



ISTISAN CONGRESSI 17 | C6

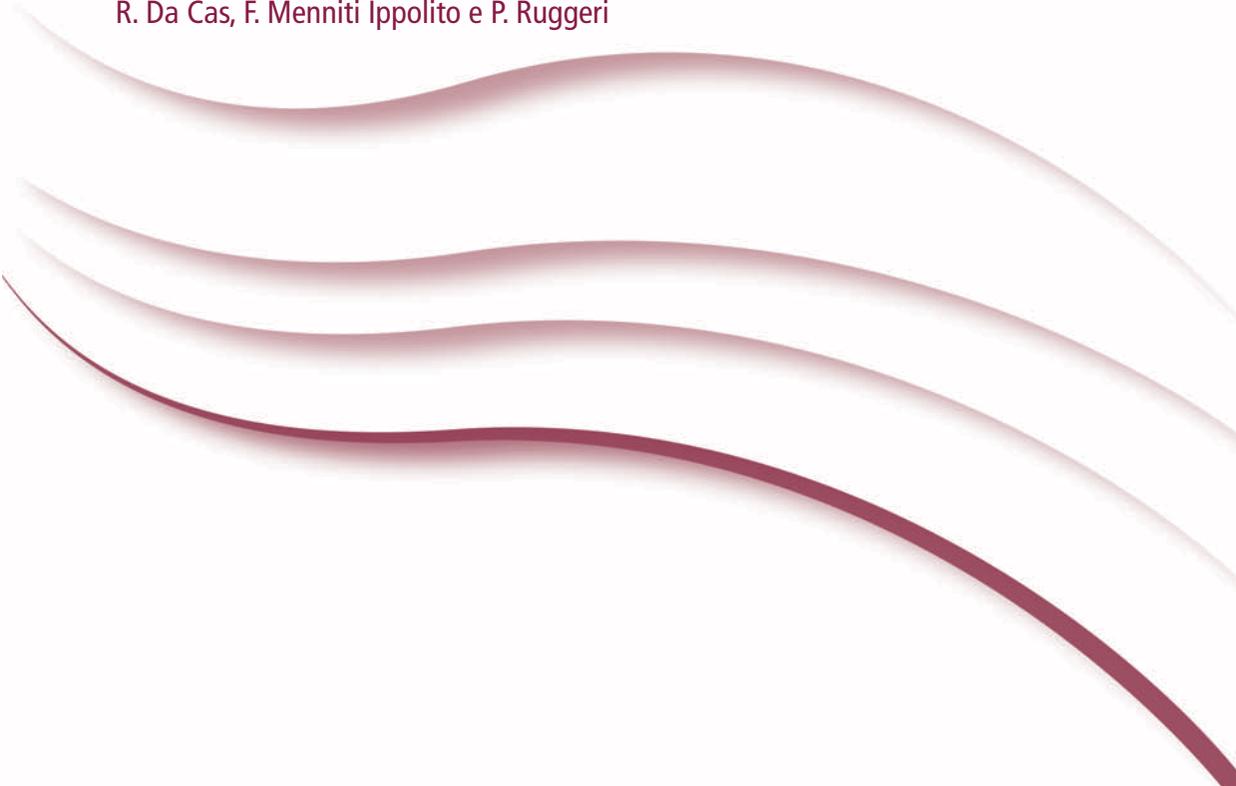
ISSN: 0393-5620 (cartaceo) • 2384-857X (online)

XXVI Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 11-12 dicembre 2017

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXVI Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 11-12 dicembre 2017

RIASSUNTI

A cura di
Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
17/C6

Istituto Superiore di Sanità

XXVI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-12 dicembre 2017. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2017, vii, 109 p. ISTISAN Congressi 17/C6

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventiseiesima edizione, si svolgerà in due giornate. La relazione introduttiva, tenuta dal giornalista Roberto Turno, tratterà di aspetti di comunicazione relativa a decisioni e interventi di particolare rilievo in campo sanitario e farmaceutico. Seguiranno alcuni contributi relativi all'uso e alla sicurezza dei farmaci. Concluderà la giornata una presentazione del dott. Addis sulle attività delle Commissioni Regionali sul Farmaco. La seconda giornata si aprirà con una sessione sull'appropriatezza prescrittiva. L'ultima sessione sarà dedicata ad un dibattito sulle questioni aperte nell'uso *off-label* dei farmaci.

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

Istituto Superiore di Sanità

XXVI National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 11-12, 2017. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2017, vii, 109 p. ISTISAN Congressi 17/C6 (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-sixth edition will take place over two days. The first presentation, held by the journalist Roberto Turno, will deal with communication aspects of decisions and interventions in the health and pharmaceutical fields. Studies on drug use and safety will be presented during the two following sessions. The day will end with a presentation of Dr. Addis on the activities of the Regional Drug Committees. The second day will be opened by a session on prescription appropriateness. The last session will focus on off-label drug use.

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.). *XXVI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-12 dicembre 2017. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2016 (ISTISAN Congressi 17/C6).

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 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 2017
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vii
Riassunti	1
Indice degli autori	105

PROGRAMMA

Lunedì 11 dicembre 2017

- 10.00 Registrazione dei partecipanti
- 10.30 Saluto di benvenuto
A. Del Favero, Direttore Generale Istituto Superiore di Sanità
P. Popoli, Direttore CNRVF, Istituto Superiore di Sanità
- 10.50 Presentazione del Seminario
G. Traversa
- 11.00 *Pillole d'informazione: diciamoci il non detto*
R. Turno

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinano: **M. Rossi, G. Trifirò**

- 11.45 *Impiego dei nuovi inibitori delle integrasi nei soggetti naive HIV⁺: analisi delle prescrizioni presso l'Istituto Spallanzani di Roma*
F. Ferrara
- 12.00 *Analisi delle differenze di genere nell'appropriatezza d'uso di farmaci antiosteoporosi*
O. Leoni
- 12.15 *Valutazione dell'impatto delle nuove limitazioni AIFA sull'uso del palivizumab*
V. Belleudi
- 12.30 *Uso intravitale di farmaci anti-VEGF: studio multiregionale su banche dati amministrative negli anni 2010-2016*
I. Marcianò
- 12.45 *Cannabis per uso medico in Italia*
R. Da Cas
- 13.00 Intervallo e visione poster

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinano: A. Capuano, A. Marra

- 15.00 *Sicurezza a lungo termine dei farmaci in pediatria: analisi della rete nazionale di farmacovigilanza*
C. Ferrajolo
- 15.15 *Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali rispetto agli anti-vitamina k in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in Veneto*
N. Gennaro
- 15.30 *Uso di antidepressivi e rischio di ictus: risultati dello studio longitudinale torinese*
F. Ricciari
- 15.45 *Valutazione della sicurezza delle epoetine biosimilari nei pazienti emodializzati*
G. Stoppa
- 16.00 *Safety di farmaci immunoterapici in oncologia: revisione sistematica e meta-analisi*
A. Spini
- 16.15 *La Cosmetovigilanza in Europa*
L. Saubetin
- 16.30 *Commissioni Regionali sul Farmaco: quel poco o tanto che resta da fare*
A. Addis
- 17.00 *Discussione*
- 17.30 *Chiusura della giornata*

Martedì 12 dicembre 2017

Terza Sessione

IL RUOLO DEL FARMACO NELL'APPROPRIATEZZA DELLE CURE

Coordinano: M. Maggini, S. Nervo

- 9.20 *La deprescrizione in medicina generale: un approccio evidence based*
A. Pizzini
- 9.40 *Farmaci e processo assistenziale in dermatologia*
L. Naldi

10.00 *L'utilizzo del farmaco nei PDTA nella demenza*
N. Vanacore

10.20 *Trattamento farmacologico e integrazione delle cure in oncologia*
G. Longo

10.40 Discussione

11.00 Intervallo

Quarta Sessione

QUESTIONI APERTE SULL'USO OFF-LABEL DEI FARMACI

Coordina: A.P. Caputi

Intervengono: L. Bergamini, A. Clavenna

12.40 Discussione

13.00 Chiusura dei lavori

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXVI 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

ASPETTI FARMACOECONOMICI TERAPIA C-ART HIV NELLA ASL BT: SHIFT BRANDED VS GENERICI

Antifora Rosa Maria Paola (a), Losappio Ruggero (b), Infante Giovanni (b), Ancona Domenica (a)

(a) *Area Farmaceutica Territoriale ASL Barletta, Trani, Andria*

(b) *Unità Operativa Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero, Bisceglie, Barletta-Andria-Trani*

Introduzione. Nella ASL BT è stata effettuata una simulazione per valutare l'abbattimento della spesa derivante dalla prescrizione e, relativa dispensazione in distribuzione diretta, di farmaci antiretrovirali per pazienti HIV positivi, con l'introduzione nei regimi terapeutici in uso, a parità di molecola e dosaggio, dei medicinali generici.

