo dei farmaci innovativi. L'esperienza è stata resa possibile grazie al lavoro di un gruppo professionale multidisciplinare che ha provveduto alla raccolta dei dati, alla verifica della loro correttezza e al giusto inserimento nella piattaforma AIFA. Inoltre, si è provveduto alla richiesta dei rimborsi dei fallimenti terapeutici alle ditte farmaceutiche, come previsto dagli accordi negoziali, per garantire un migliore utilizzo delle risorse economiche.

SAFETY ED EFFICACIA DELLA TERAPIA CON MIRTILLO ROSSO AMERICANO IN UNA POPOLAZIONE DI GIOVANI DONNE: UNO STUDIO NEL *SETTING* DELLE CURE PRIMARIE

Michelon Eleonora (a), Magro Valerio Massimo (a,b), Ferretti Alessia (c), Bucciardini Giuliano (d), Nardelli Marco (e), Minciotti Armando (f), Magnotti Maria Cristina (g), Caturano Michele (h), Cacciapuoti Fulvio (i), Scala Giovanni (j), Michele Fiore (k)

- (a) *Medico Formato in Medicina Generale, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Roma*
- (b) *Dipartimento di Medicina Interna e Geriatria, II Università degli Studi, Napoli*
- (c) *Medico di Medicina Generale, Pomezia, Roma*
- (d) *Medico di Medicina Generale, Regione Toscana, Figline Valdarno, Firenze*
- (e) *General Practice NHS, Londra, United Kingdom*
- (f) *Medico di Medicina Generale, Regione Lazio, Montefiascone, Viterbo*
- (g) *Medico di Medicina Generale, ASL RM2, Roma*
- (h) *Geriatra del Territorio, ASL NA1, Napoli*
- (i) *Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A. Cardarelli, Napoli*
- (j) *Centro Assistenza Domiciliare, ASL RM2, Roma*
- (k) *Pediatra di Famiglia, Genova*

Introduzione. Le Infezioni delle Vie Urinarie (IVU) sono patologie diffuse e che riguardano una gran parte della popolazione umana, colpendo spesso le giovani donne, con ricadute anche significative sulla qualità della vita.

Metodi. Abbiamo voluto valutare l'efficacia del mirtillo rosso americano (*cranberry*) su una popolazione di giovani donne affette da cistiti ricorrenti. Soggetti eleggibili erano: età 16-35 anni e storia di IVU (≥ 2 episodi in 6 mesi o ≥ 3 episodi in un anno), con accessi codificati dal MMG nei precedenti cinque anni. Abbiamo selezionato 40 pazienti di sesso femminile da una popolazione di 2.000 assistiti. L'età media era 24,55±5,99 (*range* 16-36) anni (17,5% sovrappeso). Il periodo libero da IVU risultava essere mediamente di circa 2,5 mesi nell'intero campione. La popolazione veniva suddivisa in due *sub-cluster* da trattare con mirtillo rosso (20) o antibiotici (20) in un anno di osservazione.

Risultati. Non vi è stata interruzione/sospensione del trattamento per eventi avversi. Durante l'anno si sono avute 4 recidive nel gruppo antibioticotераpia e 3 in quello *cranberry*. Il periodo libero da IVU è risultato essere di 3 e 5 mesi, rispettivamente nel gruppo *cranberry* e antibioticotераpia, con un allungamento del periodo medio (2,5) di ricomparsa dell'infezione. L'agente eziologico maggiormente isolato è stato *Escherichia Coli*. Nel gruppo *cranberry* è stata osservata una diminuzione della quantità (frequenza minzionale da 5-6 volte/*die*, max di 13 volte in un caso, a 2-3 volte, *versus* 6-7 volte nel gruppo antibioticotераpia) e qualità dei sintomi: dolore misurato con *number rating scale* alla *baseline* (valore medio 8/10, uguale nei due gruppi) ed alla fine del trattamento (4-5/10 nel gruppo *cranberry versus* 2/10 nel gruppo antibioticotераpia). Nel gruppo *cranberry* è stato osservato un netto miglioramento delle caratteristiche dell'urina (torbidità, odore ed

ematuria) in 3 casi su 3 versus 2 casi su 5 dell'altro gruppo. Il gruppo trattato farmacologicamente ha stabilito un maggior numero di contatti nei dodici mesi di osservazione (2,5 accessi/anno), rispetto ai pazienti in fitoterapia (0,5/anno).

Conclusioni. La somministrazione di *cranberry* può essere di aiuto nelle IVU ricorrenti. Benché le evidenze siano ancora contraddittorie ed una Cochrane (2012) ne sconsigli l'uso, sono descritte in letteratura anche esperienze positive riguardo safety ed efficacia. Le osservazioni fatte, verificabili nel *setting* della medicina generale, possono suggerire un approccio fitoterapico con finalità terapeutica e preventiva che, pur condizionata da minori prove scientifiche e un costo (totale carico al paziente), merita attenzione per efficacia, tollerabilità e risparmio per il SSN.

PERCORSO DI DISTRIBUZIONE DIRETTA DI FARMACI NELLE STRUTTURE RESIDENZIALI DELL'ASL VC

Monciino Rossana, Galante Maddalena, Giacometti Roberta, Ucciero Andrealuna, Pisterna Alessia

Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Vercelli

La revisione del percorso sulla distribuzione diretta alle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), afferenti all'ASL di Vercelli, è iniziato nel febbraio 2014 in seguito alla DGR 2 agosto 2013, n. 85-6287, che prevede, da parte dell'ASL, la fornitura diretta di farmaci, prodotti per la Nutrizione Artificiale e di materiale di medicazione avanzata alle Strutture Residenziali. Dopo aver ipotizzato un percorso iniziale di distribuzione diretta che potesse permettere al Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) di verificare i quantitativi e l'appropriatezza prescrittiva, ad ogni RSA è stato richiesto di compilare un database contenente i dati degli ospiti e le terapie associate, e di redigere la "richiesta farmaci" in formato elettronico, le quali erano inviate al Servizio Farmaceutico Territoriale. Alla ricezione il SFT incrociava le richieste pervenute con i dati degli ospiti ed inviava la richiesta alla Farmacia Ospedaliera per l'evasione. Alla luce delle difficoltà riscontrate, quali ad es. il costante aggiornamento degli ospiti delle Strutture Residenziali, il percorso è stato revisionato con un approccio informatico semplificato che prevede la compilazione di foglio "Richiesta Farmaci" da parte delle RSA, in cui sono indicati i dati dell'ospite, i farmaci, eventuali note AIFA o Piani Terapeutici, posologia farmacologica ed eventuali note. Tale foglio è inviato in formato cartaceo, timbrato e firmato dal Medico di Medicina Generale che ha in carico i pazienti, al SFT che provvederà alle dovute verifiche e all'inoltro della richiesta alla Farmacia Ospedaliera per l'evasione dei farmaci. Nel caso in cui la richiesta presenti delle incongruenze (ad es. tra cartaceo e file excel ricevuto via mail, oppure tra il dosaggio richiesto e quello indicato nel PT...) o delle mancanze (ad es. note AIFA...) viene inviato un documento riassuntivo con richiesta di delucidazioni. Ad oggi le strutture arruolate sono 11 per un totale di 1.000 pazienti circa. La possibilità di disporre della terapia farmacologica degli ospiti ha permesso di valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci e compiere azioni di appropriatezza prescrittiva. In particolare è stata redatta un'informativa sull'uso appropriato degli inibitori di pompa protonica che ha visto una riduzione del numero di confezioni prescritte del 25% circa nel 2015. Gli interventi di appropriatezza messi in atto, alla luce delle analisi effettuate, hanno rappresentato un produttivo momento di formazione/informazione. Risulta evidente la necessità di proseguire tale percorso, ampliando l'analisi ad altre classi terapeutiche, quali ad esempio gli antibiotici, nell'ottica di migliorare l'appropriatezza prescrittiva soprattutto in pazienti fragili come quelli inseriti nelle strutture residenziali.

PROFILI DI FARMACOUTILIZZAZIONE E ADERENZA AL TRATTAMENTO CON STATINE IN ASL VC

Monciino Rossana, Galante Maddalena, Giacometti Roberta, Ucciero Andrealuna, Pisterna Alessia

Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Vercelli

Le dislipidemie costituiscono un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. La prevalenza di tali patologie nella popolazione italiana, secondo il rapporto OsMed 2014, è stata del 15,8%, con un dato maggiore al Nord (16,3%) rispetto al Sud (15,7%) e al Centro (14,8%). La patologia dislipidemica ha una prevalenza superiore nel genere femminile (16,4%) rispetto al genere maschile (15,2%). In Italia, la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti è regolamentata dalla nota AIFA 13 che classifica i pazienti in classi di rischio e descrive i vari livelli di trattamento. L'aderenza al trattamento delle patologie croniche, come la dislipidemia, è fondamentale per la riuscita del trattamento e il controllo della patologia. Obiettivi dello studio sono descrivere i profili di farmacoutilizzazione delle statine e/o loro associazioni e valutarne l'aderenza al trattamento. Sono state valutate le prescrizioni relative ad ogni singolo paziente per gli anni 2013-2014-2015. La fonte dati utilizzata è stata il database access delle Prescrizioni. La ricerca ha riguardato soggetti con età uguale o maggiore a 18 anni in trattamento con statine e/o loro associazioni (ATC C10AA, C10BA02, C10AX09). È stata valutata la distribuzione di genere e per fasce d'età. La percentuale dei pazienti aderenti al trattamento è stata calcolata attraverso due metodologie:

- il calcolo dell'MPR (*Medication Possession Ratio*), rapporto tra le unità di trattamento dispensate durante il periodo di *follow-up* e la durata del *follow-up* stesso;
- il calcolo del DMPR (*Density of Medication Possession Ratio*), il rapporto tra le unità di trattamento dispensate e l'effettivo periodo di prescrizione.

Dei pazienti trattati con statine il 52% sono donne e il 48% uomini. Riguardo le fasce d'età sono così distribuiti: 2% 18-45 anni, 30% 45-65 anni, 29% 65-75 anni, 39% >75 anni. Di questi ultimi il 50% circa sono pazienti con età superiore a 80 anni. La percentuale dei pazienti aderenti è così suddivisa:

- MPR 34% <20, 43% 20-49, 16% 50-79, 6% >80;
- DMPR 5% <20, 40% 20-49, 32% 50-79, 23% >80.

L'aderenza al trattamento con statine è un parametro migliorabile. Tanti i fattori influenzano tale dato, tra cui la presenza di comorbidità e la *compliance* del paziente. Un approccio multidisciplinare, che metta al centro l'informazione del paziente, da parte di attori, quali medico di medicina generale, medico specialista e farmacista, porterebbe ad un miglioramento di tale indicatore.

“USO COMPASSIONEVOLLE” DEI NUOVI FARMACI: RICHIESTE AL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DELL’AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA, POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI, DAL 2010 AL 2015

Montanaro Nicola (a), Melis Mauro (b), Chiabrando Giacomo (a), Proni Stefania (a),
Motola Domenico (b)

(a) *Comitato Etico, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi,
Bologna*

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

Introduzione. Il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 stabilisce che l’uso di un farmaco in fase di sperimentazione clinica è consentito solo per pazienti affetti da malattie gravi o rare quando non sia disponibile una valida alternativa terapeutica e che siano presenti studi clinici di fase III su quella specifica condizione in corso o completati o, in caso di pericolo di vita del paziente, studi di fase II già conclusi. Il presente studio ha analizzato le caratteristiche delle richieste di farmaci per uso compassionevole, con particolare riferimento allo stadio del loro *iter* autorizzativo.

Metodi. Dal database del Comitato Etico (CE) sono state estratte le richieste di usi compassionevoli nel periodo 2010-2015, individuando per ciascun farmaco e relativa indicazione la data della prima richiesta e calcolando la differenza temporale tra questa e la data del parere positivo del CHMP.

Risultati. Nel periodo 2010-2015 il CE ha ricevuto richieste per 610 pazienti: 196 nel periodo 2010-2013 (in media 50 per anno), 205 nel 2014 e 209 nel 2015. L’elevato numero di pazienti nel biennio 2014-2015 è da attribuire ai nuovi farmaci antivirali per l’epatite C, ma anche a quelli per il melanoma e per il carcinoma polmonare ad istologia non squamosa. Le richieste hanno complessivamente riguardato 56 principi attivi diversi per 65 coppie farmaco/indicazione terapeutica. Di queste ultime, 62 riguardavano prodotti in valutazione EMA, 1 a un farmaco da procedura di mutuo riconoscimento (lidocaina), 1 a una combinazione empirica di farmaci in valutazione EMA (daclatasvir+simeprevir) e 1 alla combinazione empirica di daclatasvir + peginterferone lambda-1. Circa il 33% delle richieste ha riguardato farmaci già dotati del parere positivo del CHMP. Negli anni 2014-2015, molte richieste sono state per farmaci con autorizzazione al commercio europea ma non ancora disponibili in Italia e, in diversi casi; inseriti in programmi specifici delle aziende farmaceutiche in accordo con AIFA. In un caso (sofosbuvir) la fornitura gratuita del medicinale è stata considerata da AIFA come fase intermedia della procedura negoziale del prezzo.

Conclusioni. Una quota rilevante di richieste di uso compassionevole presentate al CE nel periodo 2010-2015 ha riguardato nuovi farmaci di imminente commercializzazione. Questa tendenza potrebbe suggerire che i medici sono sempre più consapevoli dei potenziali benefici dei nuovi farmaci, prestando una crescente attenzione alle opportunità terapeutiche offerte dalle novità della ricerca clinica. Da un altro punto

di vista, questo andamento sembra anche rivelare un'attività promozionale crescente dell'industria farmaceutica, volto a familiarizzare i medici con i farmaci di prossima autorizzazione.

ERRORI TERAPEUTICI E REAZIONI AVVERSE DA ANTINEOPLASTICI: CONTRIBUTO DEL FARVICA

Morina Marco (a,b), Davanzo Franca (a), Ferruzzi Marcello (a), Tomoiaga Adriana Monica (a), Panzavolta Giscardo Fabio (a), Stella Andrea Francesco (a,b), Zuccoli Maria Laura (a,c), Falciola Chiara (a), Molino Leonardo (a), Quaranta Maria Rita (d), Pennisi Leonardo (e), Biondi Federica (f), Scaravaggi Giulia (g), Sangiovanni Anna (h), Giordano Felice (i), Settimi Laura (j)

(a) *Centro Antiveleni, Milano*

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

(c) *Dipartimento Medicina Interna, Unità Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi, Genova*

(d) *Centro Antiveleni, Firenze*

(e) *Centro Antiveleni, Foggia*

(f) *Centro Antiveleni, Napoli*

(g) *Centro Antiveleni, Pavia*

(h) *Centro Antiveleni, Bergamo*

(i) *Università di Roma Sapienza, Roma*

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

Introduzione. L'elevata tossicità dei farmaci antineoplastici e la loro parziale selettività sono causa di effetti avversi attesi e scarsamente segnalati. La rapidità nella registrazione rende indispensabile il ruolo della farmacovigilanza per la valutazione del profilo di rischio. Allo scopo di evidenziare e quantificare gli Errori Terapeutici (ET) e le Reazioni Avverse (RA) da antineoplastici è stata analizzata la casistica gestita da sei Centri Antiveleni italiani (FarViCAV, Farmaco Vigilanza dei Centri Antiveleni).

Metodi. I dati estrapolati dal FarViCAV includono: data dell'evento (gennaio 2012-dicembre 2015); ATC L01 (citostatici) o L02 (terapia endocrina); fascia d'età e genere; tipologia di ET; gravità dei sintomi; principio attivo coinvolto; formulazione farmaceutica.

Risultati. I criteri di inclusione sono stati soddisfatti da 159 casi: 150 ET e 9 RA. Gli ET per posologia (n. 80) e per scambio di farmaco (n. 60) sono stati i più frequenti. Gli ET hanno riguardato 108 donne e 41 uomini; di età superiore ai 50 anni nel 75% dei casi. La gravità degli ET ha dato il seguente esito: gravità 0: 84% (126 asintomatici); gravità 1: 7% (11 lievi); gravità 2: 4% (6 moderati); gravità 3: 4% (5 gravi), gravità 4: 0,5% (1 mortale) e 0,5% gravità non nota (1). L'analisi delle RA, che hanno riguardato 7 donne e 2 uomini, ha evidenziato 1 caso lieve (11%), 7 moderati (78%) e 1 grave (11%). Le compresse sono state coinvolte in 135 (90%) ET. I principi attivi più frequenti tra gli ET sono stati il letrozolo (n. 30; 20%), l'anastrozolo (n. 27; 18%), il tamoxifene (n. 26; 17%) e il metotrexato (n. 21; 15%). Gli 11 casi di gravità moderata e severa hanno avuto come principali agenti il metotrexato (7), la vinorelbina (1 e 1 mortale), il cisplatino (1) e la

mercaptipurina (1). Tutte le sospette RA sono risultate moderate o severe con un solo caso lieve dovuto al metotrexato e hanno coinvolto: metotrexato (5), triptorelina (2), acido arsenioso (1), ifosfamide (1) e tamoxifene (1).

Conclusioni. L'analisi evidenzia che, nei casi moderati-severi, il metotrexato è il principale agente coinvolto sia in caso di ET che di RA. In particolare esso è stato oggetto di errore per scambio di farmaco in 11 casi, in 9 dei quali è stato scambiato con metilergometrina in pazienti in gravidanza (1) e puerpere in allattamento (8). Solo in 1 caso si è riusciti a risalire al nome commerciale del farmaco. Il 41% degli ET riguardanti il metotrexato potrebbe quindi forse essere prevenuto con una più attenta gestione del farmaco.

ADR IN PAZIENTI CON EPATITE C

Nappi Antonella, Spatarella Micaela

Farmacia Ospedale D. Cotugno, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli

Le terapie per l'HCV sono soggette a monitoraggio addizionale per migliorarne il profilo rischio/beneficio. Obiettivo di tale studio è stato verificare, nel primo periodo di gestione di tali terapie, la tipologia e la gravità delle sospette reazioni avverse per approfondire, nella *real-life*, la tollerabilità di tali farmaci. Dopo aver inserito le ADR nella RNF, sono state estratte quelle dal 01 marzo 2015 al 31 maggio 2016 con l'obiettivo di analizzare e confrontare quelle inserite dal responsabile di farmacovigilanza dell'Azienda Ospedaliera con quelle regionali e nazionali. Dalla RNF sono state estratte le ADR legate ai singoli farmaci, ma in coerenza con le associazioni utilizzate nei trattamenti, sono state poi elaborate utilizzando un database e valutate secondo schemi terapeutici. Sono state estrapolate 1.347 segnalazioni, elaborate in: 1.022 nazionali, 221 regionali e 154 aziendali. Le ADR provengono maggiormente da pazienti che assumono SOF con RBV (23% nazionali, 22% regionali, 24% aziendali), OMB-PTV-r con DAS e RBV (10% nazionali, 17% regionali, 15% aziendali) e LDV con SOF (14% nazionali, 14% regionali, 12% aziendali). I pazienti con ADR sono per il 55% maschi e 45% femmine, con età media di 64 anni. Le segnalazioni derivano da: medici ospedalieri (64% nazionali, 81% regionali e 79% aziendali), specialisti (11% nazionali, 14% regionali e 21% aziendali), farmacisti (21% nazionali e 5% regionali) e da cittadini e/o pazienti (4% nazionali). La maggior parte delle ADR è risultata "non grave" (54% nazionali, 53% regionali e 47% aziendali), seguita da "altra condizione clinicamente rilevante" (25% nazionali, 26% regionali e 39% aziendali). Le ADR che hanno determinato come esito "decesso" sono state in totale il 3% (35 pazienti su 1017). Le SOC maggiormente osservate nelle ADR aziendali sono: 32% patologie del sistema emolinfopoietico, 15% patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, 10% patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e 10% patologie gastrointestinali. Nel primo anno di gestione di tali terapie il *trend* di segnalazioni è risultato in crescita, grazie anche alla collaborazione del farmacista ospedaliero con l'infettivologo. Nella nostra realtà su 1368 pazienti trattati l'11% hanno presentato ADR. Si può concludere che questi farmaci presentano un buon profilo di tollerabilità.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN OSPEDALE REGIONALE DI AOSTA. RISULTATI PRELIMINARI

Novati Roberto (a), Fornero Anna (b), Magnani Silvia (c), Lupo Barbara (d), Giacomazzi Claudio (e), Vigo Giancarlo (b), Catania Alberto (c), Montanera Piergiorgio (e), Galotto Chiara (a)

(a) *Direzione Medica di Presidio, Ospedale Regionale, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta*

(b) *Farmacia, Ospedale Regionale, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta*

(c) *Malattie Infettive, Ospedale Regionale, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta*

(d) *Medicina Interna, Ospedale Regionale, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta*

(e) *Microbiologia, Ospedale Regionale, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta*

Introduzione. L'uso appropriato degli antibiotici è necessario non solo per motivi economico-gestionali ma anche per contrastare la diffusione di batteri multi resistenti, che costituiscono come noto una delle più importanti emergenze di sanità pubblica. L'Ospedale di Aosta è attivo in progetti di antimicrobial *stewardship* dal 2011, con una serie di interventi di limitata efficacia temporale. Per tale motivo nel 2016 si è deciso di attivare programmi più incisivi di governo d'uso degli antibiotici.

Metodi.

- Antibiogramma Mascherato (AM), introdotto da febbraio 2016, nel caso di crescita di:
 - stafilococchi sensibili alla meticillina: sono nascosti glicopeptidi, linezolid, daptomicina e tigeciclina;
 - batteri G- sensibili ad ampicillina: sono nascoste le beta lattamine protette, cefalosporine, carbapenemici, colistina, tigeciclina;
 - batteri G- resistenti ad ampicillina ma sensibili alle cefalosporine: sono nascosti carbapenemici, colistina e tigeciclina. L'antibiogramma completo è sempre disponibile a richiesta clinica.
- Nuova Richiesta Motivata (RM), da maggio 2016:
 - la teicoplanina è prescrivibile solo dopo consulenza specialistica infettivologica (in area chirurgica e in area critica) o internistica (in area medica);
 - il meropenem è prescrivibile solo su modulo di RM, la farmacia consegna fino a 72 ore di terapia, cui segue consulenza specialistica (come sopra), che esita come segue:
 - terapia e farmaco appropriati, prosegue meropenem;
 - terapia appropriata, farmaco inappropriato, cambio antibiotico;
 - terapia inappropriata, si sospende antibiotico;
 - daptomicina, linezolid.
- Tigeciclina, daptomicina, inezolid, ertapenem: prescrivibili solo dall'infettivologo, RM invariata rispetto alla precedente.

Risultati. Per i sei farmaci oggetto di procedura si è osservato un calo medio di consumi del 38,6%, rispetto allo stesso periodo del 2015 (gennaio-luglio), in presenza di analoghi volumi di attività ospedaliera. Nel dettaglio, il calo dei consumi è stato del 37,6% per il meropenem, del 66,9% per ertapenem, del 41,2% per teicoplanina, dell'85% per linezolid e del 38,6% per tigeciclina; i consumi di daptomicina sono aumentati del 26,2%. Il consumo

di tutti gli antibiotici ospedalieri nel periodo considerato è calato del 16,7%. Infine, nel periodo considerato l'incidenza ospedaliera di pazienti colonizzati/infetti con enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE/CPE) è scesa dallo 0,5 allo 0,36%, e dallo 0,73 allo 0,35% nel periodo maggio-settembre.

Conclusioni. Il modello proposto è per ora efficace, a causa, crediamo, della reale partecipazione multidisciplinare al progetto, che ne garantisce fattibilità e accettazione. Il *follow-up* permetterà di valutare la tenuta dei risultati nel tempo e l'eventuale impatto sull'ecologia microbica ospedaliera, che sembra emergere dai primi dati di *follow-up*.

MONITORAGGIO PRESCRIZIONI DI SALBUTAMOLO OFF-LABEL NEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 2 ANNI NELLA PROVINCIA DI LECCO

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

(a) Servizio Assistenza Farmaceutica, Agenzia di Tutela della Salute della Brianza, Mantova

(b) Dipartimento Cure Primarie, Agenzia di Tutela della Salute della Brianza, Mantova

Introduzione. Nell'ottobre 2014 AIFA ha vietato l'utilizzo di salbutamolo gocce nei bambini di età inferiore a 2 anni, quale misura di minimizzazione del rischio di sovradosaggio per errore terapeutico e per favorirne l'appropriatezza. La prescrizione di Broncovaleas in soluzione in questa fascia si configura come utilizzo *off-label*; solo la prescrizione dei medicinali nel rispetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce efficacia e sicurezza, evitando-limitando l'esposizione a potenziali rischi per la salute, soprattutto per i pazienti "fragili" quali bambini ed anziani.

Metodi. Lo studio è stato eseguito attraverso l'analisi quali-quantitativa delle prescrizioni in regime SSN attraverso l'interrogazione delle banche dati regionali SAS-Portal e FarmaImaging. Si sono valutate le ricette *off-label* di salbutamolo gocce in una coorte costituita dalla popolazione pediatrica (<2 anni) filtrando le prescrizioni per l'età (data di prescrizione meno data di nascita inferiore a 370 giorni) per gli assistiti della Provincia di Lecco. È stata effettuata una ricerca nella RNFV per verificare eventuali segnalazioni di ADR per salbutamolo nello stesso periodo. Periodo analizzato: 1 novembre 2014-31 dicembre 2015. Dati analizzati: n° prescrizioni, n° assistiti, tipologia di prescrittore.

Risultati. Popolazione pediatrica (età 0-17 anni) area Lecco n° 57.389 di cui 5.589 età <2 anni. Il numero di ricette SSN *off-label* è stato pari a 510; pazienti coinvolti 405. Analizzando nel dettaglio il prescrittore è emerso: 71,18% (363) Pediatra Libera Scelta; 14,12% (72) Specialista Ospedaliero Pediatra; 7,84% (40) sostituto Pediatra Libera Scelta; 3,92% (20) Guardia Medica; 1,96% (10) GM Pediatrica e 0,98% (5) Medico di Medicina Generale. Distribuzione ricette per età: <1 anno n° 120; >1 anno n° 390. Il 4,3% dei bambini <1 anno e il 14,1% di quelli >1 anno hanno ricevuto almeno una prescrizione inappropriata; il 9,14% dei bambini <2 anni hanno ricevuto almeno una prescrizione *off-label* di salbutamolo. Non sono state riportate ADR.

Conclusioni. Dai risultati emerge che circa il 10% della coorte ha ricevuto prescrizione inappropriata dal 71% dei PLS o dagli altri prescrittori ma non sono stati segnalati eventi avversi (probabile *under-reporting*). Pertanto è necessario condividere tali dati con specialisti, PLS e MMG avviando, in collaborazione con i Dipartimenti ATS interessati, anche per il tramite di un monitor dedicato, un percorso informativo e formativo multidisciplinare al fine di sensibilizzare i prescrittori all'appropriatezza delle terapie e alle indicazioni presenti in scheda tecnica, che derivano da studi clinici di valutazione del rapporto beneficio-rischio (efficacia-sicurezza), nella specifica fascia di età. Parallelamente

è necessario incentivare la segnalazione di eventuali reazioni avverse anche per uso *off-label*. Infine, tale analisi potrebbe essere ampliata sul territorio della nuova ATS Brianza, con gli stessi scopi.

GLI EFFETTI DELLO SWITCH O DELLO ZAPPING TRA GENERICO E ORIGINATOR NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ATORVASTATINA O METFORMINA

Parente Marco (a), Pignata Irene (a), Gnavi Roberto (b), Brusa Paola (a)

(a) Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi, Torino

(b) Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte, Torino

Introduzione. Nonostante la normativa vigente assicuri la completa interscambiabilità tra *originator* e generici e garantisca la sicurezza di questi ultimi, la pratica clinica ha osservato come, in alcuni casi, fare *switch* (passare da un medicinale *originator* ad uno generico o da un generico ad un generico) o *zapping* (ovvero cambiare più volte marca di medicinale) abbia portato a conseguenze indesiderate, in particolare ad un aumento del numero delle reazioni avverse al farmaco (ADR) e ad una diminuzione dell'aderenza alla terapia. L'obiettivo di questo studio è verificare l'effettiva presenza di ADR in seguito a *switch* o *zapping* in pazienti in trattamento con atorvastatina o con metformina in quanto in letteratura esistono evidenze che comprovano l'aumento di ADR per lo *switch* con medicinali con stretto *range* terapeutico, ma esistono pochi studi per medicinali con *range* più ampio.

Metodi. Lo studio è stato costruito come un caso-controllo trasversale su 182 pazienti intervistati in 4 farmacie di Torino e provincia, con diverse caratteristiche in termini di popolazione e fatturato. Sono stati inclusi pazienti in terapia da almeno un anno con metformina o atorvastatina. I casi sono rappresentati dai pazienti che hanno eseguito *switch* o *zapping*, mentre i controlli dai pazienti che non hanno mai effettuato *switch* o *zapping*; sono state valutate l'associazione con la presenza di ADR e con l'aderenza alla terapia secondo la classificazione di Morisky. È stata anche considerata la presenza di alcuni confondenti quali età, sesso e grado di istruzione.

Risultati. All'analisi univariata risulta che circa il 30% dei pazienti compie *switch* o *zapping*; la prevalenza è più elevata nei maschi (OR=1,28), nei soggetti poco consapevoli della terapia (OR=1,38) e poco fiduciosi nell'efficacia della terapia stessa (OR=1,22). Si evince anche, in maniera meno significativa, che i pazienti meno aderenti alla terapia riscontrano più frequentemente reazioni avverse al medicinale (OR=1,06). I risultati dell'analisi univariata hanno anche evidenziato una maggiore probabilità di ADR tra coloro che hanno effettuato *switch* o *zapping* rispetto a coloro che non l'hanno effettuato (OR=2,53). L'analisi multivariata ha confermato un'associazione positiva tra ADR e *switch/zapping* ma statisticamente non significativa ($p=0,058$).

Conclusioni. Sebbene la sicurezza nell'uso dei generici sia indubbia come anche i risparmi generati, i risultati preliminari di questo lavoro suggeriscono come il continuo e reiterato passaggio tra *originator* e generico (o tra differenti marche di generico) potrebbe creare, oltre che diminuzione di efficacia della terapia dovuta ad una minor *compliance*, anche un potenziale aumento di ADR.

USO E ABUSO DELLE BENZODIAZEPINE

Pellegrino Ferdinando
Centro Studi Psicosoma, Salerno

Introduzione. È noto che le Benzodiazepine (BDZ) sono farmaci prescritti in ogni ambito della medicina, e anche assunte per automedicazione, poiché considerate innocue e prive di qualsiasi effetto collaterale. Nella realtà si assiste ad un uso non appropriato di questi farmaci, fino a condizioni di abuso cronico o vera dipendenza. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), già nel 2011 ha attivato un adeguamento degli stampati di specialità medicinali contenenti principi attivi rientranti nella categoria delle "benzodiazepine e degli agenti benzodiazepino-simili". Durante questa procedura di armonizzazione degli stampati (riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo) sono state riviste tutte le indicazioni terapeutiche della classe delle BDZ, definendo in maniera univoca per ciascun principio attivo della classe le indicazioni terapeutiche. In particolare, nell'ambito dei disturbi per i quali la singola molecola trova indicazione nella scheda tecnica, viene chiaramente specificato che le BDZ sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio; ne consegue che ogni prescrizione necessita di una valutazione clinica che deve considerare due livelli di cui il primo mirato ad identificare la centralità e la struttura del disturbo (nucleo psicopatologico) e il secondo centrato a valutare la significatività clinica dei sintomi per poter stabilire la soglia per la diagnosi. Scopo del presente lavoro è quello di una rivisitazione della pratica clinica mirata alla valutazione dell'uso delle BDZ e alla gestione dei pazienti con dipendenza da BDZ.