Metodi. Sono stati inseriti nella nostra indagine i pazienti, afferenti all'ambulatorio HIV dell'Unità Operativa di Malattie Infettive del Presidio Ospedaliero di Bisceglie, che hanno ricevuto almeno una prescrizione e una erogazione di cART nel corso del 2016. I dati di spesa nell'anno 2016 sono stati estratti dal sistema gestionale AREAS per quantità consumata e relativa valorizzazione (prezzo di acquisto ivato per unità posologica).

Risultati. Nell'anno 2016, presso l'ambulatorio HIV, sono stati trattati con terapia antiretrovirale 292 pazienti, dei quali 216 maschi e 76 femmine, con un'età media rispettivamente di 48,4 e 46,3 anni. La spesa sostenuta nel 2016 per i farmaci antiretrovirali è stata pari a 2.243.524 di euro con un incremento percentuale dell'11,39 verso il 2015 (2.015.937 euro). Il costo medio mensile di spesa per paziente nel 2016 è stato pari a 641 euro, quello annuale a 7.690 euro. Si è proceduto, quindi, a valorizzare il risparmio qualora avvenisse nel nostro centro uno *switch* dai medicinali *branded* a favore di quelli generici, nel tempo divenuti disponibili sul mercato. Escludendo la lamivudina, già utilizzata nella forma genericata, si è proceduto a una stima del risparmio con l'utilizzo dei generici lamivudina/zidovudina, lamivudina/abacavir, efavirenz, nevirapina e tenofovir disoproxil, con un abbattimento presumibile del 40% sul prezzo di acquisto. Il risparmio è stato quantificato in 107.340 euro, pari al 5% sulla spesa totale.

Conclusioni. Verificata nella pratica clinica, anche in questo ambito terapeutico, la farmaco-equivalenza tra originali e generici, l'utilizzo di questi ultimi libera risorse che possono e devono essere riutilizzate per finanziare l'introduzione in terapia dei nuovi farmaci HIV. Le procedure di rinegoziazione sono da attivare prontamente quando entra un generico nel mercato. Nella molteplicità di criteri utili nell'individuare la terapia più rispondente alle esigenze, non solo cliniche, del paziente, non potrà essere considerato marginale il risparmio derivante dall'uso dei generici. Piuttosto, evidenzierà l'attenzione verso una buona governance del farmaco per evitare il conflitto, in termini di risorse, tra sostenibilità e innovazione, a garanzia di una sempre maggiore efficacia e sicurezza in terapia.

PREVALENZA E DETERMINANTI DELL'USO DI ANTIPSICOTICI TRA GLI ANZIANI CON DEMENZA NEL LAZIO

Bargagli Anna Maria, Marino Claudia, Agabiti Nera, Cascini Silvia, Davoli Marina
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, ASL
Roma 1, Roma

Introduzione. I farmaci antipsicotici (AP) sono spesso usati per gestire i sintomi comportamentali e psicologici nelle persone affette da demenza. In questi pazienti l'efficacia degli AP è limitata e il loro uso è associato a gravi effetti avversi quali la polmonite, l'ictus e l'aumento della mortalità per tutte le cause. Nonostante gli avvisi sul rischio legato all'assunzione di AP, emessi a partire dal 2004 da agenzie internazionali e nazionali, in Italia il loro uso non è diminuito. Gli obiettivi di questo studio sono descrivere il *pattern* d'uso di AP nella popolazione con demenza identificata attraverso i Sistemi Informativi Sanitari (SIS) regionali e indagare i determinanti del primo uso.

Metodi. La popolazione in studio è costituita da pazienti affetti da demenza (≥ 65 anni) residenti e assistiti nel Lazio identificati con un algoritmo basato sull'uso degli archivi delle dimissioni ospedaliere, della farmaceutica e delle esenzioni. Per la stima della prevalenza di uso di AP sono stati considerati i pazienti prevalenti all'inizio di ciascun anno, negli anni 2012-2015. Per l'analisi dei determinanti del primo uso è stata utilizzata la coorte del 2012 e i pazienti sono stati seguiti fino alla data della prima prescrizione di AP (data indice), o data di morte, o di emigrazione o di fine studio (31/12/2015). Sono stati inclusi solo i nuovi utilizzatori (assenza di prescrizioni nei 24 mesi precedenti la data indice). È stato utilizzato un modello di regressione di Cox includendo fattori socio-demografici e clinici.

Risultati. Nel periodo 2012-2015 il numero dei pazienti con demenza passa da 33.529 a 35.122, pari 3% della popolazione residente. La prevalenza annuale grezza di uso di AP è 24,8% nel 2012 e arriva a 27,4% nel 2015. La quetiapina è il farmaco più frequentemente prescritto (15%). I fattori associati ad una maggiore probabilità di uso sono: il genere (HR donne vs uomini: HR 1,2, 95% IC 1,13-1,28), l'età (HR 75-84 anni vs 65-74: 1,26, 95% IC 1,15-1,37) e il pregresso uso di antidepressivi (HR 1,59, 95% IC 1,50-1,69). La presenza di ipertensione (HR: 0,88, 95% IC 0,81-0,96) e la residenza fuori Roma (HR: 0,94, 95% IC 0,88-0,99) risultano essere fattori che riducono il rischio di trattamento.

Conclusioni. Questo studio evidenzia un importante e crescente utilizzo di farmaci antipsicotici come terapia sintomatica della demenza a fronte degli allarmi sugli eventi avversi da parte delle agenzie del farmaco. Lo studio sottolinea la rilevanza dei SIS per l'identificazione della popolazione affetta da demenza e il monitoraggio dei trattamenti farmacologici.

FARMACOUTILIZZAZIONE IN ONCOLOGIA: VALIDAZIONE DEI FLUSSI DI DATI AMMINISTRATIVI

Bartolini Claudia (a), Roberto Giuseppe (a), Moscatelli Valentino (b), Barchielli Alessandro (c), Paoletti Davide (d), Giorgi Silvano (d), Donnini Sandra (b), Ziche Marina (b), Monti Maria Cristina (e), 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

(e) Medicina Sperimentale e Forense, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi, Pavia

Introduzione. In Italia, i flussi di dati amministrativi sono largamente utilizzati per studiare l'utilizzo *real-world* dei farmaci. Tuttavia, queste banche dati non sono generalmente in grado di tracciare l'utilizzo dei farmaci in ambiente ospedaliero a livello di paziente e/o d'indicazione d'uso. L'obiettivo di questo studio è stato quello di validare la qualità dei flussi di Dati Amministrativi della Regione Toscana (DAR) come fonte per la conduzione di studi di farmaco utilizzazione di farmaci oncologici.

Metodi. Utilizzando la banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena (FOS), sono stati identificati i pazienti maggiorenni con ≥ 1 somministrazione di rituximab tra 1/1/2011 e 31/12/2014 nei reparti di oncologia ed ematologia dell'Azienda Universitaria Ospedaliera Senese. I record estratti da FOS sono stati agganciati a DAR attraverso l'identificativo anonimo regionale (*record linkage* deterministico). I pazienti sono stati seguiti per 365 giorni a partire dalla 1^a dispensazione in FOS o in DAR (data d'ingresso nella coorte). Abbiamo osservato le dispensazioni di rituximab in ciascuna fonte, assumendo che le dispensazioni registrate con ≤ 3 giorni di differenza nelle due banche dati corrispondessero allo stesso episodio di trattamento. Per le dispensazioni registrate in entrambe le fonti è stato confrontato il dosaggio medio. È stato calcolato il numero medio di dispensazioni per paziente utilizzando entrambe le fonti o solo DAR. Per le dispensazioni presenti solo in FOS, e non in DAR, abbiamo calcolato la percentuale di quelle avvenute in regime di ricovero nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Risultati. In FOS sono stati identificati 307 pazienti: tra questi, 295 avevano ≥ 1 dispensazione registrata in DAR. Sono stati identificati un totale di 1.951 episodi di trattamento: 1.757 in FOS, 1.576 in DAR e 1.382 in entrambe. Tra i pazienti presenti in entrambe le fonti, la dose media per paziente calcolata in FOS è risultata $< 3\%$ rispetto a quella calcolata in DAR. Le dispensazioni in DAR sono risultate il 20% in meno di quelle in FOS o DAR. Il 40% delle dispensazioni presenti in FOS e non in DAR era durante *day-hospital*.

Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio hanno dimostrato che DAR identifica in modo affidabile i pazienti in trattamento con rituximab e con una buona sensibilità le somministrazioni del farmaco. Il dosaggio è registrato in modo coerente nelle due fonti, tuttavia il numero medio di somministrazioni per paziente potrebbe essere sottostimato utilizzando solo DAR. Futuri sviluppi di questo studio permetteranno di validare le indicazioni d'uso derivate in DAR attraverso le SDO.

LAMOTRIGINA E ALLATTAMENTO AL SENO: ANEMIA NORMOCROMICA NORMOCITICA E NEUTROPENIA ASINTOMATICA IN UN LATTANTE DI 40 GIORNI

Bedussi Francesca (a), Relli Valentina (b), Faraoni Lorella (a), Eleftheriou Georgios (a), Gallo Mariapina (a), Giampreti Andrea (a), Lorenzi Federica (a), Sangiovanni Anna (a), Chiara Francesca (a), Maccioni Rosella (b), Pilloni Pier Paolo (b), Falchi Maria Giovanna (a), Scanu Mariapiera (b), Butera Raffaella (a), Bacis Giuseppe (a)

(a) Centro Antiveneni e Tossicologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

(b) Unità Operativa di Pediatria, Presidio Ospedaliero CTO Iglesias, ASSL Carbonia, Carbonia-Iglesias

Introduzione. L'epilessia rappresenta una patologia che necessita di una terapia cronica. La lamotrigina a basse dosi (<200 mg/die) è considerata sicura in allattamento.

Caso Clinico. Un neonato di 40 giorni è giunto alla nostra osservazione per pianto inconsolabile e recente rifiuto ad alimentarsi. Nato a termine, allattato in modo esclusivo al seno, sviluppo postnatale normale e adeguato incremento ponderale. All'esame obiettivo presentava cute e mucose pallide e addome meteorico. La madre era in terapia con lamotrigina per epilessia; durante la gravidanza la dose/die era stata gradualmente incrementata da 120 mg a 200 mg/die nel terzo trimestre; dopo il parto, era stata ridotta a 150 mg/die. All'ingresso, gli esami ematobiochimici evidenziavano anemia normocitica normocromica (Hb 8,5 g/dL). Sono state escluse emolisi, infezioni e sanguinamenti; acido folico e vitamina B12 erano in *range*. Si è posto il sospetto diagnostico di anemia indotta da lamotrigina. La concentrazione plasmatica del farmaco del lattante era 1,4 mg/L (*range* terapeutico adulti: 2,5-15 mg/L). L'allattamento al seno è stato, quindi, ridotto e la dieta supplementata con latte in formula. Dopo 10 giorni l'anemia non è migliorata ma si è manifestata neutropenia asintomatica (330 cellule/mm²). Pertanto, l'allattamento al seno è stato interrotto, con rapida normalizzazione degli esami ematobiochimici.

Discussione. La farmacocinetica della lamotrigina presenta differenze durante gravidanza, puerperio e allattamento. La *clearance* aumenta nella gravidanza, diminuisce nel puerperio, infine aumenta, sino ai valori precedenti la gravidanza, in terza settimana *post-partum*. Questo espone il lattante a concentrazioni di farmaco variabile a parità di dose somministrata. In lattanti esposti alla lamotrigina attraverso il latte materno sono stati descritti diversi eventi avversi, potenzialmente gravi: caso di apnea severa con necessità di rianimazione cardio-polmonare, in un neonato di 16 giorni, allattato al seno da madre epilettica. Stimato un valore medio del rapporto concentrazione latte/plasma del 41,3% (*range* 33,0-49,6%) e concentrazione plasmatica nel lattante del 18,3% del livello plasmatico materno (dose teorica nel lattante: 0,51mg/kg/die; dose relativa nel lattante: 9,2%). I neonati sono a rischio di presentare elevate concentrazioni plasmatiche di lamotrigina, per l'imaturità dei processi di glucuronidazione epatica e per il basso legame alle proteine plasmatiche. Se il farmaco è necessario per la madre, l'allattamento non dovrebbe essere interrotto, ma è importante monitorare attentamente il lattante, per i

potenziali eventi avversi (*rash* cutaneo, depressione midollare). Il dosaggio plasmatico della lamotrigina nel lattante trova un razionale diagnostico nel sospetto di sovraesposizione al farmaco.

SEVERA ENCEFALOPATIA INDOTTA DA IFOSFAMIDE: EFFICACIA TERAPEUTICA DEL BLU DI METILENE IN UN PAZIENTE ONCOLOGICO DI 6 ANNI

Bedussi Francesca (a), Provenzi Massimo (b), Giampreti Andrea (a), Eleftheriou Georgios (a), Foglia Carlo (b), Butera Raffaella (a), Giraldi Eugenia (b), Cavalleri Laura (b), Faraoni Lorella (a), Gallo Mariapina (a), Bacis Giuseppe (a)

(a) UOSD, Centro Antiveneni e Tossicologia, Teratology Information Service, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

(b) Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. L'ifosfamide è un chemioterapico utilizzato nel trattamento di tumori solidi ed ematologici. Nel 10-30% dei pazienti che hanno ricevuto dosaggi elevati, è stata descritta un'encefalopatia farmaco-correlata. Il meccanismo tossico non è stato ad oggi identificato. L'uso di blu metilene per il trattamento dell'encefalopatia indotta da ifosfamide è controverso, e il meccanismo d'azione non del tutto chiarito. I casi riportati in letteratura coinvolgono principalmente pazienti adulti.

Caso Clinico. Paziente di 6 anni (22 kg) affetto da Neurofibromatosi di tipo 1, a cui veniva posta diagnosi di Nefroblastoma stadio IV. Da dicembre 2015 a gennaio 2016, in trattamento chemioterapico neoadiuvante: actinomicina-D (1,35 mg/m² settimane 1,3,5), vincristina (1,5 mg/m² settimane 1-6), doxorubicina (40 mg/m² settimane 1,3) (regime E, protocollo TW AIEOP 2003). Nel febbraio 2015 nefrectomia sinistra e metastasectomia polmonare, seguito da radioterapia adiuvante (19,8 Gy/11 frazione) e chemioterapia adiuvante con actinomicina-D (1,35 mg/m² settimane 1,5), doxorubicina (20 mg/m² settimana 3) e vincristina (1,5 mg/m² settimane 1-6) (regime D, protocollo TW AIEOP 2003). Nel marzo 2016 prosegue la chemioterapia con doxorubicina (40 mg/m² giorno 1) e ifosfamide (3.000 mg/m²/die giorni 1,2). Il 2° giorno del ciclo chemioterapico, subito dopo l'infusione di ifosfamide, il paziente ha sviluppato un'encefalopatia di grado 4 con allucinazioni, letargia, disorientamento, ipotonia e sintomi extrapiramidali (distonia e bruxismo). L'elettroencefalografia ha mostrato anomalie elettriche compatibili con tale quadro. Sospettata la diagnosi di encefalopatia indotta da ifosfamide, è stato impostato trattamento con blu di metilene: 30 mg/m² e.v. in 45 minuti ogni 4 ore, per sei dosi totali in 24 ore. La clinica è migliorata, con completa risoluzione del quadro entro le 36 ore dall'inizio del blu di metilene. Nei cicli successivi di chemioterapia l'ifosfamide è stato sostituito con ciclofosfamide (750 mg/m² giorni 1,2) senza effetti tossici.

Discussione. Diversi sono i meccanismi di tossicità ipotizzati. In primo luogo, la cloretilammina, principale metabolita neurotossico di ifosfamide determinerebbe un blocco della capacità di fungere da accettori di elettroni delle flavoproteine della catena respiratoria mitocondriale. Altro importante meccanismo è mediato dalle monoaminossidasi tissutali extraepatiche e plasmatiche, che permettono la metabolizzazione dell'ifosfamide a cloroacetaldeide. Il blu metilene può agire come accettore alternativo di elettroni sostituendo l'attività delle flavoproteine e permettendo così

la normale attività della catena respiratoria mitocondriale; inibisce, inoltre, la formazione di cloracetaldeide, attraverso l'attività delle monoamminossidasi. Nel nostro paziente, il blu di metilene ha migliorato drasticamente il quadro di grave encefalopatia tossica. L'uso di blu di metilene può rappresentare, quindi, un trattamento valido per l'encefalopatia correlata a ifosfamide, anche nella popolazione pediatrica e, potrebbe essere considerato come profilassi nei pazienti a rischio.