Materiali. Sono state analizzate le prescrizioni relative agli ultimi tre anni di 50 pazienti affetti da disturbi dello spettro ansioso-depressivo e di quattro pazienti con dipendenza da BDZ. Si tratta di soggetti di età media di 30 anni, già in terapia con BDZ da oltre 5 anni.

Risultati. Dei 50 pazienti in trattamento cronico, con una o due BDZ, sottoposti a specifico training psicologico, 40, hanno sospeso l'assunzione delle BDZ, con un *follow-up* ad un anno, mentre 10, dopo un breve periodo di sospensione hanno ripreso l'assunzione delle BDZ, in monoterapia. Riguardo ai 4 pazienti con dipendenza da BDZ solo uno - con assunzione di 90 compresse al giorno di zolpidem e 13 di Tavor da 2,5 mg - dopo un trattamento psicologico di un anno, ha dato esiti positivi, con la completa sospensione delle BDZ.

Conclusione. La dipendenza da BDZ è un problema reale, sottostimato, ancorché espone il soggetto a gravi rischi per la salute, È importante riflettere su tale problematica e far rientrare la prescrizione nell'ambito dei criteri di appropriatezza.

SORVEGLIANZA E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE DEL TRATTO URINARIO CORRELATE A CATETERE VESCICALE

Ritacca Rossana (a), Garofalo Alessandra (b), Urso Filippo (a), Carnevale Paola (a), Fortuna Caterina (c), De Rosa Francesco (c)

(a) *Farmacia, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

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

(c) *Unità Operativa Complessa Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

Introduzione. Le infezioni delle vie urinarie associate a cateterismo vescicale (CAUTI) presentano un *trend* in continuo aumento. Il 5-8% dei pazienti ricoverati presenta un'infezione correlata all'assistenza. Il 40% è rappresentato da Infezioni delle Vie Urinarie (IVU). Le IVU nella maggior parte dei casi si associano a Cateterismo Vescicale (CV). L'assenza di adeguati programmi di controllo aumenta il rischio per pazienti e operatori sanitari, pertanto in collaborazione con l'Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC), è stata eseguita una procedura di sorveglianza e prevenzione sulla base di un Protocollo Aziendale elaborato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO).

Metodi. Nel primo quadrimestre 2016, presso l'UTIC, sono stati monitorati i pazienti con CV (13,3% dei pazienti ricoverati). Su piattaforma informatica sono stati registrati età, sesso dei pazienti, motivo della cateterizzazione, tipo di catetere, data di inserzione e rimozione. È stato creato un campo per la rilevazione di eventuali complicanze dovute al CV e delle azioni correttive intraprese. Sono stati rilevati gli esami diagnostici comprensivi di antibiogramma, le terapie farmacologiche iniziali e aggiuntive, l'utilizzo di altri dispositivi medici. Per le terapie antibiotiche è stata, inoltre, verificata l'appropriatezza prescrittiva sulla base di Linee Guida Aziendali.

Risultati. L'analisi dei dati ha evidenziato che il periodo di permanenza del CV è stato in media di tre giorni, ed il mese che ha riscontrato la percentuale maggiore di pazienti cateterizzati è stato aprile (40,0%). Nel 71,4% è stato applicato il CV al momento del ricovero, nel 28,6% il CV era già presente in quanto i pazienti provenivano da altre strutture sanitarie. I dati analizzati sono stati disaggregati per sesso (M:47,6%; F:52,4%) e per età (69,1% tra 70-90 anni). Nel periodo considerato non si sono registrate complicanze e/o infezioni CV-correlate, mentre, nel 16,7% dei pazienti sono subentrate infezioni del tratto respiratorio, micosi e setticemia (un caso). Le terapie farmacologiche adottate su base empirica per le altre infezioni sono state analizzate e disaggregate per ATC rilevando l'utilizzo di chinolonici (29,4%), cefalosporine (23,5%), penicilline (11,8%). Sulla base delle Linee Guida Aziendali, si è evidenziata appropriatezza prescrittiva dei trattamenti farmacologici effettuati.

Conclusione. L'indagine è stata una concreta testimonianza di come un monitoraggio continuo e scrupoloso e la collaborazione attiva tra farmacisti e reparti ospedalieri, garantisca miglioramenti nella gestione del rischio clinico e nella qualità

dell'assistenza farmaceutica. L'applicazione di protocolli e Linee Guida si è dimostrata strumento validissimo al fine di garantire ai pazienti un percorso assistenziale sicuro ed efficace, con assenza di infezioni CV-correlate.

PATTERN DI UTILIZZO DEI FARMACI INCRETINICI NELLA PRATICA CLINICA

Roberto Giuseppe (a), Barone-Adesi Francesco (b), Giorgianni Francesco (c), Pizzimenti Valeria (c), Bartolini Claudia (a), Maggini Marina (d), Da Cas Roberto (d), Spila Alegiani Stefania (d), Ferrajolo Carmen (e), Lapi Francesco (f), Francesconi Paolo (a), Trifirò Gianluca (c), Poluzzi Elisabetta (g), Baccetti Fabio (h), Gini Rosa (a)

- (a) *Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Osservatorio di Epidemiologia, Firenze*
- (b) *Dipartimento Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara*
- (c) *Dipartimento Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina*
- (d) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (e) *Dipartimento Medicina Sperimentale, II Università degli Studi, Napoli; Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Campania, Napoli; Dipartimento di Informatica Medica, Erasmus Medical Center University, Rotterdam, Paesi Bassi*
- (f) *Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze*
- (g) *Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia, Università degli Studi, Bologna*
- (h) *Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia, ASL 1 di Massa e Carrara, Massa*

Le incretine, ovvero gli analoghi del Glucagon-Like Peptide 1 (aGLP1) e gli inibitori del Dipeptidil-Petidasi 4 (iDPP4), sono farmaci ipoglicemizzanti raccomandati come seconda/terza linea di trattamento del diabete tipo 2. L'obiettivo di questo studio è descrivere le modalità d'utilizzo delle incretine nella pratica clinica. Sono stati utilizzati i flussi amministrativi di Toscana, Umbria e ASL di Caserta. Per ciascun anno tra il 2008 e il 2014 sono stati selezionati tutti gli assistibili maggiorenni con almeno 365 giorni di *look-back* (per l'Umbria la disponibilità dei dati era limitata al periodo 2012-2014). Gli utilizzatori di incretine sono stati individuati attraverso gli archivi dell'assistenza farmaceutica territoriale e dell'erogazione diretta, contenenti le prescrizioni di farmaci dispensati a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Per ciascun anno del periodo di osservazione, i Nuovi Utilizzatori (NU) sono stati definiti come coloro senza prescrizioni di incretine negli anni precedenti ed è stata stimata l'incidenza d'uso di aGLP1 e iDPP4 nella popolazione generale. Per tutti i NU sono state recuperate le prescrizioni di altri antidiabetici erogate nell'anno precedente e successivo la prima prescrizione d'insulina. La popolazione in studio per anno di osservazione è stata in media di circa 3,2 milioni d'individui in Toscana e 750.000 in Umbria e a Caserta. Nel 2008, in Toscana e a Caserta l'incidenza d'uso è stata pari a 0,2% sia per gli aGLP1 sia per i iDPP4. Dal 2012 in poi i NU di iDPP4 hanno rappresentato il 90% circa dei nuovi trattati, con un picco d'incidenza nel 2013 in Toscana (2%), e nel 2012 a Caserta (3,8%) e in Umbria (2,4%). Considerando la coorte complessiva, la percentuale di pazienti con più di 65 anni sul totale dei NU di iDPP4 è cresciuta dal 30,9% nel 2008 al 62,6% nel 2014. Nello stesso periodo, la percentuale di NU senza alcun trattamento antidiabetico nell'anno precedente la prima

prescrizione di una incretina è cresciuta nel tempo (aGLP1: 2008=3,7% - 2014=16,9%; iDPP4: 2008=4,6% - 2014=9,6%); di questi pazienti, circa la metà non ha ricevuto nessun altro farmaco antidiabetico dopo l'unica dispensazione d' incretina. La proporzione di coloro già in politerapia ipoglicemizzante, nell'anno precedente la prima prescrizione d' incretine, si è ridotta dal 58,9% al 26,8% per aGLP1 e dal 55,5% al 38,2% per iDPP4. Gli iDPP4 sono divenuti nel tempo la terapia incretinica di prima scelta. Sia iDPP4 che aGLP1 sono stati sempre meno frequentemente iniziati in pazienti già in politerapia ipoglicemizzante mentre il loro utilizzo come prima linea di trattamento, potenzialmente inappropriato, è aumentato nel tempo.

USO ONCOEMATOLOGICO DI RITUXIMAB NELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Roberto Giuseppe (a), Moscatelli Valentino (b), Bartolini Claudia (a), Barchielli Alessandro (c), Paoletti Davide (d), Giorgi Silvano (d), Donnini Sandra (b), Ziche Marina (b), Gini Rosa (a)

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

(b) *Università degli Studi, Siena*

(c) *Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze*

(d) *Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Il Rituximab è utilizzato nel trattamento di neoplasie ematologiche, malattie autoimmuni e trapianti d'organo. A causa dell'azione immunosoppressiva, l'occorrenza di infezioni gravi rappresenta una dei maggiori problemi di sicurezza associate a questo farmaco. Il rituximab è somministrato in ambiente ospedaliero dove l'uso del farmaco non è comunemente tracciato a livello di paziente e/o d'indicazione d'uso. L'obiettivo di questo studio è stato quello di esplorare la fattibilità dell'uso congiunto dei Flussi Amministrativi Toscani (FAT) e della Farmacia Ospedaliera di Siena (FOS) per descrivere l'utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche e l'occorrenza di infezioni gravi nei pazienti trattati. Sono stati individuati nella FOS tutti i pazienti maggiorenni con ≥ 1 somministrazione di rituximab ricevuta tra l'1/1/2009 e il 30/05/2016 nelle unità di oncologia/ematologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. L'autorità regionale competente ha attribuito a ciascun paziente l'identificativo regionale pseudoanonimizzato necessario per il *record linkage* con FAT. Per ciascun paziente, la data di entrata nello studio corrispondeva alla prima somministrazione di rituximab registrata in FOS. Sono stati identificati i nuovi utilizzatori di rituximab. Durante il primo anno di trattamento sono state descritte: 1) le modalità d'utilizzo di rituximab nei pazienti con ≥ 1 anno di *follow-up* e 2) le diagnosi ospedaliere di malattie infettive registrate nell'intera coorte di nuovi utilizzatori. Sono stati identificati 619 utilizzatori di rituximab in FOS. Il 90% (n=557) poteva essere agganciato a FAT. I nuovi utilizzatori erano 551, di questi 135 avevano meno di 1 anno di *follow-up* causa morte (39%), fine periodo di studio (49%), ricovero in altro ospedale (5%) o altro. I 416 nuovi utilizzatori rimanenti ricevevano rituximab per linfoma non-Hodgkin (LNH, n=337), leucemia linfatica cronica (LLC, n=59), altro (XX, n=20). Il rapporto uomini/donne era 1,2 e il 58% dei trattati aveva ≥ 65 . Oltre il 90% dei pazienti riceveva rituximab come prima linea di trattamento. Il 56% dei trattati riceveva tra 5 e 8 somministrazioni nel primo anno. La più ampia differenza tra la dose media alla prima somministrazione e le successive è stata osservata per LLC (700 vs 860 mg). Tra i 551 nuovi utilizzatori, 92 (17%) avevano ≥ 1 una diagnosi ospedaliera di malattia infettiva. L'evento più frequentemente era sepsis (n=23). I risultati ottenuti appaiono in linea con le raccomandazioni sull'uso del rituximab. L'evidenze sugli eventi infettivi informeranno i clinici coinvolti nella gestione di questi pazienti. L'uso combinato di FOS e FAT si è dimostrato uno strumento estremamente promettente per il monitoraggio dell'uso di farmaci utilizzati in ambiente ospedaliero per diverse indicazioni.

USI DI FANS NEGLI ANZIANI IN PREVENZIONE CEREBRO/CARDIOVASCOLARE SECONDARIA

Roberto Giuseppe (a), Bartolini Claudia (a), Rea Federico (b), Ghirardi Arianna (b), Onder Graziano (c), Vitale Cristiana (d), Trifirò Gianluca (e), Kirchmayer Ursula (f), Chinellato Alessandro (g), Lucenteforte Ersilia (h), Corrao Giovanni (b), Mugelli Alessandro (h), Lapi Francesco (a), Gini Rosa (a), Gruppo I-GrADE*

(a) *Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze*

(b) *Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano*

(c) *Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

(d) *Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico San Raffaele Pisana, Roma*

(e) *Università degli Studi, Messina*

(f) *Dipartimento di Epidemiologia, ASL RMI, Roma*

(g) *ULSS 9, Treviso*

(h) *Università degli Studi, Firenze*

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono utilizzati per il trattamento di numerose condizioni cliniche. A causa del potenziale effetto trombotico ed ipertensivo, il loro utilizzo viene sconsigliato nei soggetti ad elevato rischio cerebro e/o cardiovascolare. L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere l'uso dei FANS in un ampio campione di pazienti anziani in prevenzione cerebro/cardiovascolare secondaria. Sono stati utilizzati i flussi amministrativi di Caserta, Lazio, Lombardia, Toscana e Treviso. Sono stati analizzati i flussi delle schede di dimissione ospedaliera, dell'assistenza farmaceutica territoriale e dell'erogazione diretta. Sono stati selezionati tutti i soggetti con una diagnosi di ictus, Aritmia Cardiaca (AC), Cardiomiopatia Ischemica (CMI) o Insufficienza Cardiaca (IC) registrata tra gennaio 2008 e dicembre 2011 (data d'ingresso) che avevano ≥ 65 anni d'età e 2 anni di *look-back* alla data di diagnosi. Sono state descritte le comorbidità registrate nel periodo di *look-back* disponibile e l'utilizzo dei farmaci (>1 dispensazione) nell'anno precedente l'entrata nella coorte. Durante il primo anno di *follow-up* dall'entrata nella coorte sono state calcolate la prevalenza e l'intensità d'uso di FANS, quest'ultima definita sia come *Defined Daily Doses* (DDD)/100 persone die sia come *Medication Possession Ratio* (PDC= DDD/giorni di *follow-up*). La popolazione di studio totale corrispondeva a 511.987 pazienti. I soggetti con diagnosi di ictus all'entrata rappresentavano la porzione maggiore della popolazione (33%) e quelli con AC quella minore (23%). Le donne erano in percentuale minore rispetto agli uomini solo fra i soggetti con diagnosi di CMI (40%). L'utilizzo di aspirina a basse dosi al baseline era maggiore nei soggetti con CMI (51%) e minore in quelli con AC (33%). I pazienti con ipertensione arteriosa variavano dall'85% in IC al 74% fra coloro con ictus. La prevalenza d'uso di qualsiasi FANS era di circa il 30%. La prevalenza d'uso più elevata si è osservata per nimesulide (10,4%) e diclofenac (8,5%). Nella coorte complessiva l'intensità d'uso era di poco inferiore a 1,5 DDD/100 persone die (nimesulide 3,2 e diclofenac 2,2 DDD/100 persone die) e il 99,4% dei pazienti aveva un MPR $<25\%$. Un anziano su tre riceveva almeno una prescrizione di FANS nell'anno successivo alla diagnosi di malattia cerebro o cardiovascolare. Nimesulide e diclofenac erano le molecole più usate. L'elevata prevalenza

d'uso di FANS potrebbe indicare un uso non sempre appropriato. Tuttavia, i valori d'intensità d'utilizzo relativamente bassi suggeriscono una prescrizione di questi farmaci tendenzialmente al bisogno e per periodi non particolarmente prolungati.

** I-GrADE - Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (progetto finanziato da AIFA-FARM9LBBBL): Nera Agabiti, Claudia Bartolini, Roberto Bernabei, Alessandra Bettiol, Stefano Bonassi, Achille Patrizio Caputi, Silvia Cascini, Alessandro Chinellato, Francesco Cipriani, Giovanni Corrao, Marina Davoli, Massimo Fini, Rosa Gini, Francesco Giorgianni, Ursula Kirchmayer, Francesco Lapi, Niccolò Lombardi, Ersilia Lucenteforte, Alessandro Mugelli, Graziano Onder, Federico Rea, Giuseppe Roberto, Chiara Sorge, Michele Tari, Gianluca Trifirò, Alfredo Vannacci, Davide Liborio Vetrano, Cristiana Vitale*

VALUTAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE FARMACO-INDOTTA IN OSPEDALE. UN'ESPERIENZA NEGLI OSPEDALI DELLA REGIONE UMBRIA

Rocchi Rosalba Elisabetta (a), Rossi Mariangela (a), Benedetti Alessandro (b), Carini Michela (b), Notari Flavio (b), Arcuri Gennaro (b), Bravi Stefano (b), Nicasi Aurelia (b), Fusco-Moffa Iginio (b), Mascotto Luana (b), Morico Sabrina (b), Ariete Vincenzo (b), Passamonti Basilio (b), Ambrogi Nicoletta (c), Bizzoca Giorgia (c), Berrettini Mauro (c), De Cristofaro Raffaele (c), Merigiola Carla (c), Cristofori Cristiana (c), Palini Roberta (c), Barbabietola Giuliana (c), Costantini Monya (d), Mancini Camilla (d), Marini Chiara (d), Napoleoni Piero (d), Proietti Maria Grazia (d), Mendicino Francesca (e), Castellani Alessio (e), Ferri Carla (e), Murrone Alessandro (e), Bucaneve Giampaolo (a,e)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Umbria, Perugia*

(b) *Azienda Unità Sanitaria Locale Umbria 1, Perugia*

(c) *Azienda Unità Sanitaria Locale Umbria 2, Terni*

(d) *Azienda Ospedaliera di Terni, Terni*

(e) *Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia*

Introduzione. L'Insufficienza Renale (IR) farmaco indotta è di frequente riscontro in ambiente ospedaliero. Sistemi di monitoraggio attivo, permettono di individuare precocemente eventuali effetti indesiderati da farmaci (ADR), contribuendo a precisarne la rilevanza epidemiologica, migliorando i livelli di segnalazione e di attiva prevenzione.

Metodi. Lo studio ha valutato la frequenza e le cause di IR (creatininemia > 2,5 mg/dl) farmaco-indotta, in pazienti ricoverati presso i reparti di Medicina Interna e Cardiologia dei principali nosocomi della Regione Umbria. Il Laboratorio di analisi di ciascun nosocomio, 3 volte a settimana, forniva ad un Gruppo di Valutazione (farmacista e medico) costituito *ad hoc*, i valori di creatininemia maggiori/uguali a 2,5 mg/dl dei pazienti ricoverati. Il Gruppo di Valutazione verificava se farmaci somministrati nel corso o prima del ricovero potessero essere responsabili dell'alterazione della funzionalità renale. In caso positivo venivano raccolti i dati informativi principali e, se non già effettuato, veniva segnalato il caso attraverso l'apposita scheda AIFA.

Risultati. Tra ottobre 2012 e giugno 2014 sono stati individuati 786 casi di IR pari al 5% del totale (15.830) dei ricoverati per tutte le cause. Tra i pazienti selezionati si riscontrava una prevalenza di maschi (M/F, 487/299), l'età media era di 80 anni (*range* 42-100). In 42/786 casi (5,38%) un farmaco era responsabile dell'alterazione della funzione renale ed era: un antibiotico nel 33% (14/42) dei casi, un diuretico nel 24% (10/42), un antiinfiammatorio non steroideo nel 17% (7/42), un ACE-inibitore nel 9% (4/42). In tutti i casi segnalati, la ADR veniva classificata come grave e conduceva in 33/42 (78%) alla sospensione della terapia; in 15/42 (36%) ad intraprendere una terapia specifica che in 10 casi (24%) comprendeva l'inizio di un trattamento dialitico. In 28/42 (66%) casi si assisteva ad una risoluzione completa o ad un miglioramento del quadro, in 7/42 (17%) al decesso del paziente; in 2/42 (5%) ad una risoluzione con postumi. La mortalità nei casi in cui la IR

era di natura iatrogena (7/42, 16%) risultava più elevata rispetto a quella riscontrata nei casi in cui era determinata da altre cause (49/744, 6%) e tale differenza risultava statisticamente significativa ($p=0,03$; OR 2,8, CI 95% 1,08-7,10).

Conclusioni. Il monitoraggio attivo della creatininemia è capace di facilitare il riconoscimento di episodi di IR da causa iatrogena permettendone un più rapido intervento preventivo e/terapeutico. Nella casistica studiata, per quanto limitata nel campione, la mortalità è risultata più elevata in corso di IR da causa iatrogena (16%) rispetto a quella determinata da altre cause (6%).

MODALITÀ DI DISTRIBUZIONE DEI FARMACI E RICADUTE SULLA FARMACOVIGILANZA

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

Struttura Complessa Farmacia Territoriale, ASL TO4, Chivasso, Torino

Introduzione. La Regione Piemonte, per ottimizzare le risorse, ha definito specifiche modalità di prescrizione e dispensazione dei medicinali PHT oggetto di DPC; in particolare ha disposto che il prescrittore indichi in ricetta il solo principio attivo e il farmacista dispensi il rispettivo medicinale aggiudicatario di gara regionale. Non è prevista la possibilità di richiedere l'erogazione di farmaci diversi da quelli aggiudicati fatta eccezione per una lista specifica, per cui è possibile, previa compilazione di una esaustiva relazione clinica da parte del medico che ne indichi le ragioni. Scopo del lavoro è valutare nella nostra ASL la quantità di richieste di farmaci diversi da quelli aggiudicati e i motivi che rendono necessaria tale richiesta.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni dei farmaci dispensati attraverso il canale DPC per i pazienti dell'ASLTO4 nei mesi compresi tra novembre 2015 e aprile 2016. Attraverso quest'analisi sono stati individuati i pazienti che nel periodo considerato hanno ritirato almeno un medicinale diverso da quello aggiudicato in gara. Questi dati sono stati confrontati con le relazioni cliniche pervenute al servizio farmaceutico. È stata analizzata anche la rete Nazionale di Farmacovigilanza quando la relazione clinica descriveva una ADR, per verificarne la avvenuta segnalazione.

Risultati. Su 89.954 prescrizioni di farmaci in DPC, 31.354 (pari a 9.472 pazienti) sono relative alla lista e tra questi, 1.858 pazienti (circa il 20% di quelli in trattamento con farmaci della lista) hanno ritirato un farmaco diverso da quello aggiudicato. Sono pervenute 166 relazioni cliniche, che riportavano come motivazione alla non sostituibilità: necessità di continuità terapeutica (64), motivi riconducibili ad ADR (62, di cui 21 inefficacia terapeutica), mancata *compliance* da parte del paziente (20), motivi legati al fatto che l'epoietina dispensata non era autorizzata alla somministrazione sotto cutanea (17). Per quanto riguarda le ADR descritte, solo 14 su 62 sono state anche segnalate attraverso l'apposita scheda, 10 di queste dopo consultazione del servizio farmaceutico territoriale.

Conclusioni. Il numero di relazioni cliniche pervenute risulta inferiore rispetto al numero di richieste di farmaci diversi da quelli aggiudicati. Tra le relazioni, molte descrivono la titubanza del medico nell'intervenire in quello che viene ritenuto un equilibrio precario nei pazienti più complessi e la diffidenza nell'utilizzo di generici/biosimilari sia tra i medici che nei pazienti. Inoltre si evidenziano numerose ADR non segnalate. Sulla base di questi risultati ci si propone di attuare azioni di formazione volte a migliorare la conoscenza sull'efficacia di biosimilari/generici e sulla farmacovigilanza.

FARMACOVIGILANZA NEI REPARTI OSPEDALIERI

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

Struttura Complessa Farmacia Territoriale, ASL TO4, Chivasso, Torino

Introduzione. Dall'analisi delle lettere di dimissione di alcuni reparti della nostra ASL sono state evidenziate condizioni correlabili a sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci, talvolta anche gravi e causa di ospedalizzazione. L'esame della rete nazionale di farmacovigilanza non ha però trovato riscontro di tali reazioni; è noto come il problema della sottosegnalazione sia ancora molto diffuso.

Metodi. Attraverso un programma aziendale di Farmacovigilanza (FV) attiva, sviluppato come attività di formazione sul campo (gruppo di lavoro) è stato costituito un gruppo di farmacisti e medici, con l'intento di monitorare alcuni dei casi di sospette ADR in un reparto di medicina. Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti dimessi dai medici partecipanti e sono state analizzate le lettere di dimissioni nell'arco di tre mesi (aprile-giugno 2016). Si sono svolti degli incontri periodici per discutere i risultati ottenuti. Strumenti operativi: scheda raccolta dati preparata *ad hoc*, contenente informazioni epidemiologiche, su cui veniva registrata la comparsa o meno di problemi correlati a farmaci; scheda AIFA di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Risultati. hanno aderito al programma 3 su 12 medici del reparto di medicina. Questi hanno dimesso nel periodo oggetto dello studio 149 pazienti (età media 78 anni). La revisione delle lettere di dimissione da parte dei farmacisti ha individuato 8 sospette ADR gravi (circa il 5 % dei pazienti) di cui 6 si sono manifestate durante il ricovero e 2 ne sono stata causa. 5 su 8 ADR sono state segnalate dai medici che hanno aderito al progetto. Pur avendo condotto l'analisi su un numero ridotto di pazienti si è confermato il valore di incidenza di ADR nei pazienti ricoverati che viene riportato in letteratura. I risultati ottenuti sono stati: consultazione del materiale informativo da parte dei medici, discussione di gruppo su presunte ADR rilevate, condivisione delle informazioni agli altri colleghi di reparto.

Conclusioni. Nel presentare il programma ai medici del reparto di medicina si è pensato di stimolare l'attenzione partendo dai dati reali delle lettere di dimissione per discuterli all'interno del reparto. Le maggiori criticità riscontrate e i motivi di sottosegnalazione risultano essere la mancanza di tempo e la convinzione che la segnalazione di alcune ADR non apporti conoscenze aggiuntive sul profilo di sicurezza dei farmaci. La figura del farmacista può contribuire ad aumentare la consapevolezza della segnalazione e aiutare il medico nell'individuazione di casi di sospetta ADR, ottimizzando le risorse a disposizione.

ESPOSIZIONE IN GRAVIDANZA A FARMACI INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA: ESPERIENZA DEL CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

Sangiovanni Anna, Gallo Mariapina, Eleftheriou Georgios, Faraoni Lorella, Giampreti Andrea, Bedussi Francesca, Carrara Milena, Lorenzi Federica, Bacis Giuseppe
USSD Tossicologia-Centro Antiveleni, Teratology Information Service, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. I disturbi depressivi durante il periodo gestazionale presentano una prevalenza tra il 10 e il 23%. La terapia dei disturbi dell'umore in gravidanza è fondamentale in quanto tali disturbi, se non trattati, possono associarsi a complicanze materne e fetali. Nonostante sia riconosciuta l'importanza della terapia in gravidanza, i dati di letteratura evidenziano come solo il 35% delle pazienti con sintomatologia depressiva durante il periodo gestazionale sia posta in terapia con psicofarmaci.

Metodi. Allo scopo di valutare il rischio teratogeno dei farmaci SSRI, i *follow-up* delle consulenze pervenute al Centro Antiveleni di Bergamo (CAV) nel I semestre 2015 relative all'utilizzo degli SSRI in gravidanza sono state confrontate con un gruppo di controllo (180 donne con assunzione di farmaci considerati a rischio teratogeno nullo: paracetamolo, penicilline e cefalosporine). La cartella clinica prevede la raccolta dei seguenti dati: dati della paziente, epoca gestazionale, abitudine al fumo e consumo di alcolici, assunzione di acido folico, farmaco/i prescritto/i, posologia, durata della terapia, motivo della prescrizione, età gestazionale alla nascita, presenza e tipologia di eventuali malformazioni.

Risultati. Nell'anno 2015 sono pervenute al CAV 33.150 richieste di consulenza sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento (28% gravidanza; 72% allattamento). Per quanto riguarda la gravidanza al primo posto si collocano i farmaci attivi sul SNC (26,9%), rappresentati per il 9,1% da antidepressivi. Nel periodo in esame le richieste di consulenza relativa all'assunzione di SSRI in gravidanza sono state 362; il 27,1% (N=98) era rappresentato da informazioni richieste prima di programmare una gravidanza, mentre nel 72,9% (N=264) delle consulenze la gravidanza era già in atto. Sono stati analizzati gli esiti delle gravidanze di 131 pazienti esposte ad SSRI, in monoterapia o in associazione con altri farmaci psicotropi. In particolare, il 42,8% era in terapia con un solo SSRI, il 36,6% con SSRI e benzodiazepine, 19,8% con SSRI ed altri farmaci psicotropi. Sono stati riportati 4 casi (3,1%) di malformazioni nel gruppo in trattamento e 5 casi (2,8%) nel gruppo di controllo. Dall'analisi dei risultati non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in esame (OR=1,10; IC95%=0,29-4,18).

Conclusioni. I risultati della nostra analisi non riportano un aumento significativo del rischio di malformazioni maggiori nei bambini nati da donne trattate con SSRI durante la gravidanza; tale rischio risulta sovrapponibile a quello della popolazione generale non esposta (2-4%). Il trattamento dei disturbi dell'umore in gravidanza impone una corretta valutazione dei rischi/benefici associati alla terapia farmacologica, prediligendo farmaci con documentato minor rischio teratogeno e uno scrupoloso e approfondito monitoraggio dell'evoluzione morfologica del feto.

ANALISI DI EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITI

Santoro Michela (a), Semeraro Angelo (b), Mingolla Giuseppina (c), Cannarile Grazia (d), Castellana Maria (c)

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

(b) *UO Reumatologia, Presidi Ospedalieri Valle d'Itria, Martina Franca e Taranto*

(c) *Struttura Semplice Dipartimentale Farmacia, Presidio Ospedaliero Valle d'Itra, Martina Franca, Taranto*

(d) *Area Farmaceutica, Taranto*

Introduzione. Le Spondiloartriti sono malattie reumatiche croniche autoimmuni con caratteristiche cliniche ed etio-patogenetiche simili, caratterizzate da infiammazione dello scheletro assiale (colonna vertebrale, gabbia toracica e bacino). Il trattamento farmacologico di fondo si basa su due strategie terapeutiche: una con farmaci convenzionali (cDMARDs), in monoterapia o in associazione tra loro, l'altra basata sull'uso dei nuovi "farmaci biologici", in monoterapia o in associazione con cDMARDs. I farmaci biotecnologici agiscono direttamente sulla modulazione biologica e possono essere usati in caso di fallimento o controindicazioni all'uso della prima strategia terapeutica, avendo l'indubbio vantaggio di riuscire a rallentare e/o bloccare la progressione del danno anatomico articolare. Non essendoci al momento linee-guida che consentano di scegliere il farmaco più adatto al paziente, il reumatologo deve basarsi sulla propria esperienza clinica e su pochi e non standardizzati criteri. Lo scopo di questo studio osservazionale preliminare è valutare le cause della sospensione e la persistenza in terapia dei pazienti per ogni farmaco biotecnologico.

Metodi. Sono stati valutati 336 pazienti affetti da Spondiloartriti, trattati con farmaci "biologici" (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, ustekimumab), afferenti ad un centro HUB della Rete Reumatologica Pugliese (Taranto/Martina Franca) dal 1/1/2001 al 31/5/2016. Per ogni paziente sono stati valutati i motivi che hanno determinato la sospensione ed il tempo di persistenza in terapia per ogni farmaco biologico prescritto.