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLE NUOVE LIMITAZIONI AIFA SULL'USO DEL PALIVIZUMAB

Belleudi Valeria, Salvitti Tommaso, Trotta Francesco, Pinarelli Luigi, Davoli Marina, Addis Antonio

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma

Introduzione. Fin dalla sua introduzione nel mercato il palivizumab è stato indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore che richiedono ospedalizzazione, provocate dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). Indipendentemente da quanto riportato nella scheda tecnica, le raccomandazioni d'uso del medicinale sono cambiate nel tempo a livello internazionale e nazionale. Nel 2016 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha modificato, attraverso l'aggiornamento del piano terapeutico, i criteri che regolano il rimborso del farmaco limitandolo ai neonati con età gestazionale ≤ 29 settimane e rendendolo disponibile invece per alcune categorie particolarmente a rischio non previste dalla scheda tecnica. Gli obiettivi di questo studio sono quello di misurare l'impatto delle nuove decisioni regolatorie relative al palivizumab sulle ospedalizzazioni nella popolazione target e sul numero di prescrizioni con palivizumab registrate in pazienti con meno di 2 anni prima e dopo le modifiche dei criteri di rimborso del farmaco.

Metodi. Le analisi sono state realizzate sulla base delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e delle prescrizioni dei farmaci rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio nei bambini sotto i 2 anni. Le analisi hanno tenuto conto del periodo epidemico del VRS prima della pubblicazione della nuova indicazione AIFA (1 ottobre 2014-1 aprile 2015; 1 ottobre 2015-1 aprile 2016) e dopo (1 ottobre 2016-1 aprile 2017). Gli esiti in studio sono il tasso di ospedalizzazione collegabile al VRS e il tasso di utilizzo di palivizumab somministrato alla popolazione in esame.

Risultati. Il totale dei bambini ricoverati per complicanze legate al VRS compreso nello studio è pari a 1.663. In questa coorte, nel periodo precedente l'introduzione delle nuove regole AIFA, il tasso di ospedalizzazione registrato è stato pari a 6,2 per 1.000 bambini di età compresa tra 0-2 anni e residenti nel Lazio verso il 5,1 per 1.000 osservato nella stessa popolazione nel periodo post-decisioni AIFA ($p=0,0007$). Il numero di dosi del palivizumab ha registrato nel periodo post-decisioni AIFA una riduzione del 36%. Tali risultati vengono confermati anche tenendo conto delle diverse classi di età dei bambini sotto i 2 anni (il 61,2% delle infezioni era nella classe di età 0-3 mesi) e dell'età gestazionale alla nascita.

Conclusioni. Lo studio, confermando quanto già osservato in altri contesti, mostra che l'implementazione nel 2016 delle nuove decisioni AIFA per il rimborso del palivizumab non è stato associato ad un aumento di ospedalizzazione per VRS nella popolazione target a fronte di una concomitante riduzione significativa del numero di dosi prescritte di palivizumab.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI. ANALISI DEI DATI IN UNA ASL ROMANA

Blasi Alessandra (a), Leva Roberta (b), Pagnozzi Eugenia (a), Di Turi Roberta (a)

(a) ASL Roma 3, Roma

(b) Regione Lazio, Roma

Introduzione. La Farmacovigilanza è strumento fondamentale nella gestione delle informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, ma l'attività di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) resta ancora poco praticata. Nella ASL Roma3 nell'ultimo periodo si è inteso sensibilizzare gli operatori attraverso una serie di iniziative (eventi formativi, incontri di Reparto e Medicina Generale, fogli informativi); l'analisi dei dati nei primi nove mesi dell'anno ha consentito di verificare i primi risultati.

Metodi. Sono stati elaborati i dati delle Segnalazioni registrate nel territorio aziendale nel periodo gennaio-settembre 2017 (fonte Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF). I dati, confrontati con lo stesso periodo dell'anno precedente, sono stati stratificati per gravità, fonte, categoria farmaco (ATC) e classe (*System Organ Classes* - SOCs).

Risultati. Tra gennaio-settembre 2017 sono state registrate 76 segnalazioni (a fronte di 18 del 2016), il 42% delle quali è stata descritta come "grave". 32 provenivano da specialisti mentre 11 da medici ospedalieri (di cui 5 dai Presidi Ospedalieri Aziendali); 3 da MMG/PLS, 4 dagli infermieri e 1 dai farmacisti. Significativa l'attività da parte dei cittadini (33%). In base alla categoria terapeutica (ATC I livello) 33 segnalazioni (43%) sono riferite alla categoria L-antineoplastici ed immunomodulatori, 14 agli antimicrobici, 6 a farmaci per malattie-ematologiche (prevalentemente anticoagulanti). Sulla natura delle sintomatologie/effetti descritti (SOCs), ne è risultato che 25 eventi riferiti, erano a carico dell'apparato-cardiovascolare, 19 a patologie-sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, 12 a effetti sul sistema-nervoso, 10 apparato-gastrointestinale, 9 sulla cute e tessuto-sottocutaneo. Con l'introduzione della piattaforma *on-line* per la compilazione/invio informatico (Vigifarmaco), ben 36 sono state le schede inserite mediante la piattaforma (di cui 13 da cittadini).

Conclusioni. La Segnalazione nel territorio aziendale ha registrato nel periodo gennaio-settembre 2017 un buon incremento; aumenta il contributo dei cittadini (più che raddoppiati rispetto al periodo precedente), probabilmente maggiormente sensibilizzati alle questioni relative alla sicurezza dei farmaci (e vaccini). La segnalazione da operatore sanitario ad oggi vede un incremento sostenuto soprattutto da specialisti (implicati nella gestione di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo), ed a seguire (anche se meno significativamente) dai medici ospedalieri. Discreto il contributo degli operatori infermieristici. Un ambito critico resta la segnalazione da parte dei MMG/PLS. Le iniziative informative avviate dall'Ufficio di Farmacovigilanza Aziendale insieme alla disponibilità di nuovi strumenti per la segnalazione, programmi di monitoraggio nazionale, hanno probabilmente consentito di verificare l'incremento registrato. Appare quanto mai necessario il maggior coinvolgimento degli operatori sanitari (medici in *primis*) che rappresentano per ruolo e competenza un osservatorio privilegiato e il cui contributo in farmacovigilanza rappresenta fondamentale fonte di informazione.

CONOSCENZA E INFORMAZIONE SUI FARMACI DEI GIOVANI. INDAGINE CONOSCITIVA IN DUE LICEI ROMANI

Bonicatti Lavinia (a), Giammaria Alba (a), Concetti Martina (b), Paciotti Francesco (b), Spila Alegiani Stefania (c)*, Colaceci Sofia (c)*, Maggini Marina (c)*, Salvi Emanuela (c)*

(a) Liceo Classico Statale Giulio Cesare, Roma

(b) Liceo Ginnasio Statale Orazio, Roma

(c) Reparto di Farmacoepidemiologia, Centro Nazionale per la Ricerca Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. Nel febbraio e marzo 2017, per il secondo anno consecutivo, l'ISS ha aderito al progetto "Alternanza scuola-lavoro" che consente agli studenti delle scuole secondarie di trascorrere alcuni periodi nel mondo del lavoro per ottimizzare la loro formazione e indirizzarli nelle scelte future (Legge 107/2015 "La Buona Scuola"). Nel febbraio 2017 quattro studenti dei licei classici Giulio Cesare e Orazio di Roma hanno partecipato al percorso dell'area Prevenzione & Stili di vita "PS.3 Cosa sai e cosa vorresti sapere sui farmaci" organizzato e gestito dai ricercatori del reparto di farmacoepidemiologia del CNRVF. L'obiettivo del percorso è stato quello di rilevare i bisogni conoscitivi dei giovani sui farmaci in generale e valutare le conoscenze sui farmaci da parte dei giovani.

Metodi. L'indagine si è sviluppata in tre fasi: 1) definizione degli obiettivi (albero delle conoscenze), ideazione dell'identità visuale e costruzione del questionario (*brainstorming* per formulare le domande); 2) somministrazione del questionario autocompilato cartaceo e online agli studenti dei licei; 3) inserimento, controllo di qualità e analisi dei dati, interpretazione e presentazione dei risultati.