Risultati. Dei 336 pazienti, 61 (18,15%) hanno sospeso il farmaco per eventi avversi; 66 (19,64%) hanno presentato inefficacia primaria; 43 (12,79%) hanno evidenziato inefficacia secondaria. Non sono stati inclusi pazienti persi al *follow-up* (19 pazienti; 5,65%) e pazienti in chirurgia programmata e in remissione di malattia (9 pazienti; 2,68%). La persistenza in terapia è stata valutata in tutti i pazienti (in corso analisi statistica): questo dato può rappresentare un surrogato di sicurezza ed efficacia della stessa terapia, potendo servire da utile discriminante nel momento in cui si deve scegliere un farmaco, laddove non siano presenti altri elementi utili per una decisione guidata da caratteristiche cliniche, da comorbidità o da biomarkers di malattia.

Conclusioni. Questi dati preliminari potranno essere utili anche in una prossima valutazione dei costi della terapia in questi pazienti, tenendo conto del fondamentale concetto che il miglior farmaco non è necessariamente il più economico, ma quello che presenta il miglior rapporto fra costo e beneficio, il miglior effetto terapeutico con il miglior grado di sicurezza; pertanto la terapia deve essere scelta basandosi sulle caratteristiche di ogni singolo paziente e sulla clinimetria.

ANALISI DEL RISCHIO INFETTIVO BATTERICO-VIRALE IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIATRITI

Santoro Michela (a), Semeraro Angelo (b), Mingolla Giuseppina (c), Cannarile Grazia (d), Castellana Maria (c)

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

(b) *Unità Operativa di Reumatologia, Presidi Ospedalieri Valle d'Itria, Martina Franca e Taranto*

(c) *Struttura Semplice Dipartimentale Farmacia, Presidio Ospedaliero Valle d'Itria, Martina Franca, Taranto*

(d) *Area Farmaceutica, Taranto*

Introduzione. Il rischio infettivo dei farmaci biologici, in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e Spondiloartriti (SpA), costituisce uno dei punti-chiave nella *safety* delle terapie immunomodulanti, perché potrebbero aumentare la possibilità di insorgenza di eventi infettivi batterici e virali. Un incremento del rischio potrebbe verificarsi con il concomitante uso prolungato di steroidi, soprattutto in pazienti con avanzata età di malattia, in pazienti con comorbidità ad aumentato rischio infettivo (ad esempio diabete mellito) ed in politerapia. Lo scopo di questo studio è valutare i casi di sospensione dalla terapia dovuta ad infezioni batteriche e virali.

Metodi. Sono stati reclutati 210 pazienti affetti da AR e 336 pazienti con SpA afferenti ad un centro HUB delle rete reumatologica pugliese e trattati con i nuovi farmaci biologici dal 1 gennaio 2001 al 31 maggio 2016.

Risultati. Nei pazienti con AR: 2 episodi di broncopolmonite (adalimumab), 2 infezioni delle vie urinarie (abatacept e rituximab), 2 ascessi dentari (certolizumab e tocilizumab), 1 pleuropericardite (adalimumab), 1 infezione da Citomegalovirus (etanercept), 4 *herpes zoster* (1 adalimumab, tocilizumab, certolizumab ed etanercept). Nei pazienti con SpA 3 infezioni cutanee (2 adalimumab, 1 golimumab), 3 broncopolmoniti (2 etanercept e 1 adalimumab), 2 infezioni delle vie urinarie (etanercept), 2 *herpes zoster* (etanercept e adalimumab), 1 infezione da *mycobacterium marinii* (infiximab) e 1 infezione da papillomavirus (etanercept). Nei pazienti con AR, che sono maggiormente esposti al rischio infettivo per il largo uso in cronico di steroide sono stati osservati 13 eventi: 4 entro i primi sei mesi, 9 dal secondo anno di terapia in poi. Nei pazienti con SpA abbiamo registrato 13 eventi: 4 entro i primi sei mesi, 1 entro il secondo anno, 8 dopo il secondo anno di terapia.

Conclusioni. La maggior incidenza di eventi infettivi potrebbe essere causata dall'uso dello steroide, che generalmente viene sospeso dopo alcuni mesi di terapia, con il miglioramento dei sintomi, per cui sarebbe proprio il primo periodo di concomitante uso di steroide e "biologico" il responsabile dell'aumento del rischio infettivo. Un'importante osservazione è rappresentata dall'assenza di eventi riconducibili a riacutizzazione, nuova comparsa di TBC ed episodi infettivi di epatite B. In questo Centro vengono osservati protocolli internazionali per il reclutamento dei pazienti da sottoporre a terapia con farmaci "biologici"; pazienti con positività alla intradermoreazione di Mantoux sono stati sottoposti a profilassi anti TBC ed i portatori occulti di virus B sono stati seguiti con un più stretto monitoraggio epatico.

EFFICACIA CLINICA DEI FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIARTRITE

Santoro Michela (a), Semeraro Angelo (b), Mingolla Giuseppina (c), Cannarile Grazia (d), Castellana Maria (c)

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

(b) *Unità Operativa di Reumatologia, Presidi Ospedalieri Valle d'Itria, Martina Franca e Taranto*

(c) *Struttura Semplice Dipartimentale Farmacia, Presidio Ospedaliero Valle d'Itria, Martina Franca, Taranto*

(d) *Area Farmaceutica, Taranto*

Introduzione. Le malattie reumatiche, come Artrite Reumatoide (AR) e Spondiloartriti (SpA), sono patologie croniche autoimmuni che possono essere trattate con nuovi farmaci biotecnologici. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia clinica, analizzando la sopravvivenza in terapia per ogni farmaco biologico.

Metodi. Sono stati valutati 210 pazienti affetti da AR e 336 pazienti affetti da SpA, trattati con farmaci "biologici" afferenti ad un centro HUB della Rete Reumatologica Pugliese (Taranto/Martina Franca) dal 1 gennaio 2001 al 31 maggio 2016. È stata valutata l'efficacia dei farmaci biotecnologici utilizzando la sopravvivenza in terapia attraverso le curve di Kaplan-Meier.

Risultati. Nei pazienti affetti da AR, abbiamo analizzato i dati a 2, 4 e 5 anni di terapia. La sopravvivenza a due anni: 75% etanercept, 63% rituximab e 60% adalimumab, i quali appaiono i più efficaci. Abatacept 50% con rapida diminuzione nella continuazione della terapia; infliximab 42% a due anni, 25% a 4 anni; golimumab non valutato statisticamente per la presenza di solo 4 pazienti. A 5 anni, tocilizumab 57% di possibilità di proseguire la terapia; rituximab, adalimumab, etanercept e certolizumab raggiungono il 35%. Nei pazienti affetti da SpA abbiamo analizzato i dati a 2 e 4 anni di terapia. La sopravvivenza a 2 anni risulta 50-56% per etanercept, adalimumab e infliximab; certolizumab 35%, golimumab 31%. Ustekinumab non valutabile statisticamente perché farmaco in commercio da meno di 2 anni. La sopravvivenza a 4 anni risulta 44% etanercept, 38% adalimumab, 34% infliximab, golimumab 13%. Il certolizumab non valutabile statisticamente perché in commercio da meno di 4 anni per l'Artrite Psoriasica. Un confronto tra le due forme cliniche permette di notare che nei pazienti con AR si ha una più alta persistenza in terapia a due anni (75-60% vs 55-50%) rispetto ai pazienti con SpA; a quattro anni la sopravvivenza passa al 50% per l'AR contro il 35% delle SpA.

Conclusioni. Da questa analisi si osserva che i pazienti con AR rispondono meglio ai farmaci "biologici" probabilmente perché i bersagli biologici sono più definiti; nelle spondiloartriti i *targets* sono forse meno conosciuti, essendo recentemente individuata la via etiopatogenetica dell'asse II-23/II17. In ogni caso la differente risposta clinica ed il frequente cambio di farmaco nello stesso paziente dimostra che, almeno al momento, non si possono prevedere né la risposta terapeutica individuale, né la comparsa di eventi avversi. Perciò il clinico deve avvalersi della propria esperienza e di indici clinimetrici per stabilire la migliore terapia.

FARMACI BIOLOGICI: ANALISI DI REAZIONI ALLERGICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIARTRITE

Santoro Michela (a), Semeraro Angelo (b), Mingolla Giuseppina (c), Cannarile Grazia (d), Castellana Maria (c)

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

(b) *Unità Operativa di Reumatologia, Presidi Ospedalieri Valle d'Itria, Martina Franca e Taranto*

(c) *Struttura Semplice Dipartimentale Farmacia, Presidio Ospedaliero Valle d'Itra, Martina Franca, Taranto*

(d) *Area Farmaceutica, Taranto*

Introduzione. I farmaci biologici prescritti per le principali poliartriti infiammatorie croniche (Artrite Reumatoide e Spondilartriti) vengono somministrati per via iniettiva, a seconda della forma farmaceutica. Durante l'infusione endovenosa oppure nel sito di iniezione sottocutanea si possono riscontrare delle reazioni allergiche. Lo scopo di questo studio è confrontare le reazioni allergiche verificatesi in entrambe le patologie e che hanno comportato la sospensione della terapia.

Metodi. Sono stati valutati 210 pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e 336 pazienti affetti da Spondiloartriti (SpA), trattati con farmaci "biologici" afferenti ad un centro HUB della Rete Reumatologica Pugliese (Taranto/Martina Franca) dal 1 gennaio 2001 al 31 maggio 2016.

Risultati. Abbiamo osservato 4 reazioni infusionali in pazienti con AR (3 con infliximab; 13,64% e 1 con tocilizumab; 2,27%) e nessuna in pazienti con SpA; le sospensioni per comparsa di reazioni nel sito di iniezione sottocutanea sono state riscontrate solo in pazienti con SpA (14 con etanercept; 9,72% e 3 con adalimumab; 3,45%).

Conclusioni. Le reazioni nel sito di somministrazione sottocutanea del farmaco o le reazioni allergiche infusionali di farmaco endovena sono possibili eventi avversi per questo tipo di terapia; per quanto riguarda le reazioni locali alla somministrazione, questi eventi avversi non richiedono necessariamente la sospensione del farmaco. In alcuni casi la sospensione di un farmaco "biologico" è causata da reazioni allergiche (locali o infusionali), che invece impongono una sospensione definitiva, con eventuale successivo inizio di un altro farmaco. Nel nostro studio abbiamo rilevato solo eventi che hanno imposto la sospensione definitiva del farmaco su decisione del clinico, a causa dell'entità del sintomo oppure su richiesta del paziente.

"RICOGNIZIONE" IN DISTRIBUZIONE DIRETTA, STRUMENTO DI APPROPRIATEZZA

Santoro Angelo (a), Amendolagine Sabrina (b), Faggiano Maria Ernestina (b)

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

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

La Raccomandazione Ministeriale n. 17 “Riconciliazione della terapia farmacologica” del Ministero della Salute afferma che le terapie farmacologiche prescritte nelle transizioni di cura possono presentare discrepanze non intenzionali evitabili, che, in alcuni casi, determinano gravi danni con un prolungamento della degenza o ricoveri ripetuti e l’impiego di ulteriori risorse sanitarie. Con la ricognizione delle terapie, è possibile intercettare molte interazioni di particolare interesse, che possono avere conseguenze importanti per la salute dei pazienti. In centro di distribuzione diretta (*turnover* pazienti pari a 115/*die*) è stata rivolta particolare attenzione a questa argomentazione. Tra gennaio 2014 e luglio 2016, con la creazione di un database, sono state esaminate 366 schede di ADRs suddivise per anno di sottomissione, per farmaco ed interazione, di cui 114 riguardano politerapie. Il quadro clinico delle ADRs raccolte varia da entità lievi 63%, moderate 34%, fino al pericolo di vita 3%, considerando che la gravità delle reazioni è stata riportata su 98 ADRs delle 114 che riguardano le politerapie. Diverse sono state le interazioni riscontrate; interessante è la contemporanea somministrazione di antidepressivi e benzodiazepine in una donna di 52 anni, con conseguente sindrome depressiva e stati d’ansia, che ha portato alla sospensione di tutti i farmaci assunti e relativo fallimento della compliance terapeutica per la cura della Sclerosi Multipla (SM), patologia principale, e della relativa spasticità, nonché ad una spesa “inutile” per farmaci. Sempre, nel trattamento della SM, l’associazione errata tra beta agonisti per l’asma e beta bloccanti per l’insufficienza cardiaca, in un paziente di 62 anni, ha comportato elevata ipertensione, peggiorando, secondo i dati clinici, la gravità della SM. Altre significative interazioni intercettate sono state la co-somministrazione di valganciclovir e tacrolimus, potenzialmente neurotossica e nefrotossica, in una donna di 50 anni con epatite C e in 3 pazienti l’abuso di farmaci antinfiammatori, con diverso ATC, con acido acetilsalicilico hanno portato emorragie, sanguinamento e ridotto effetto di quest’ultimo. I medici hanno accettato le considerazioni dei farmacisti con opportune azioni correttive. Semplici azioni quotidiane hanno dimostrato che, prendendo spunto dalla R17 è possibile derimere degli errori terapeutici pericolosi per la salute dei pazienti. Auspicabile sarebbe che le Direzioni Sanitarie, come prescritto nella R17, la implementassero e considerassero il lavoro di ricognizione del farmacista, come il primo passo per la selezione di interazioni e discrepanze non intenzionali e di buon uso di risorse economiche.

OSPEDALIZZAZIONE E MORTALITÀ IN ANZIANI ESPOSTI A POLITERAPIA E RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Scondotto Giulia (a), Ferrante Mauro (b), Pastorello Maurizio (c), Pollina Addario Sebastiano (b), Visconti Michele (c), Casuccio Alessandra (a)

(a) *Dipartimento Scienze della Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli Studi, Palermo*

(b) *Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia, Palermo*

(c) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale, Palermo*

Introduzione. L'invecchiamento della popolazione sta comportando un aumento della prevalenza delle malattie cronico-degenerative con l'impiego contemporaneo di più farmaci prescritti (politerapia), e un aumento del rischio di interazioni farmacologiche. Scopo del presente studio è quello di caratterizzare in termini di ospedalizzazione e mortalità un sottogruppo di pazienti anziani a maggiore rischio.

Metodi. La popolazione in studio è costituita dal gruppo di anziani assistiti dalla ASP di Palermo ed esposti ad interazioni potenziali severe ed in politerapia maggiore nel 2014 individuati tramite il collegamento informatico attraverso un apposito software (Infologic). È stata analizzata la prevalenza di soggetti ricoverati per qualsiasi causa nel periodo in esame (studio trasversale). La mortalità è stata rilevata dal Registro Regionale di Mortalità. Per la definizione della severità clinica è stato adottato il *Charlson Comorbidity Index*.

Risultati. Nella popolazione in studio di 3.407 assistiti, si registrano 3.786 diverse potenziali interazioni. Il 33,2% (1.133) dei pazienti si è ricoverato almeno una volta. La prevalenza di ospedalizzazione e la mortalità aumentano in rapporto a classi crescenti di politerapia e di numero di interazioni. L'analisi multivariata ha confermato l'associazione significativa della politerapia indipendentemente dal *Charlson Comorbidity Index* e dal sesso.

Conclusioni. Se da un lato è ampiamente noto, oltreché plausibile, il ruolo della comorbidity, da approfondire rimane il potenziale effetto della politerapia che è risultata associata alla ospedalizzazione e alla mortalità indipendentemente dagli altri fattori e gioca un ruolo rilevante analogamente alla severità dei casi. A tale riguardo Espino D.V. et al. hanno descritto una associazione tra polifarmacoterapia, interazione tra farmaci e uso inappropriato con la mortalità, ipotizzando un effetto cumulativo diretto di diversi farmaci sul sistema renale o epatico dei soggetti più anziani tramite una "cascata di interazioni".