Risultati. Hanno aderito all'indagine 100 studenti, 74% tramite questionario cartaceo e 26% via web. I 100 rispondenti sono nati fra il 1997 e il 2001, il rapporto maschi/femmine è 0,6. Da questa indagine emerge che il 55% degli studenti ritiene di avere una scarsa informazione sui farmaci, ma quasi il 90% dichiara di volerne sapere di più. Data l'età del campione la maggior parte dei ragazzi riceve indicazioni sull'uso dei farmaci dai genitori, anche se circa il 40% degli studenti li assume in maniera autonoma. Gli argomenti di maggior interesse per i giovani emersi dall'indagine sono stati gli effetti collaterali (69%), l'abuso dei farmaci (65%) e l'uso appropriato degli antibiotici (32%). I farmaci maggiormente utilizzati sono gli antidolorifici, gli antibiotici e gli antinfiammatori, solo il 5% degli studenti dichiara di non aver assunto farmaci nell'ultimo anno. L'acquisto dei farmaci online viene considerato da 9 ragazzi su 100 sicuro e interessante, inoltre il 17% dei ragazzi si rivolgerebbe al web per ottenere informazioni o chiarimenti sui farmaci e il 10% pensa che l'acquisto dei farmaci online possa risultare interessante per i giovani. Gli studenti ritengono inoltre che i prodotti naturali (83%) e gli omeopatici (67%) possano essere considerate terapie efficaci.

Conclusioni. L'indagine condotta tra studenti di alcuni licei romani ha permesso di avere una panoramica sui loro bisogni conoscitivi. I ragazzi risultano essere abbastanza

informati sull'argomento e consapevoli del corretto uso dei farmaci, anche se alcuni ricorrono all'automedicazione e al web per ottenere informazioni.

** Tutor*

USO APPROPRIATO DEL FERRO PARENTALE NELL'ANEMIA DA CARENZA MARZIALE NEI PAZIENTI DIALIZZATI: UN'ESPERIENZA LOCALE

Calzona Anna Bianca (a), Blasi Alessandra (a), Leva Roberta (a), Mottola Maria (a), Cargino Paola (a), Palombo Giuditta (b), Morosetti Massimo (b), Di Turi Roberta (a)

(a) Farmacia, ASL Roma 3, Roma

(b) Nefrologia e Dialisi, ASL Roma 3, Roma

Introduzione. Nella quasi totalità dei pazienti in dialisi la correzione dell'assetto marziale viene raggiunta con ferro parenterale stante la scarsa efficacia o la comparsa di effetti collaterali dei prodotti per via orale e la disponibilità di un accesso venoso in ambiente protetto. Nella realtà della ASL Roma3 i farmaci in uso a base di ferro parentale nei pazienti in dialisi sono il ferrigluconato e, nei pazienti che presentano intolleranza, il ferrocobossimaltoso.

Metodi. Premesso che storicamente vi è sempre stata sottosegnalazione da parte dei prescrittori, sono state estrapolate dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza le segnalazioni di reazioni avverse al ferro parentale nazionali e regionali. Nel I semestre 2017 in Italia le reazioni avverse al ferrigluconato registrate sono state 79 (10 gravi, 54 non gravi e 15 non definite). Nella Regione Lazio sono state segnalate 41 reazioni (4 gravi, 22 non gravi, 15 non definite). Per il ferrocobossimaltoso in Italia le segnalazioni relative allo stesso periodo sono state 34 (9 gravi, 25 non gravi). Lo scopo del lavoro è stato studiare l'andamento prescrittivo del ferro per via endovenosa nei pazienti dializzati con anemia da carenza marziale nella nostra realtà aziendale e realizzarne un'analisi farmaco economica. Sono stati conteggiati i pazienti trattati, suddivisi in dialisi HD e dialisi peritoneale domiciliare, registrata la posologia effettiva e valutati i costi complessivi del trattamento sostenuti dalla Unità Operativa Complessa Nefrologia e Dialisi nel I semestre 2017 comprensivi dei materiali impiegati e del tempo medio dedicato da medici e infermieri.

Risultati. I pazienti complessivi in trattamento dialitico HD sono risultati 154: 124 non hanno avuto problemi col ferrigluconato, 20 hanno mostrato intolleranza e sono quindi stati trattati con ferricobossimaltoso. I pazienti complessivi in trattamento dialitico peritoneale sono risultati 14: 5 trattati con ferrigluconato, 4 pazienti intolleranti è con ferricobossimaltoso. Entrambi i gruppi sono stati trattati settimanalmente se necessario. Il costo medio mensile per paziente sideropenico trattato con ferrigluconato è risultato di € 144,07 in emodialisi e di € 20,88 in peritoneale. Il costo medio mensile per paziente trattato con ferricobossimaltoso è risultato rispettivamente € 117,97 contro € 28,09.

Conclusioni. La disponibilità del ferrocobossimaltoso ha risolto il problema della intolleranza al ferrigluconato, consentendo una adeguata saturazione dei depositi di ferro e quindi un corretto uso degli ESA; il trattamento appare costo-efficace sia in dialisi-peritoneale che in emodialisi (tenendo anche conto dei costi organizzativi). I pazienti trattati sono però troppo pochi per trarne conclusioni farmacoeconomiche statisticamente significative. Sarebbe opportuno e utile dare vita ad uno studio prospettico interventistico multicentrico e comprensivo di analisi farmacoeconomiche.

PERCORSO CLINICO CONDIVISO DI TRATTAMENTO CON IMATINIB EQUIVALENTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA IN CARICO ALLA STRUTTURA DI EMATOLOGIA DELL'APSS DI TRENTO

Campomori Annalisa (a), Urru Silvana Anna Maria (a), Cerù Silvia (b), Aloisi Teresa (b), Toldo Chandrakala (b), Boni Margherita (a), Laner Bruno (a), Fonzi Elisabetta (a), Grattarola Mario (c), Guella Anna (b)

(a) *Farmacia Ospedaliera Trento Nord, Servizio Ospedaliero Provinciale, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento, Trento*

(b) *Sezione Ematologia, Ospedale di Trento, Servizio Ospedaliero Provinciale, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento, Trento*

(c) *Direzione Medica, Ospedale di Trento, Servizio Ospedaliero Provinciale, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento, Trento*

Introduzione. La scadenza del brevetto di imatinib (Glivec®, Novartis) nelle indicazioni ematologiche, alla fine di dicembre 2015, ha portato forte attenzione della comunità clinica e scientifica verso l'utilizzo nella pratica del farmaco equivalente con lo stesso profilo di sicurezza e migliore rapporto costo-efficacia. Dall'analisi della letteratura scientifica sull'efficacia e sicurezza di imatinib equivalente in particolare dai dati raccolti dal registro osservazionale polacco dei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica, in accordo con le ematologhe, si è deciso di promuovere lo *switch* "controllato" dei pazienti in trattamento con Glivec®.

Metodi. Nel mese di gennaio 2017 sono stati organizzati degli incontri tra le specialiste ematologhe, i farmacisti ospedalieri e la direzione medica per condividere le strategie per avviare lo *switch*. Sono state confrontate le schede tecniche dei farmaci a base di imatinib equivalente presenti in commercio, delle indicazioni registrate da AIFA e sulla base delle offerte è stato formalizzato un contratto ponte al prezzo più basso, fino all'espletamento di una gara. Nella prima settimana di febbraio 2017 sono stati raccolti i nominativi di tutti i pazienti e relativi trattamenti in modo da identificare i soggetti che avrebbero ritirato il farmaco nei servizi di distribuzione diretta per re-indirizzarli al reparto per il nuovo piano terapeutico con il farmaco equivalente. È stato predisposto un opuscolo illustrativo per presentare le caratteristiche e il significato dei farmaci equivalenti ai pazienti e per uniformare le informazioni ai clinici.

Risultati. Il monitoraggio effettuato nel mese di settembre 2017 ha dimostrato che tutti i 66 pazienti in terapia con Glivec® nelle indicazioni ematologiche sono stati switchati ad Imatinib®Sandoz. Il test molecolare è stato utilizzato come parametro clinico di monitoraggio. Gli eventi avversi riscontrati durante la terapia con l'equivalente sono stati paragonabili a quelli registrati con Glivec®. Da febbraio al settembre il risparmio correlato all'utilizzo del farmaco equivalente è stato superiore a 700.000 € (pari al 80%).

Conclusioni. L'imatinib è stato incluso nella lista di trasparenza dell'AIFA, sarebbe stata possibile la sostituzione automatica, ma i professionisti di APSS hanno preferito condurre un percorso clinico condiviso e di monitoraggio molecolare intensivo dei pazienti

per gestire il cambiamento e favorire l'implementazione nella pratica clinica del farmaco a brevetto scaduto. Tale processo ha permesso inoltre un rilevante risparmio di risorse da destinare alla sostenibilità di altre terapie innovativo onco-ematologiche.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: MONITORAGGIO DEI TRATTAMENTI E REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE

Carbone Claudia (a), Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), Virno Roberta (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Maione Maria Rosaria (c), Fersini Giuseppina (d)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria, Catanzaro*

(b) *Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(c) *Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale Catanzaro, Lamezia Terme, Catanzaro*

(d) *Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata Regione Calabria, Catanzaro*

Introduzione. L'immissione in commercio dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) già dal 2013 ha costituito una svolta nei seguenti trattamenti: fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, prevenzione degli eventi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio, trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) e infine nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti. I principali vantaggi dell'uso dei NAO rispetto alle precedenti terapie con i farmaci Anti Vitamina K (AVK) sono: minore frequenza di monitoraggio della coagulazione attraverso esami di laboratorio, maggiore velocità di azione, riduzione di eventi emorragici cerebrali, emivita breve, effetto dose risposta prevedibile, minori interazioni alimentari e farmacologiche.

Metodi. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate e analizzate tutte le schede di segnalazione ADR inserite in Calabria dal 01/06/2013 al 31/12/2016. Dal Sistema di Reportistica SAS, Registri di Monitoraggio AIFA, sono stati estratti i dati relativi ai trattamenti avviati e chiusi nella Regione Calabria, nonché le caratteristiche demografiche dei pazienti.

Risultati. Nel periodo considerato, sono stati avviati 4.848 trattamenti con apixaban, di cui 57 chiusi; 201 con edoxaban di cui 3 chiusi; 5.554 con dabigatran di cui 334 chiusi e 6.827 con rivaroxaban di cui 99 chiusi. La causa della fine del trattamento è stata nel 51,3% dei casi la tossicità. La distribuzione demografica mostra una leggera prevalenza del sesso femminile (52%) e una maggiore incidenza nei pazienti con età >80 anni. Dalla RNF risulta che le ADR relative ai NAO sono 25: 1 da apixaban; 17 da dabigatran e 7 da rivaroxaban. Le ADR gravi sono state 9 (36%), 5 sono associate a rivaroxaban, che hanno causato: epistassi, insufficienza renale acuta, emorragia cerebellare e mancato effetto farmacologico; le restanti 4 associate a dabigatran hanno provocato: dolore epigastrico, dolore all'ipocondrio destro, espettorato anormale, mancanza di effetto farmacologico e un decesso per anemia aggravata. La maggiore fonte di segnalazione risulta il medico ospedaliero (64%), seguito da specialista (20%), medico di medicina generale (8%), farmacista (4%) e aziende farmaceutiche (4%).

Conclusioni. Dall'analisi condotta le segnalazioni di ADR in Calabria, relative ai farmaci in oggetto, risultano notevolmente inferiori rispetto ai trattamenti avviati, pertanto

occorre un maggiore coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari, in particolare dei medici di medicina generale, per implementare la sorveglianza dei pazienti in trattamento con i NAO, al fine di migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza dei farmaci.

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DI UNA FORMULAZIONE FARMACEUTICA A BASE DI IDROSSITIROSOLO

Colica Carmela (a), Di Renzo Laura (b), Trombetta Domenico (c), Smeriglio Antonella (c), Bernardini Sergio (d), Cioccoloni Giorgia (e), Costa de Miranda Renata (e,f), Gualtieri Paola (e), Sinibaldi Salimei Paola (b), De Lorenzo Antonino (b)

(a) *Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare, Unità Organizzativa di Supporto di Germaneto, Catanzaro*

(b) *Sezione di Nutrizione Clinica e Nutrigenomica, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(c) *Dipartimento di Chimica Biologica, Farmaceutica e Scienze Ambientali, Università degli Studi, Messina*

(d) *Divisione di Biochimica clinica e Biologia Molecolare Clinica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(e) *Scuola di Dottorato di Scienze Medico-Chirurgiche Applicate, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(f) *Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Ministério dell'Educazione del Brasile, Brasilia*

Introduzione. L'olio extravergine d'oliva (*Extra Virgin Olive Oil* EVOO) è il principale componente lipidico della Dieta Mediterranea (DM). Molti studi, tra cui il *Seven Country Study*, hanno dimostrato che la DM riduce l'incidenza delle malattie cronico-degenerative e che l'integrazione dell'alimentazione con EVOO diminuisce il rischio dei maggiori eventi cardiovascolari. La capacità dell'EVOO di apportare benefici è dovuta a diversi fattori, quali l'elevato contenuto in acidi grassi monoinsaturi, specialmente l'acido oleico. La *Food and Drug Administration* ha riconosciuto l'olio EVOO (23 g/die) come un'indicazione sanitaria valida per contrastare le Malattie Cardiovascolari (MCV). L'EVOO possiede proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, vasodilatatorie e antiaggreganti. L'effetto cardioprotettivo è principalmente dovuto ai composti fenolici, tra cui l'idrossitirosolo è il principale componente. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare ha enunciato le indicazioni sanitarie riguardo specifici composti fenolici dell'EVOO: "L'assunzione giornaliera di 5mg di idrossitirosolo e derivati proteggono i lipidi del sangue dallo stress ossidativo". Basandoci su questo assunto, abbiamo ipotizzato che la somministrazione per tre settimane di 15 mg/die di idrossitirosolo, contenuto in una nuova formulazione di capsule gastroresistenti, potrebbe portare a un cambiamento nello stato nutrizionale.

Metodi. Il saggio incrociato randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto su 28 volontari. È stata effettuata la valutazione di: stato nutrizionale, metaboliti del siero, biomarcatori di stress ossidativo ed espressione di 9 geni correlati a stress ossidativo, infiammazione e MCV. Lo studio consisteva in due cicli di 3 settimane di somministrazione di idrossitirosolo o placebo intervallate da 2 settimane di pausa. All'inizio e alla fine dei trattamenti venivano effettuate: valutazioni della composizione corporea (antropometria, plicometria e bioimpedenziometria); analisi del sangue (stato

antiossidante totale e perossidazione lipidica, profilo glucidico e lipidico); valutazione dell'espressione di geni coinvolti in *pathways* infiammatori o di stress ossidativo (MIF, SOD1, PPAR γ , CAT, CCL2, NF κ B1, MTHFR, APOE e ACE).

Risultati. Biomarcatori di ossidazione, stato antiossidante totale, SOD1 e concentrazione plasmatica di idrossitirosole erano significativamente aumentati, mentre nitrito, nitrato e malondialdeide erano drasticamente ridotti dopo il trattamento; come pure percentuale di massa grassa, plica sovrailiaca e peso.

Conclusioni. Questo studio pilota dimostra che l'assunzione regolare di 15 mg/die di idrossitirosole ha modificato i parametri della composizione corporea e ha modulato il profilo antiossidante e l'espressione di geni infiammatori e ossidativi. I risultati, nonostante il limite del numero ridotto di soggetti arruolati, suggeriscono l'opportunità di una personalizzazione della terapia. Lo studio, ripetuto su più ampia scala acquisterebbe valenza statistica e potrebbe fornire indicazioni epidemiologiche sulla validità della medicina personalizzata.

TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA TRA IL 2014 E IL 2016, VARIAZIONE DELLE PRESCRIZIONI, SWITCH, ADERENZA TERAPEUTICA E VALUTAZIONE DEI COSTI

Consiglio Antonio (a), Decannas Francesca (a), Marzo Pina (a), Calamia Giulia (b), Moreno Angela (c), Corgiolu Maria Bonaria (d), Rodorigo Fabio (d), Riccioni Giovanna (d), Calamia Teresa Anna (e)

(a) Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Pisa

(c) Facoltà di Farmacia, Università CEU San Pablo, Madrid

(d) Assistenza Farmaceutica I Distretto, ASL Roma 1, Roma

(e) Area del Farmaco, ASL Roma 1, Roma

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è la più comune malattia demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale, l'esordio, nella maggior parte dei casi avviene tra i 20 e i 40 anni, con un rapporto di 2-3 a 1 tra donne e uomini.