TRATTAMENTI ANTIBIOTICI NELLE SCROFAIE DELL'USL UMBRIA1 - PARTE A: SORVEGLIANZA

Scoppetta Fausto (a), Favi Brigitta (b), Minciaroni Claudio (b), Passini Marco (b), Bordini Maurizio (c), Mezzasoma Stefano (c), Mancini Laura (d), Colini Elide (d), Munzi Patrizio (d), Chiovoloni Massimo (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, Distretto Media Valle del Tevere e Lago Trasimeno, USL Umbria 1, Marsciano-Castiglione del Lago, Perugia*
- (c) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Distretto Perugia, USL Umbria 1, Perugia*
- (d) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Distretto Alta Valle del Tevere e Alto Chiascio, USL Umbria 1, Città di Castello-Gubbio, Perugia*

Introduzione. L'uso degli antibiotici in suinicoltura è molto elevato e si concentra nella prima fase dell'allevamento, la scrofaia, dove gli animali, scrofe e suinetti, sono sottoposti a molteplici stress con un aumento della suscettibilità alle infezioni e possibili ricadute (antibioticoresistenza) sulla salute pubblica, veterinaria e umana. Questo lavoro ha valutato l'uso degli antibiotici e aspetti aziendali delle scrofaie nella Usl Umbria1 funzionali alla valutazione del rischio.

Metodi. Tutte le scrofaie con un numero di scrofe superiore a 60 sono state selezionate. Sono stati valutati: il consumo di antibiotico, la prevalenza, l'intensità d'uso e l'appropriatezza prescrittiva, dal 01-01-2016 al 30-09-2016 basandosi sui registri di trattamento. Le caratteristiche aziendali sono state estrapolate da un questionario compilato e validato dai medici veterinari pubblici della USL Umbria1.

Risultati. Sono state selezionate 14 scrofaie e analizzati 2.158 trattamenti. Il consumo di antibiotico risulta di 7.295,61 DDD/1.000 animali *die*. Gli antimicrobici più utilizzati sono le penicilline, le tetracicline e la colistina (1.314,79; 1.081,95 e 899,24 DDD/.000 animali *die*). Le cefalosporine di terza generazione, le penicilline e la colistina presentano la prevalenza più alta (545,17%, 446,80% e 445,25%), mentre i sulfamidici potenziati, le tetracicline e le pleuromutiline l'intensità maggiore (463,20; 338,26 e 213,82 DDD/utilizzatore). Il 58% delle somministrazioni è riferito ai suinetti-lattoni, dove la colistina risulta il principio attivo maggiormente somministrato (967,30 DDD/1.000 animali *die*), mentre i macrolidi sono di maggior utilizzo nelle scrofe (4.469,27 DDD/1.000 animali *die*). Il 52% dei trattamenti complessivi risulta non correttamente dosato e un'associazione statisticamente significativa è stata trovata tra la probabilità di un sovra- o sotto-dosaggio e la categoria produttiva suinetti-lattoni (OR: 5,27 IC95% 4,46-6,24, p<0,05) e la via di somministrazione orale (OR: 5,08 IC95% 4,26-6,07, p<0,05). Le diarree neonatali/da svezzamento nei suinetti risultano le cause principali di utilizzo di antibiotici, soprattutto di colistina, come unico principio attivo o in

associazione. Tra i suinetti-lattoni e la probabilità di ricevere un trattamento con antibiotici di importanza critica (CIAs) risulta presente una associazione statisticamente significativa (OR:5,08 27 IC95% 44,26-6,07, $p<0,05$).

Conclusioni. I punti critici nell'uso dell'antibiotico riguardano: a) trattamenti dei suinetti-lattoni (appropriatezza, frequente ricorso a CIAs (colistina); b) trattamenti di massa, uso frequente di mangime medicato; c) uso di antibiotici in profilassi/metafilassi (50% delle aziende); d) mancata applicazione del tutto pieno-tutto vuoto (86% delle aziende) e e) non sempre presente attenzione a buone pratiche di biosicurezza aziendale (36%). I dati prodotti sono funzionali alla implementazione di strategie di miglioramento secondarie alla valutazione preliminare del "rischio farmaco" nelle aziende ammesse nello studio.

TRATTAMENTI ANTIBIOTICI NELLE SCROFAIE DELL'USL UMBRIA1 - PARTE B: ANALISI DEL RISCHIO

Scoppetta Fausto (a), Favi Brigitta (b), Minciaroni Claudio (b), Passini Marco (b), Bordoni Maurizio (c), Mezzasoma Stefano (c), Mancini Laura (d), Colini Elide (d), Munzi Patrizio (d), Chiovoloni Massimo (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, Distretto Media Valle del Tevere e Lago Trasimeno, Usl Umbria 1, Marsciano-Castiglione del Lago, Perugia*
- (c) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Distretto Perugia, USL Umbria 1, Perugia*
- (d) *Servizio Igiene degli Allevamenti e delle Produzioni Zootecniche, Distretto Alta Valle del Tevere e Alto Chiascio, USL Umbria 1, Città di Castello-Gubbio, Perugia*

Introduzione. Il “rischio farmaco” in zootecnia è connesso alla antibiotico-resistenza e alla presenza di residui in alimenti. La categorizzazione degli allevamenti in funzione del “rischio farmaco” è fondamentale per pianificare controlli e interventi di miglioramento mirati. Questo lavoro ha valutato il “rischio farmaco” in 14 scrofaie della USL Umbria 1.

Metodi. Consumi e appropriatezza di antibiotico Totale (TOT), di Antibiotici di Importanza Critica (CIAs), di colistina, l'associazione tra non-appropriatezza prescrittiva e azienda (in totale e per categoria produttiva), tra consumo di CIAs e azienda (in totale e per categoria produttiva), il rispetto dei tempi di sospensione e aspetti strutturali, gestionali e sanitari sono stati collezionati per il 2016 e utilizzati per la selezione di variabili valutabili. Un punteggio (x) da 0 a 3 è stato assegnato ad ogni variabile. Maggiore è il punteggio attribuito maggiore è l'impatto sul “rischio farmaco”. Le aziende sono state classificate in basso rischio ($x < \text{media}(x) - \sigma$); medio rischio ($\text{media}(x) - \sigma < x < \text{media}(x) + \sigma$) e alto rischio ($x > \text{media}(x) + \sigma$).

Risultati. Le variabili individuate sono 46. L'associazione statisticamente significativa tra azienda e non-appropriatezza risulta in 9 aziende (6 aziende con $OR > 1$ e 3 aziende con $OR < 1$; $p < 0,05$), quella tra uso di CIAs e azienda in 5 aziende (2 con $OR > 1$ e 3 con $OR < 1$; $p < 0,05$). Associazioni statisticamente significative (categoria produttiva) sono state riscontrate tra non-appropriatezza e azienda (suinetti-lattoni: 5 aziende $OR > 1$ e 3 $OR < 1$; $p < 0,05$; scrofe: 3 aziende $OR > 1$ e 4 $OR < 1$; $p < 0,05$) e consumo di CIAs (suinetti-lattoni: 3 aziende $OR > 1$ e 4 $OR < 1$; $p < 0,05$; scrofe: 3 aziende $OR > 1$ e 4 $OR < 1$; $p < 0,05$). I consumi TOT sono più alti nel 36% delle aziende, quelli di CIAs e di colistina, rispettivamente nel 29% e nel 43%. Le variabili di maggiore impatto sul “rischio farmaco” sono state: non applicazione del tutto pieno-tutto vuoto (86% aziende); malattie ricorrenti (71,50% aziende); malattie ricorrenti del tratto gastroenterico (71,50% aziende); uso dei trattamenti di massa in maniera

sistematica (36% aziende), uso di mangimi medicati nei trattamenti di massa (86% aziende). Il punteggio medio ottenuto è di $31,11 \pm 7,10$; il 21% delle aziende risulta a basso “rischio farmaco”, il 65% a medio rischio e il 14% a alto rischio.

Conclusioni. La gestione dell'antibiotico nelle scrofaie della USL Umbria 1 è generalmente corretta. Interventi mirati sulle aziende a medio e alto rischio per migliorare la gestione aziendale e la resilienza degli animali sono necessari al fine di aumentare la percentuale di aziende a basso rischio con benefici per la salute pubblica umana e veterinaria.

VALUTAZIONE NEL *REAL WORD EVIDENCE* DELL'USO DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA CURA DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICO INTESTINALI

Sergi Roberta, Paraskevi Giannaki, Melita Dario
Unità Operativa di Farmacia Ospedaliera, Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 1, Urbino

Introduzione. L'incidenza delle patologie cronico infiammatorio intestinali (MICI) in Italia (stimata intorno a 10-15 nuovi casi su 100.000 abitanti l'anno, con una prevalenza di circa lo 0,2-0,4%), il loro aumento costante, l'impatto sulla qualità di vita e l'impatto dei costi sulla spesa pubblica socio-sanitaria rendono ancora più necessaria l'adozione di strumenti di governo, che possano garantire uno standard omogeneo di cure su tutto il territorio e un efficace utilizzo dei farmaci secondo i criteri di appropriatezza e di sicurezza. Lo scopo dello studio è stato valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci biologici nelle MICI nella reale pratica clinica: è stato analizzato il confronto tra spesa farmaceutica "reale" nel corso di 52 settimane per ognuno dei pazienti e la spesa "teorica" stimata da schemi terapeutici espressi su scheda tecnica.

Metodi. Abbiamo studiato una popolazione affetta da malattie infiammatorie cronico intestinali che abbia avuto accesso a cure mediche e terapie con farmaci biologici negli ultimi 5 anni presso l'Ospedale di Urbino. Sono stati presi in esame i consumi degli anni 2012-2013-2014-2015. I farmaci utilizzati sono stati adalimumab e infliximab. Da qui è stato selezionato un campione di pazienti che soddisfaceva i criteri, quali: diagnosi certificata da un centro specialistico accreditato alla prescrizione dalla Regione Marche, completamento di un ciclo di terapia con il farmaco per 52 settimane. I pazienti che non soddisfacevano interamente questi criteri sono stati scartati.

Risultati. La spesa farmaceutica reale di 52 settimane per il trattamento del Morbo di Crohn con adalimumab per paziente è pari a una media di €11.133, mentre la spesa ideale stimata è pari a €12.729. Diversamente, la spesa farmaceutica reale per il trattamento della stessa patologia con terapia farmacologica a base di infliximab riporta una media annuale di €8.457, ovvero più bassa rispetto alla spesa ideale di €14.173. Nella rettocolite ulcerosa: il costo reale annuo per paziente è pari a €16.403 su un costo ideale di €14.173.

Conclusioni. I farmaci biologici nella terapia delle MICI sono efficaci ma costosi; il nostro studio ha mostrato che nel *real world* i pazienti esprimono aderenza alle terapie e che il costo della terapia nelle reali modalità di utilizzo è minore del costo teorico dato dal numero di somministrazioni previste in scheda tecnica; ciò è risultato sia per il farmaco con somministrazione endovena che sottocute, a parità di efficacia. I risultati dello studio sono a disposizione dei clinici come supporto delle loro valutazioni di variabilità dell'utilizzo dei diversi farmaci disponibili ad oggi per la cura delle MICI.

PROCEDURE DI ANALISI DEL CONSUMO DI FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI ALL'INTERNO DEI REPARTI OSPEDALIERI E VALUTAZIONE DEL RELATIVO IMPATTO SULLA SPESA FARMACEUTICA

Sergi Roberta, Budassi Federica, Cappellacci Valentina
Unità Operativa di Farmacia Ospedaliera, Azienda Sanitaria Unica Regione Marche, Area Vasta 1, Urbino

Introduzione. In merito alla Delibera Regionale 528 del 16 aprile 2012 in cui si raccomanda una riduzione delle scorte di reparto (in valore) nell'ambito della riorganizzazione della logistica per la gestione dei farmaci e dei dispositivi medici, la Farmacia ospedaliera di Urbino si è proposta di verificare e analizzare la giacenza e il consumo degli stessi tramite lo svolgimento di visite ispettive ordinarie (a cadenza annuale), allo scopo di stimolare una maggior attenzione e partecipazione delle unità operative alla riduzione della spesa ospedaliera.

Metodi. I dati relativi al consumo trimestrale di farmaci e dispositivi medici sono stati estratti dal programma gestionale del magazzino di farmacia ospedaliera, rispettivamente per gli anni 2014-2015 e successivamente elaborati in tabelle, riportando: codice, nome e descrizione del prodotto, quantità consumata in tre mesi e valore economico della suddetta quantità. Da questi dati sono stati ricavati il costo di ogni unità (calcolato dal valore diviso la quantità) e la media settimanale consumata dai reparti nei 3 mesi considerati (calcolata dividendo la quantità consumata in 3 mesi per 12 settimane). Durante ogni ispezione sono state registrate le quantità di farmaci e dispositivi medici in giacenza nell'armadio di reparto e riportate nelle tabelle. Con tali dati sono stati calcolati gli esuberi rispetto alla media dei tre mesi precedenti, sia delle quantità (differenza tra rilevato e media settimanale) che del valore economico (prodotto dell'esubero per il valore unitario). Infine, i dati ottenuti per l'anno 2015 sono stati confrontati con quelli dell'anno precedente, e il *report* conclusivo è stato inoltrato ai Direttori delle Unità Operative.

Risultati. Nel 2015 l'esubero totale è stato di €15.422,02, contro quello del 2014 che era di €13.384,50. Si noti però che l'aumento dei consumi di reparto è dipeso in gran parte dalla Medicina che ha registrato nel 2015 un incremento del +15,22% (+2.037,52 €) rispetto ai consumi dell'anno precedente. Per contro si sono registrati risultati positivi per gli altri 10 reparti (psichiatria, ortopedia, endoscopia, sala gessi, pronto soccorso, chirurgia, ostetricia e ginecologia, rianimazione, cardiologia) i quali hanno riportato in totale una riduzione dei consumi del -8% (-926,51€).

Conclusioni. L'analisi dei risultati ottenuti prova una effettiva utilità del metodo di monitoraggio della spesa ospedaliera ed evidenzia la necessità di proseguire tale procedure al fine di mantenere sotto controllo le richieste di approvvigionamento dai reparti e fare in modo che queste siano in linea con le reali esigenze, evitando gli sprechi.

STATO DI SALUTE E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELLA POPOLAZIONE DETENUTA IN ITALIA

Silvestri Caterina (a), Fanti Eleonora (a), Martino Gianrocco (b), Stasi Cristina (a), Bazzella Giorgio (c), Ferrari Fabio (d), Libianchi Sandro (e), Pagano Antonio Maria (f), Scarpa Franco (g), Di Fiandra Teresa (h), Voller Fabio (a)

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

(b) *Università degli Studi, Firenze*

(c) *Azienda ULSS 9, Treviso*

(d) *Azienda USL 5 Spezzini, La Spezia*

(e) *Istituti Penitenziari di Rebibbia, Roma ASL Roma2, Roma*

(f) *Azienda Sanitaria Locale, Salerno*

(g) *Azienda USL 11, Empoli*

(h) *Ministero della Salute, Roma*

Introduzione. Oltre 10,8 milioni di persone risultano detenute negli istituti penitenziari di tutto il mondo ma, ancora oggi, la conoscenza sul loro stato di salute appare molto limitata. In Italia, il passaggio della sanitaria penitenziaria dal Ministero della Giustizia a quello della Salute, rappresenta un grosso passo avanti nella tutela della salute di questi cittadini. A questo proposito, nel 2012, il Ministero della Salute (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie - CCM), ha finanziato la prima indagine epidemiologica a valenza nazionale volta a indagare lo stato di salute e i trattamenti farmacologici erogati ai cittadini detenuti.

Metodi. Studio trasversale con valutazione dello stato di salute in un unico momento temporale. Attraverso l'utilizzo di una scheda clinica informatizzata sono state raccolte informazioni socio-demografiche e sanitarie (diagnosi classificate secondo ICD IX-CM), trattamenti farmacologici (analizzati per ATC corrispondente). Lo studio si è concluso nel 2015 ed ha coinvolto 6 Regioni italiane (Toscana, Lazio, Liguria, Veneto, Umbria e l'Azienda Sanitaria di Salerno) per un totale di 57 strutture penitenziarie per adulti o minori e 15.751 detenuti.