Metodi. Nel 2012 la Regione Lazio ha determinato che l'erogazione di alcuni farmaci per la cura della SM venisse effettuata attraverso il servizio farmaceutico della ASL di residenza del paziente, al fine di migliorare l'aderenza terapeutica e la continuità dei trattamenti. Sono stati analizzati i dati dei pazienti che dal 2014 al 2016, in seguito alla presentazione di un piano terapeutico, hanno ritirato le terapie presso i distretti della nostra ASL per verificare la percentuale di *switch*, l'aderenza terapeutica e il costo anno/terapia per paziente.

Risultati. Sono stati analizzati e valutati i dati di 400 pazienti, età media 47 anni (*range* 16-71), la maggior parte dei quali (38%) ha un'età compresa tra 41 e 50 anni; in linea con i dati nazionali, le donne sono il 72% (rapporto F/M 3:1). Durante i 3 anni il 21,3% di tutte le confezioni di farmaco erogate erano orali (os) il restante 78,3% sottocute (sc). 108 pazienti hanno cambiato terapia, 44 sono passati da terapia sc a terapia per os e 20 di essi (45,5%) hanno abbandonato il trattamento lo stesso anno dello *switch*; un solo paziente ha cambiato nel corso dei 3 anni 2 trattamenti. L'aderenza media è stata del 74,35%, *range* 8,2-9,41 terapie/pz/anno e un costo medio/pz/anno di terapia è di € 10.236,70 (*range* € 8.553,54- € 13.432,50).

Conclusioni. La possibilità da parte della persona con SM di ritirare il farmaco presso il distretto di residenza rispetto al centro prescrittore garantisce una maggiore continuità della cura e determina un aumento della *compliance*. Dall'analisi dei dati è emerso che il 73% dei pazienti ha mantenuto la medesima terapia, con un'aderenza ai trattamenti in linea con i dati delle principali linee-guida. Trattandosi di un'analisi retrospettiva non sono note le cause che determinano la fine di un trattamento da parte dei pazienti, essi potrebbero sia aver cambiato ASL di residenza sia abbandonato la cura a causa degli effetti avversi sia aver avuto accesso a terapie da somministrare direttamente in ospedale.

ANALISI DEL REGISTRO DI MONITORAGGIO AIFA E DELLE REAZIONI AVVERSI IN UNA COORTE DI PAZIENTI IN TERAPIA CON ZEPATIER

D'Andrea Paola (a), Alicchio Viviana (a), Faggiano Maria Ernestina (b)
(a) Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari
(b) Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari

Introduzione. Zepatier, specialità a base di elbasvir 50 mg e gazoprevir 100 mg è il sesto tra i DAA (*Direct Antiviral Agent*), immessi in commercio in Italia; è indicato nell'epatite C cronica in pazienti con o senza cirrosi compensata con genotipo 1a, 1b e 4; prevede una durata complessiva di 12 settimane in monoterapia e di 16 settimane in associazione a ribavirina. Disponibile dal 25/01/2017, è sottoposto a monitoraggio AIFA ed è prescrivibile da internisti, gastroenterologi e infettivologi. L'obiettivo è quello di analizzare i dati del Registro, evidenziando le sospette reazioni avverse (ADRs) raccolte in distribuzione diretta in un Policlinico Universitario, attraverso il dialogo tra pazienti e farmacisti.

Metodi. Analisi dei trattamenti inseriti nel Registro di monitoraggio AIFA dal 1 maggio 2017 al 31 luglio 2017 e raccolta sistematica di ADRs.

Risultati. L'analisi è stata effettuata su 41 pazienti (20 uomini e 21 donne), di età compresa tra i 40 e gli 80 anni. Nove pazienti hanno effettuato una precedente terapia con interferone e ribavirina. La carica virale HCV risulta essere sempre diminuita, in seguito al primo ciclo di terapia. Ai fini dell'eleggibilità al trattamento è emerso che 36 pazienti presentano genotipo 1b e 5 pazienti il genotipo 4. Il grado di stadiazione della fibrosi è f0 per 8 pazienti, f1 per 12, f2 per 16, f3 per 2 ed f4 per 3. Sono state osservate ADRs in 13 pazienti con genotipo 1b. Di questi, 5 presentano un grado di fibrosi f1, 3 f2, 2 f0, 2 f3 e 1 f4. I pazienti con genotipo 4 non hanno avuto ADRs. Le ADRs che si sono manifestate sono: mal di testa e spossatezza (7 pazienti), diarrea e flatulenza (5 pazienti), caduta dei capelli (3 pazienti), eruzione cutanea e pizzicore dopo esposizione al sole (3 pazienti), febbre e tremori (1 paziente), difficoltà nel parlare (1 paziente). Quest'ultima reazione non è presente nelle Riassunto delle caratteristiche del Prodotto.

Conclusioni. Da telefonate effettuate dai farmacisti presso i pazienti, è risultato che le ADRs osservate sono state, per la maggior parte, reversibili. Il dialogo tra farmacisti e pazienti ha fatto sì che venissero intercettate ADRs, che, altrimenti, non sarebbero state segnalate, confermando come la comunicazione sia un efficace metodo per monitorare gli effetti collaterali dei farmaci. L'assenza di ADRs nei pazienti con genotipo 4 è dovuta probabilmente allo scarso numero.

CANNABIS PER USO MEDICO IN ITALIA

Da Cas Roberto, Salvi Emanuela, Menniti Ippolito Francesca
Reparto di Farmacoepidemiologia, Centro Nazionale per la Ricerca preclinica e clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. In Italia da diversi anni sono utilizzati prodotti, molti dei quali importati dall'Olanda, che contengono varietà di cannabis con diverse concentrazioni di Δ^9 -Tetrahydrocannabinolo (THC) e di Cannabidiolo (CBD). Con il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 è stato avviato il progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis. Nel decreto sono anche specificati, sulla base delle evidenze disponibili, gli impieghi in cui la cannabis può essere utilizzata come trattamento di supporto e per i quali la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni. Nell'ambito del progetto è previsto il monitoraggio delle prescrizioni coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Metodi. A questo scopo è stata predisposta una scheda *ad hoc* nella quale i medici, al momento della prescrizione, devono riportare le informazioni relative a: dati anagrafici dei pazienti (in forma anonima in conformità all'art. 5 comma 3 L. 94/98), prodotto prescritto, posologia in peso di cannabis, esigenze di trattamento riportate sulla ricetta, nonché gli esiti del trattamento nella patologia trattata. La trasmissione dei dati viene effettuata attraverso un sistema *web based* con accesso riservato appositamente realizzato.

Risultati. Alla data del 31 agosto 2017 sono state registrate nel database 5.800 prescrizioni, di queste il 50% proviene dalla Toscana e l'11% dal Friuli-Venezia Giulia. I pazienti trattati sono stati 3.500, le donne rappresentano il 63% e l'età media degli utilizzatori è di 58 anni. L'utilizzo aumenta con l'età e raggiunge il massimo nella fascia 55-59 anni, senza sostanziali differenze tra maschi e femmine. Come atteso i prodotti più utilizzati sono Bedrocan (78% del totale) e Bediol, entrambi importati dall'Olanda. Sono anche presenti 20 prescrizioni di Cannabis Flos FM2 (THC 5-8% e CBD 7,5%-12%), prima varietà prodotta in Italia nel corso del 2017 presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. I medici specialisti, in particolare anestesisti e reumatologi, sono coloro che prescrivono in misura più elevata prodotti a base di cannabis; mentre il 16% delle prescrizioni sono state effettuate da medici di medicina generale. La via di somministrazione più utilizzata è quella orale (87%) in forma di decotto. Il 44% delle prescrizioni riportano come esigenza di trattamento l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) e il 14% l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali. Per tutti i prodotti e per tutte le esigenze di trattamento si rileva un'elevata variabilità nei dosaggi prescritti. In sei pazienti su dieci il trattamento con cannabis integra la terapia convenzionale.

Conclusioni. La raccolta e l'analisi dei dati *real-world* delle modalità d'uso possono fornire importanti informazioni agli operatori sanitari e migliorare l'appropriatezza d'uso delle preparazioni magistrali a base di cannabis.