Risultati. Il 67,5% dei detenuti (10.631) è affetto da almeno una patologia. Le diagnosi principali afferiscono al grande gruppo dei disturbi mentali con il 41,3% dei detenuti affetto da almeno un disturbo psichico. Di questi il 23,6% soffre di un disturbo mentale da dipendenza da sostanze, il 17,3% da un disturbo nevrotico, il 5,6% da un disturbo alcol correlato mentre il 2,7% da un disturbo affettivo psicotico. Gli altri gruppi diagnostici prevalenti riguardano le malattie dell'apparato digerente (14,5% del totale dei detenuti) e le malattie infettive e parassitarie (11,5%). Il 69,3% dei pazienti con un disturbo psichico assume farmaci appartenenti alla categoria N con una media di 2,5 farmaci pro-capite. I più utilizzati sono gli ansiolitici, in particolare i derivati benzodiazepinici (37,6%), seguiti dagli antipsicotici (17,6%), antiepilettici (13,8%) e antidepressivi (13,0%). Il trattamento delle malattie dell'apparato digerente vede il maggior utilizzo di farmaci come pantoprazolo e lansoprazolo e di farmaci antinfiammatori e antireumatici (ketoprofene, diclofenac e

ibuprofene) per l'apparato osteoarticolare. Il trattamento delle malattie infettive, caratterizzate prevalentemente dalle epatiti HCV correlate, è costituito da INF e ribavirina. Assenti i trattamenti con triplice terapia (PegINF+ribavirina+boceprevir o telaprevir).

Conclusioni. La gestione e il trattamento farmacologico, in un contesto multiproblematico come quello detentivo, è molto complesso e non confrontabile con quanto osservato nella popolazione libera. Nonostante questo, la tutela della salute di questi cittadini richiede un costante monitoraggio e la costruzione di protocolli specifici.

INDICATORI DI STATUS FUNZIONALE O COGNITIVO E LA PREDITTIVITÀ DELLA MORTALITÀ NELL'ANZIANO: DATI DALLA BANCA DATI DI MEDICINA GENERALE THIN

Sultana Janet (a,b), Fontana Andrea (b), Giorgianni Francesco (a), Basile Giorgio (a), Patorno Elisabetta (d), Pilotto Alberto (e), Sturkenboom Miriam (b), Trifirò Gianluca (b,f)

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

(b) *Dipartimento di Informatica Biomedica, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, Olanda*

(c) *Unità Biostatistica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

(d) *Dipartimento di Medicina, Divisione di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA*

(e) *Unità di Geriatria, ULSS 16, Ospedale Sant'Antonio, Padova*

(f) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina*

Introduzione. I dati clinici sullo *status* funzionale e cognitivo possono avere un importante valore prognostico nella popolazione generale. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare la frequenza della registrazione di questi dati nella banca dati *The Health Improvement Network* (THIN, una banca dati di medicina generale Inglese) e di stimare la loro predittività della mortalità.

Metodi. Sono stati identificati in THIN tutti i soggetti anziani (almeno 65 anni) assistiti nel periodo 2000-2012. Sono stati poi identificati i parametri associati alla fragilità registrati in tali soggetti. I codici relativi al tipo di residenza (ospizio, abitazione indipendente, ecc.) e alla capacità di muoversi e vestirsi autonomamente riportavano un numero sufficiente di osservazioni. È stata predetta la mortalità ad un anno e ad un mese utilizzando 2 modelli logistici contenenti le seguenti covariate: 1) età + sesso; 2) età + sesso + score di morbidità. Sono state poi effettuate della analisi aggiungendo di volta in volta al modello 2) i parametri di fragilità disponibili. Per ogni modello è stata stimata la *c-statistic* con i rispettivi Intervalli di Confidenza (IC).

Risultati. Sono stati identificati 1.193.268 soggetti anziani. Le variabili più frequentemente registrate riguardavano l'indipendenza nel muoversi (55.597 pazienti, 4,7% dei soggetti in studio) e nel vestirsi (5.197; 0,4% dei soggetti in studio) e tipo di residenza (23.684; 2,0%). L'aggiunta, al modello di regressione, dell'informazione sul tipo di residenza ha portato ad un miglioramento nella predizione della mortalità ad un anno e ad un mese in pazienti anziani: la *c-statistic* (95% IC) è aumentata da 0,71 (0,70-0,72) a 0,76 (0,75-0,77), e da 0,73 (0,71-0,75) a 0,79 (0,77-0,80), rispettivamente. È stato riscontrato un miglioramento meno significativo per quanto riguarda l'informazione riguardo l'indipendenza nel muoversi e nel vestirsi. La predizione della mortalità era più bassa in pazienti con demenza, sia per la mortalità valutata ad un anno che ad un mese: da 0,63 (0,59-0,67) a 0,64 (0,61-0,68), e da 0,67 (0,58-0,76) a 0,71 (0,63-0,79), rispettivamente.

Conclusion. I dati clinici riguardanti lo *status* funzionale e cognitivo hanno migliorato i modelli statistici utilizzati per predire la mortalità ad un anno e ad un mese, rispetto all'utilizzo dei dati demografici e relativi alle patologie, in una popolazione anziana identificata da un *setting* di popolazione generale. Il miglioramento della predittività è risultato essere minore nei pazienti con demenza. Aggiustare le analisi per lo *status* funzionale e cognitivo, in aggiunta alle caratteristiche demografiche e alle patologie, può ridurre l'impatto del confondimento residuo negli studi farmacoepidemiologici negli anziani.

ADERENZA TERAPEUTICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA ASL ROMA2 (EX ASL RMB)

Totoda Diana, Ippoliti Gloria, Pellecchia Giovannimaria, Botta Daniela, Nicotra Mariagrazia, Vasselli Loredana

Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 2 (Ex RMB), Roma

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono rappresentati da rivaroxaban (Xarelto) e apixaban (Eliquis) che agiscono inibendo il fattore Xa della coagulazione e da dabigatran (Pradaxa) che agisce inibendo direttamente la trombina. Vengono impiegati nella prevenzione del Tromboembolismo Venoso in chirurgia protesica ortopedica, nella prevenzione dell'ictus nella Fibrillazione Atriale Non Valvolare e nel trattamento e prevenzione secondaria della Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare Acuta. Da giugno a novembre 2013 i NAO venivano ritirati presso il Servizio Farmaceutico della ASL di Residenza. Dal dicembre 2013 vengono dispensati dalle farmacie aperte al pubblico con piano terapeutico AIFA redatto da specialisti di struttura pubblica individuati dalla Regione, accuratamente controllato e inserito nel sistema Webcare dai suddetti servizi farmaceutici. Obiettivo dello studio è analizzare l'andamento prescrittivo e l'aderenza terapeutica nella ASL in oggetto, confrontando il primo semestre con il secondo semestre del 2015.

Metodi. Sono stati raccolti e analizzati i dati dal database Penthao. La ASL in oggetto ha confrontato il numero di assistiti trattati vs il numero di confezioni erogate per ogni specialità nel periodo stabilito. Per ottenere dati più accurati sono stati analizzati i singoli semestri.

Risultati. Dall'analisi dei dati estrapolati si è visto come nel primo semestre 2015 il numero di assistiti trattati per rivaroxaban fosse 1.017, per apixaban 810, per dabigatran 923. Nel secondo semestre il numero di assistiti trattati per rivaroxaban era 1.384, per apixaban 1.165, per dabigatran 1.016. Nel primo semestre il numero di confezioni erogate per rivaroxaban era 4.119, per apixaban 3.638 e per dabigatran 4.384. Nel secondo semestre il numero di confezioni erogate per rivaroxaban era 6.013, per apixaban 5.450, per dabigatran 5.021. L'aderenza terapeutica è stata calcolata rapportando il numero di confezioni per singolo paziente al periodo di osservazione. Per ottenere una copertura terapeutica ottimale il livello di aderenza dovrebbe essere l'80%. Nel primo semestre l'aderenza è risultata pari all'81% per rivaroxaban, al 74,8% per apixaban e al 79,1% per dabigatran, mentre nel secondo semestre è aumentata rispettivamente a 86,8%, 78% e 82,3%.

Conclusioni. Data la comprovata riduzione dei costi diretti e indiretti, analizzata in precedenza grazie allo studio Mennini, l'aumento dell'aderenza terapeutica e delle prescrizioni dei NAO nella ASL in oggetto, risulta essere un buon obiettivo raggiunto accompagnato da un aumento di attenzione per tali patologie. L'utilizzo dei NAO ha aumentato l'aderenza alla terapia e il numero di pazienti trattati rispetto alle precedenti terapie.

REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE ALL'USO OFF-LABEL DI KETOROLAC, CON PARTICOLARE FOCUS SUI PAZIENTI ANZIANI. ANALISI DEL DATABASE DI FARMACOVIGILANZA ITALIANO E UNO STUDIO BASATO SULLA POPOLAZIONE

Viola Ermelinda (a), Trifirò Gianluca (b), Ingrasciotta Ylenia (b), Sottosanti Laura (c), Tari Michele (d), Giorgianni Francesco (b), Moretti Ugo (a), Leone Roberto (a)

- (a) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi, Verona*
- (b) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina*
- (c) *Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
- (d) *Azienda Sanitaria Locale, Caserta*

Introduzione. Nel 2002 il Ministero della Salute italiano ha limitato le indicazioni terapeutiche del ketorolac al "trattamento a breve termine del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo" e il "trattamento del dolore colica renale". Nonostante le misure di minimizzazione del rischio adottate nel 2007, il sistema di farmacovigilanza italiano ha continuato a raccogliere segnalazioni di eventi avversi al farmaco con elevata frequenza. Scopo del presente studio è valutare da un lato la diffusione delle prescrizione *off-label* del ketorolac, dall'altra se questo fenomeno è correlato ad una maggiore insorgenza di reazioni avverse.

Metodi. Sono state raccolte e valutate tutte le segnalazioni associate al ketorolac registrate nel database di farmacovigilanza italiano (RNF) fino al 31 dicembre 2014. Inoltre, un'ulteriore analisi sull'uso improprio di ketorolac ha riguardato il database di prescrizione di medicina generale "Arianna" dell'unità sanitaria locale di Caserta per il periodo 2002-2013.

Risultati. Al 31 dicembre 2014, sono state raccolte ed analizzate 822 segnalazioni di sospette ADR relative al ketorolac in RNF. L'uso di ketorolac è stato classificato come *off-label* per 553 report e *on-label* per 269. Tra i casi *off-label*, il 58,6% erano gravi rispetto al 39,0% degli *on-label*. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati più frequentemente riportati con l'uso *off-label* del farmaco (264 vs 64), l'uso concomitante di farmaci gastroprotettori da parte dei pazienti è risultato non influenzare la comparsa di reazioni avverse gastrointestinali ed era paragonabile nelle due popolazioni ($P=0,0938$, χ^2 test). L'analisi dei dati in Arianna ha mostrato che 37.729 su 61.910 pazienti sono stati trattati con ketorolac *off-label*, il 62 % di questi aveva più di 65 anni di età. Ottantuno pazienti sono stati ricoverati per emorragia gastrointestinale entro 30 giorni dall'inizio del trattamento, di questi il 63% è risultato utilizzare il farmaco *off-label*.

Conclusioni. L'uso *off-label* di ketorolac è molto diffuso in Italia. Questo uso aumenta il rischio di incorrere in reazioni avverse gravi, specialmente in caso di prolungamento della

durata del trattamento o di utilizzo per indicazioni non appropriate. In considerazione dei risultati dello studio l'AIFA ha deciso di monitorare attentamente l'uso appropriato del farmaco e, se necessario, adottare ulteriori misure al fine di minimizzare i rischi.

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA, ADERENZA ALLA TERAPIA E GESTIONE DEI FARMACI ANTIRETROVITREALI

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

(a) *Unità Operativa Complessa Farmacia, AOU Mater Domini, Catanzaro*

(b) *Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

La Degenerazione Maculare Legata all'età di tipo Essudativo (DMLE) o Neovascolare (DMN) e l'Edema Maculare Diabetico (EDM) rappresentano la prima causa di cecità e ipovisione rispettivamente nei soggetti con età superiore o inferiore ai 50 anni. Le Occlusioni Venose Retiniche (OVR), centrale o di branca, sono, dopo la retinopatia diabetica (RD), le malattie vascolari retiniche più frequenti. Il trattamento con farmaci antiretrovirali, particolarmente con gli inibitori del fattore di crescita neovascolare endoteliale (VEGF) ha modificato la prognosi visiva dei pazienti affetti da tali condizioni. Sono stati inclusi i pazienti trattati con ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) o pegaptanib (Macugen®) presso l'AOU "Mater Domini" di Catanzaro, nel triennio 2013-2016. I soggetti *early drop-out* sono stati esclusi. Le caratteristiche dei pazienti (età, sesso, trattamento: *naive/treatment-experienced*, patologia, specialità) sono state registrate e analizzate con database creato *ad hoc*. La variabile di esito è stata l'aderenza, calcolata tramite refilling, intesa come copertura superiore all'80% dei giorni di *follow-up*. La correlazione, tra aderenza e caratteristiche del paziente, è stata analizzata separatamente utilizzando modelli multilevel di regressione log-binomiale; i risultati espressi come Rischi Relativi (RR), con un Intervallo di Confidenza (IC) del 95%; le caratteristiche iniziali confrontate mediante *p-value* di Fisher (significatività $p < 0,05$). La prima data di consegna del farmaco definisce l'inizio della terapia. Dei 321 pazienti arruolati, il 32% viene escluso dallo studio perché fuori dai criteri di eleggibilità. La coorte, costituita da 108 femmine e 142 maschi, ha età mediana pari a $71,54 \pm 10,71$ anni (nessun *under 50*). Il 94% risulta affetta da DMLE o EDM (55% vs 45%), 2% da OR e 4% DMN. Il 17,2% era *treatment-experienced* (trattamento ad entrambi gli occhi). Il 97,8% è stato trattato con Lucentis (49,1%) o Eylea (48,7%), 2,2% con Macugen. Si osserva una differenza statisticamente significativa tra i soggetti trattati con Lucentis con DMLE e EDM (RR=0,42, IC=0,27, *p-value*=0,0011). Il 47% risulta aderente alla terapia, 37% non aderente e 16% perso al *follow-up*. Nessuna differenza statisticamente significativa si è osservata tra pazienti aderenti e non-aderenti trattati con Lucentis (RR=0,84 IC=0,34) ed Eylea (RR=1,61, IC=0,72). L'età non si è rivelato un fattore confondente. Il problema della scarsa aderenza ai regimi terapeutici è una condizione ricorrente nella pratica clinica che contribuisce sostanzialmente al peggioramento della malattia e all'aumento dei costi sanitari. L'adozione di sistemi e attività di monitoraggio, nonché di rendicontazione delle attività quale conclusione del percorso di valutazione e appropriatezza dell'uso dei farmaci, sono fondamentali per misurare ricaduta clinica e trasferibilità dei dati presenti in letteratura nel proprio *setting* assistenziale.

PREPARATI GALENICI A PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA RARA: ANALISI 2009-2015

Zuliani Corrado, Maffei Daniela, Maggioni Gianluigi, Belviso Siro, Leoni Olivia, Maestroni Anna Maria, Lattuada Paola
Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese

Introduzione. L'erogazione delle preparazioni geleniche-magistrali a dosaggio personalizzato per dose, forma o via di somministrazione a pazienti adulti o in età pediatrica-neonatale, affetti da patologie rare e/o gravi e invalidanti, rientra nel progetto di continuità assistenziale ospedale-territorio, al fine di garantire il rispetto dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ovvero delle terapie indispensabili alla gestione dei pazienti per i quali non esistono in commercio formulazioni appropriate dei medicinali. Tali preparazioni sono da ritenersi "farmaci-salvavita", la cui erogazione sul territorio diventa necessaria per assicurare un'adeguata terapia, in dosaggi non convenzionali, attraverso un canale capillare, sottoposto al continuo monitoraggio, da parte dell'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) dell'Insubria, sia per gli aspetti clinico-epidemiologici sia per l'erogazione dei fondi economici necessari al perseguimento dell'obiettivo.

Metodi. L'avvio e il monitoraggio del progetto, attraverso il controllo dell'adesione alle procedure operative, relativamente all'allestimento dei galenici magistrali da parte delle Farmacie territoriali, ha previsto la stesura di un protocollo tecnico e la verifica periodica, da parte dell'ATS, della corretta prescrizione da parte dei Medici, della regolare dispensazione attraverso il canale erogativo nonché l'analisi delle risultanze riferite all'andamento epidemiologico dei trattamenti. Il protocollo, formalizzato da una convenzione, ha previsto tutti gli aspetti prescrittivi, farmacologici ed operativi relativi alla fase autorizzativa, alla gestione terapeutica dei pazienti e alla rendicontazione economica dei preparati. La procedura prevede: la prescrizione da parte del Medico Specialista, su apposito modulo; la fase autorizzativa a cura dei Medici di Cure Primarie e infine l'allestimento del preparato, a dosaggio personalizzato, da parte delle farmacie, su presentazione di ricetta rossa SSN.

Risultati. Dall'analisi delle ricette dei preparati galenici magistrali allestiti, nel periodo 2009-2015, sono emerse le seguenti risultanze: 1.868 preparazioni allestite; 130 pazienti trattati, prevalentemente di sesso maschile e appartenenti alla fascia di età 0-15 anni; i principi attivi maggiormente prescritti sono flecainide, captopril, omeprazolo, spironolattone, nadololo, carvedilolo, metoprololo, topiramato, acido ursodesossicolico, citrullina, riboflavina, sodio benzoato; le patologie trattate sono la cardiomiopatia congenita, il reflusso gastroesofageo, l'aritmia ventricolare, la sindrome del QT lungo, l'acidosi glutarica, l'iperinsulinismo congenito, la sindrome di Noonan, la tetralogia di Fallot; la spesa sostenuta dall'ATS, nel periodo considerato, è stata di 49.827,74 euro.

Conclusioni. L'attuazione e il monitoraggio della corretta adesione al protocollo ha consentito di garantire ai propri pazienti, affetti da malattie rare e/o invalidanti, una migliore e capillare assistenza farmaceutica e il monitoraggio clinico e epidemiologico delle terapie, grazie all'allestimento di preparati orfani, con oneri a carico del SSN.

INDICE DEGLI AUTORI

Addis Antonio	30	Blasi Alessandra.....	18; 31
Agabiti Nera	30	Bocchia Monica	12
Airoldi Chiara	5	Bolcato Jenny.....	49
Almi Paolo	22	Bonora Karin.....	16
Altimari Ilaria.....	6	Bordoni Maurizio	101; 103
Ambrogi Nicoletta.....	90	Borghesi Cristina	56
Amendolagine Sabrina	99	Bosoni Irene	63
Andreassi Marco	22	Botta Daniela	111
Andretta Margherita	38	Bravi Stefano	90
Angelelli Mariacristina.....	7	Brusa Paola	81
Angeletti Silvia.....	57	Bucaneve Giampaolo	90
Antonacci Stefania	52	Bucciardini Giuliano	61; 68
Antoniotti Maria Chiara	5	Budassi Federica	106
Arcuri Gennaro.....	90	Cacciapuoti Fulvio	61; 68
Ariete Vincenzo	90	Caffari Bruno	13
Astolfi Martina	66	Calzona Anna Bianca.....	14
Attanasio Francesco	44	Cammarata Liborio Martino	5
Auciello Patrizia.....	8; 67	Cammarota Simona.....	15
Baccetti Fabio	85	Cannarile Grazia	95; 96; 97; 98
Bacis Giuseppe.....	94	Capelli Oreste	16
Barbabetola Giuliana.....	90	Cappellacci Valentina	106
Barboro Stefano	61	Capuano Annalisa	34; 36
Barchielli Alessandro.....	87	Capuccella Marinella	101; 103
Baroetto Parisi Raffaella	92; 93	Caputi Achille Patrizio.....	49
Barone-Adesi Francesco	3; 5; 85	Cargnino Paola.....	18
Barsotti Simone	20	Carini Michela	90
Bartolini Claudia	44; 85; 87; 88	Carletti Chiara	60
Basadonna Olivia	10	Carletti Rossella	27; 29; 53
Basile Giorgio	109	Carmelina Ariano.....	26
Bazzella Giorgio.....	107	Carnevale Paola	83
Bedussi Francesca	94	Carrara Milena	94
Bellelli Francesco.....	16	Cascini Silvia	30
Belviso Siro.....	115	Castellana Maria	95; 96; 97; 98
Benedetti Alessandro	90	Castellani Alessio.....	90
Berardi Fiorella	5; 11; 33	Casuccio Alessandra	100
Berrettini Mauro	90	Catania Alberto	77
Berti Alessandra	18	Catarci Teresa	19
Bianchi Fabrizio	20	Caturano Michele	61; 68
Bianco Maria Teresa	12; 22	Cecoli Sonia	16
Bianco Rita.....	12	Cena Tiziana	3
Biondi Federica	74	Cendron Luisella.....	5
Bizzoca Giorgia.....	90	Cervi Monica	66

Chiabrando Giacomo	72	Dominijanni Sara	14
Chielli Angela	52	Donnini Sandra	87
Chinellato Alessandro	49; 88	Drago Filippo	46
Chini Francesco.....	31	Eleftheriou Georgios	94
Chivoloni Massimo	101; 103	Esposito Stefania.....	23; 24; 25; 114
Cicala Michele	51	Faggiano Fabrizio	3
Ciccozzi Massimo	57	Faggiano Maria Ernestina	99
Ciofini Sara	12	Falciglia Stefania	47; 48
Citarella Anna	15	Falciola Chiara	74
Coi Alessio.....	20	Fano Valeria.....	31
Colaceci Sofia	13	Fanti Eleonora.....	107
Colini Elide.....	101; 103	Faraoni Lorella.....	94
Colombino Cristina	22	Fares Lidia	64
Conti Valeria	15	Favalli Sonia	11; 33
Corbi Graziamaria.....	15	Favi Brigitta.....	101; 103
Corrao Giovanni.....	88	Fedele Daniela	27; 29; 53
Costa Giorgio	38	Ferrajolo Carmen	34; 36; 85
Costa Giuseppe.....	3	Ferrante Mauro	100
Costa Laia Anna.....	92; 93	Ferrari Fabio	107
Costantini Monya	90	Ferretti Alessandra.....	65
Cristofori Cristiana.....	90	Ferretti Alessia	68
Crusco Mariassunta.....	60	Ferri Carla	90
Curatola Carlo	61	Ferroni Eliana	38
D'Arrigo Graziella	49	Ferruzzi Marcello	74
Da Cas Roberto	13; 85	Fersini Giuseppina	23; 24
Dairaghi Mariangela.....	5; 11; 33	Filogna Marco.....	31
Davanzo Franca.....	74	Fontana Andrea	109
Davoli Marina	30	Fornero Anna	77
De Cristofaro Raffaele	90	Fortes Cristina.....	31
De Fina Mariarosanna	23; 24; 25; 114	Fortuna Caterina.....	83
De Francesco Adele Emanuela	23; 24; 25; 114	Francesconi Paolo	85
De Girolamo Gianfranco	16	Franco De Gregorio Paola.....	6
De Luca Andrea	22	Fusco-Moffa Iginio	90
De Rosa Francesco	83	Gaiti Dario	63
De Santis Stefano	56	Galante Maddalena	70; 71
De Vecchis Renato	26	Galeazzi Mauro	20
Delfino Marcello	27; 29; 53	Gallo Mariapina	94
Dematteis Daniela	40; 41; 42; 43	Galotto Chiara.....	77
Denas Gentian	38	Garofalo Alessandra.....	83
Di Domenicantonio Riccardo.....	30	Gasbarrini Antonio.....	30
Di Fiandra Teresa.....	107	Geninatti Elisabetta.....	40; 41; 42; 43
Di Gregorio Luigi.....	15	Gennaro Nicola	38
Di Mare Antonio	63	Ghirardi Arianna	88
Di Turi Roberta	8; 14; 18; 67	Giacomazzi Claudio.....	77
Diarassouba Abdoulaye.....	92; 93	Giacometti Roberta	70; 71
		Giampreti Andrea.....	94

Giannandrea Almagrazia	52
Gini Rosa.....	20; 44; 85; 87; 88
Giordano Felice.....	74
Giorgi Rossi Paolo	65
Giorgi Silvano	87
Giorgianni Francesco	34; 49; 85; 109; 112
Giorni Loredano	40; 41; 42; 43
Giuliano Maria Concetta.....	61
Giusti Angela	13
Giusto Maria Luigia	27
Gnavi Roberto	3; 81
Gozzo Lucia	46
Gradellini Federica.....	64
Grinta Roberto.....	47; 48
Ientile Valentina.....	34
Ingrasciotta Ylenia	49; 112
Ioele Domenica	51
Iori Elisa.....	66
Ippoliti Gloria.....	111
Kirchmayer Ursula.....	88
Kohn Anna	30
Lacroix Martina.....	59
Lamesta Chiara.....	52
Lapadula Silvia.....	53
Lapi Francesco	85; 88
Lattuada Paola.....	54; 55; 115
Lazzara Antonio	46
Leone Roberto.....	112
Leoni Olivia	54; 55; 115
Leva Roberta	56
Libianchi Sandro	57; 59; 107
Longo Laura	46
Loppi Francesca	59
Lorenzi Federica.....	94
Lucenteforte Ersilia	88
Lupo Barbara.....	77
Luzi Eleonora	60
Maestroni Anna Maria	54; 55; 115
Maffei Daniela	115
Maggini Marina.....	85
Maggioni Gianluigi	115
Magnani Corrado	3; 5
Magnani Silvia	77
Magnotti Maria Cristina	61; 68
Magro Valerio Massimo.....	61; 68
Mamo Francesca	59
Mancini Camilla.....	90
Mancini Laura	101; 103
Manfredi Adele Lucia	79
Manfredini Giulia.....	16
Manicardi Valeria	63
Mansueto Silvana.....	46
Manzin Paola	33
Manzini Paola	11
Manzini Simona	64
Marangon Veronica	79
Marcianò Ilaria.....	49
Marietta Marco	16
Marinai Claudio	44
Marini Chiara	90
Marra Anna	27; 29; 53
Marrazzo Eleonora.....	40; 41; 42; 43
Marri Daniele.....	22
Martino Gianrocco	107
Mascotto Luana.....	90
Massoni Francesco.....	60
Mastrangelo Stefano	65; 66
Mastroeni Simona	31
Matucci Cerinic Marco	20
Mazzuca Fausta.....	8; 67
Mecozzi Alessandra	51
Melis Mauro.....	72
Melita Dario.....	105
Mendicino Francesca.....	90
Mengato Daniele.....	10
Menniti Ippolito Francesca	13
Merigiola Carla	90
Messori Andrea.....	44
Mezzasoma Stefano.....	101; 103
Michele Fiore	68
Michelini Massimo	63
Michelon Eleonora.....	68
Migliardi Aldo	57
Minciaroni Claudio	101; 103
Minciotti Armando.....	61; 68
Mingolla Giuseppina.....	95; 96; 97; 98
Molino Leonardo	74
Monaco Cinzia	56
Monciino Rossana.....	70; 71
Montanaro Nicola	72
Montanera Piergiorgio	77

Moretti Ugo.....	36; 112	Pellegrino Ferdinando.....	82
Morico Sabrina.....	90	Pelosi Marcello.....	60
Morina Marco.....	74	Pengo Vittorio.....	38
Morosetti Massimo.....	14	Pennisi Leonardo.....	74
Moscatelli Valentino.....	44; 87	Pepe Valentina Maria.....	51
Motola Domenico.....	72	Pezzotti Patrizio.....	31
Mugelli Alessandro.....	88	Picariello Roberta.....	3
Munzi Patrizio.....	101; 103	Pierini Anna.....	20
Murrone Alessandro.....	90	Pieroni Federica.....	20
Napoleoni Piero.....	90	Pietraru Clara.....	92; 93
Nappi Antonella.....	76	Pignata Irene.....	81
Nardelli Marco.....	61; 68	Pilotto Alberto.....	109
Nardulli Patrizia.....	7	Piro Brunella.....	6
Naturale Maria Diana.....	23; 24; 25; 114	Pirola Roberta.....	49
Neri Rossella.....	20	Pisterna Alessia.....	70; 71
Nicasi Aurelia.....	90	Pizzimenti Valeria.....	85
Nicolais Rebeca.....	14	Pollina Addario Sebastiano.....	100
Nicotra Mariagrazia.....	111	Poluzzi Elisabetta.....	85
Nisic Andrea Angelo.....	79	Procia Anna Maria Pia.....	59
Norcia Chiara.....	59	Proietti Maria Grazia.....	90
Notari Flavio.....	90	Proni Stefania.....	72
Novati Roberto.....	77	Quaranta Maria Rita.....	74
Onder Graziano.....	88	Rea Federico.....	88
Oria Cristina.....	54; 55	Ricci Serafino.....	60
Orsi Carla.....	16	Ritacca Rossana.....	83
Padayattil Seena.....	38	Roberto Giuseppe.....	44; 85; 87; 88
Pagano Antonio Maria.....	107	Rocchi Rosalba Elisabetta.....	90
Pagliani Ugo Aldo.....	63	Rodolfi Rossella.....	65
Pagnozzi Eugenia.....	18	Rolando Cristina.....	92; 93
Palini Roberta.....	90	Rossetti Barbara.....	22
Palmieri Giorgia.....	79	Rossi Francesco.....	34; 36
Palmisani Leonardo.....	26	Rossi Mariangela.....	90
Pandolfo Mayme Mary.....	31	Rossi Roberto.....	59
Panzavolta Giscardo Fabio.....	74	Salvi Virginio.....	3
Panzeri Ferdinando.....	79	Sangiovanni Anna.....	74; 94
Paoletti Davide.....	87	Santeramo Rossella.....	52
Paraskevi Giannaki.....	105	Santoro Angelo.....	99
Parente Marco.....	81	Santoro Michela.....	95; 96; 97; 98
Pasculli Anna Maria.....	92; 93	Santoro Michele.....	20
Passamonti Basilio.....	90	Saponara Bruna.....	52
Passaro Vincenzo.....	15	Sarti Luca.....	16
Passini Marco.....	101; 103	Saugo Mario.....	38
Pastorello Maurizio.....	100	Scala Giovanni.....	61; 68
Patorno Elisabetta.....	109	Scanavacca Paola.....	27; 29; 53
Pedote Gabriella.....	57	Scaravaggi Giulia.....	74
Pellecchia Giovannimaria.....	111	Scarpa Franco.....	107

Scerbo Gaia	51	Tripepi Giovanni	49
Scondotto Giulia	100	Trippoli Sabina	44
Scoppetta Fausto	101; 103	Trombelli Leonardo	27
Selvi Enrico	20	Trotta Francesco	30
Semeraro Angelo	95; 96; 97; 98	Tubili Claudio	31
Sergi Roberta	105; 106	Ucciero Andrealuna	70; 71
Serinelli Adriana	52	Urso Filippo	83
Settimi Laura	74	Valentini Laura	31
Silvestri Caterina	107	Valsecchi Valter	79
Silvestri Elena	20	Vannucci Andrea	44
Sironi Giovanni	51	Vanoli Jacopo	5
Sottosanti Laura	36; 112	Vasselli Loredana	111
Spagnoli Gianbattista	16	Vecchiatini Renata	27
Spatarella Micaela	76	Vece Rosario	15
Spila Alegiani Stefania	13; 85	Vigo Giancarlo	77
Spini Andrea	44	Viola Ermelinda	112
Stasi Cristina	107	Virgili Gianni	44
Stella Andrea Francesco	74	Visconti Michele	100
Sturkenboom Miriam	109	Vitale Cristiana	88
Sultana Janet	109	Voller Fabio	107
Talarico Rosaria	20	Vulnera Marilù	6
Tari Michele	112	Zappalà Laura	14
Tassielli Domenica	51	Ziche Marina	44; 87
Timelli Laura	31	Zito Maria Cristina	23; 24; 25; 114
Tomoiaga Adriana Monica	74	Zoppellaro Giacomo	38
Toteda Diana	111	Zuccoli Maria Laura	74
Travagli Valter	12	Zuliani Corrado	54; 55; 115
Trifirò Gianluca	34; 36; 49; 85; 88; 109; 112		

*Stampato da De Vittoria srl
Via degli Aurunci 19, 00185 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2016 (n.4) 1° Suppl.