EVENTI AVVERSI E FARMACOVIGILANZA DELLA RECENTE IMMUNOTERAPIA DEL MELANOMA

De Maddi Gian Marco (a), Venturelli Adele (b)

(a) Farmacia Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

(b) Referente Farmacovigilanza, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. Ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab sono stati autorizzati da AIFA per la terapia di prima linea del melanoma avanzato. Sono farmaci che sbloccano il sistema immunitario inibendone i checkpoint e attivando le difese dell'organismo nei confronti del tumore. I loro eventi avversi immuno-correlati (irAEs) interessano principalmente la cute, l'apparato gastrointestinale, il fegato, il sistema endocrino. Tali farmaci sono soggetti a monitoraggio e gli operatori sanitari devono segnalare ogni eventuale reazione avversa osservata. Gli Autori hanno inteso valutare se il monitoraggio sia risultato finora utile per l'aggiornamento del rapporto beneficio-rischio dei tre inibitori dei *checkpoint* immunitari.

Metodi. Sono state raccolte tutte le sospette reazioni avverse (ADRs) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel biennio 2015/2016 a seguito dell'uso dei tre farmaci nella terapia del melanoma. Le ADRs sono state confrontate con gli effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle relative specialità medicinali e con eventuali evidenze della letteratura reperite in *Pubmed-Medline* e *Cochrane Library*.

Risultati. Dal 1 gennaio 2015 al 31 ottobre 2016 sono state raccolte 111 segnalazioni di ADRs e ne sono state valutate circa la metà (57) in quanto la descrizione delle altre non ha consentito di classificarle. Il principale evento avverso segnalato è la diarrea (40%) e 23 ADRs sono state valutate gravi. Soltanto in 3 delle segnalazioni esaminate è specificato l'impiego di un immunosoppressore. Dal confronto con le reazioni avverse riportate negli RCP dei tre farmaci e con quanto descritto in letteratura, si è rilevato che le ADRs raccolte in RNF sono irAEs note di questi farmaci che possono essere trattate adeguatamente, se precocemente riconosciute, con farmaci immunosoppressivi sistemici.

Conclusioni. La sorveglianza post-autorizzazione di ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab, pur producendo un apprezzabile numero di segnalazioni, non ha finora contribuito ad aggiornare il profilo di sicurezza di tali farmaci. La gravità degli eventi avversi ha richiesto generalmente il ricovero in ospedale: il riconoscimento e il trattamento di tali reazioni può essere stato non appropriato o tardivo. Pertanto non tutti gli operatori sanitari sono stati raggiunti da una chiara e completa informazione sugli eventi avversi di questi farmaci, la loro identificazione e terapia. In collaborazione con l'oncologo, il farmacista ospedaliero può promuovere programmi informativi per assicurare al personale sanitario la disponibilità di conoscenze che consentano un approccio adeguato alla tossicità immuno-correlata di questi tre farmaci. L'obiettivo è garantire una prestazione sanitaria efficace ma anche efficiente con la riduzione dei costi connessi, in questo caso, alle terapie inappropriate e all'eccessiva ospedalizzazione.

IPONATREMIA TIAZIDE-RELATA E FRATTURE SPINALI OSTEOPOROTICHE: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

De Vecchis Renato (a), Ariano Carmelina (a), Di Biase Giuseppina (b)

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

(b) *Divisione di Geriatria, Unità di Neuro-Riabilitazione, Clinica S. Maria del Pozzo, Somma Vesuviana, Napoli*

Introduzione. Nelle donne in post-menopausa la associazione dell'uso cronico di diuretici tiazidici con un aumento del rischio di fratture da fragilità ossea, in particolare fratture vertebrali, è stata messa in luce da uno studio prospettico relativamente recente. Tuttavia, il concetto che le tiazidi esercitino un effetto benefico sulla struttura dell'osso è ancora l'opinione predominante. L'asserito effetto favorevole sarebbe mediato dalla diminuzione della clearance renale degli ioni calcio, una caratteristica farmacologica riconosciuta da lungo tempo ai diuretici tiazidici, a differenza dell'incremento dell'escrezione urinaria di calcio attribuito invece ai diuretici dell'ansa. Lo scopo del presente studio retrospettivo è cercare di chiarire se l'uso regolare di diuretici tiazidici come terapia antipertensiva sia associato a un rischio significativamente maggiore di fratture osteoporotiche vertebrali in donne ipertese in post-menopausa, per la precisione di età ≥ 65 anni.

Metodi. Nel presente studio caso-controllo che ha arruolato retrospettivamente due gruppi di donne anziane ipertese con (80) e senza (158) iponatremia correlata all'uso di tiazidi, abbiamo valutato la relazione intercorrente tra rischio di fratture vertebrali osteoporotiche (variabile di *outcome*) e una serie di variabili di esposizione, tra cui uso abituale di tiazidi, iponatremia, età, indice di massa corporea.

Risultati. Sono state registrate 48 fratture vertebrali osteoporotiche durante un periodo mediano di *follow-up* di 57,5 mesi. Con analisi logistica univariata, l'iponatremia indotta da tiazidi è stata identificata come un predittore di aumentato rischio di fratture vertebrali (*Odds ratio* [OR]: 7,6; IC95%: 3,755-15,39; $p < 0,0001$). L'analisi di regressione logistica multivariata, tuttavia, ha mostrato che l'età (OR: 1,823; IC95%: 1,211-2,743) e l'indice di massa corporea (OR: 0,156; IC95%: 0,038-0,645) erano gli unici predittori multivariati delle fratture osteoporotiche.

Conclusioni. Poiché l'iponatremia tiazide-relata è stata associata ad aumentato rischio di fratture spinali all'analisi logistica univariata, ma non a quella multivariata, una plausibile spiegazione è che l'iponatremia sia un confondente della relazione tra ridotta massa corporea e fratture spinali. In effetti, una riduzione della massa corporea e della massa ossea, specialmente in donne anziane con piccola corporatura, potrebbe ingenerare una elevata probabilità di iponatremia tiazide-indotta a causa del diminuito sodio osseo disponibile per il rimpiazzo del sodio sierico escreto come effetto della terapia tiazidica. Pertanto, il riscontro di iponatremia in queste pazienti in terapia tiazidica cronica potrebbe fungere soltanto da marker surrogato indiretto del rischio di osteoporosi.

INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI-5 NELLO SCOMPENSO CARDIACO SINISTRO: UNA META-ANALISI

De Vecchis Renato, Cioppa Carmela, Ariano Carmelina, Giasi Anna
Unità di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio Elena d'Aosta, ASL Napoli 1 Centro,
Napoli

Introduzione. Svitati studi hanno valutato l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5) sildenafil o udenafil a confronto con placebo nei pazienti con ipertensione polmonare (PH) correlata ad insufficienza cardiaca cronica (CHF) sinistra, con risultati contraddittori o non dirimenti. Pertanto, abbiamo effettuato una meta-analisi per valutare l'effetto dei PDE-5-inibitori su alcuni *outcomes* clinici e funzionali di pazienti con CHF sinistro.

Metodi. Nella meta-analisi dovevano essere incorporati studi prospettici col carattere di trials randomizzati controllati (RCTs). In ciascun RCT, un gruppo di pazienti CHF che assumeva un PDE-5-inibitore era confrontato con un secondo gruppo ricevente placebo. Gli studi dovevano avere informazioni sufficienti su due o più delle seguenti variabili di *outcome*, di tipo clinico, ergospirometrico, ecocardiografico o emodinamico: l'*endpoint* composito di mortalità da ogni causa e ospedalizzazioni, gli eventi avversi, il massimo consumo di ossigeno (VO₂ max), il test del cammino in 6 minuti (*six minutes walking test* - 6MWT), la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), il rapporto E/E', le pressioni arteriosa polmonare media (mPAP) e arteriosa sistolica polmonare (PASP), e le resistenze vascolari polmonari (PVR).

Risultati. Sono stati inclusi quattordici studi (13 RCTs e una analisi di sottogruppo), arruolanti un totale di 928 pazienti. Tra i pazienti con CHF e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (HFREF, n=555), i PDE-5-inibitori si sono dimostrati protettivi riguardo all'*endpoint* composito di mortalità più ospedalizzazioni (*Odds Ratio* (OR): 0,28; IC95%: 0,10-0,74; p=0,03). Inoltre, nei pazienti HFREF, i PDE-5-inibitori hanno indotto un significativo miglioramento del VO₂ max (differenza delle medie (MD): 3,76 ml/min/kg; IC95%: 3,27-4,25 ml/min/kg), del 6MWT (MD: 22,7 m; IC95%: 8,19-37,21 m) e della LVEF (MD: 4,30%; IC95%: 2,18 - 6,42%). Nel contempo, i PDE-5-inibitori hanno causato una riduzione non significativa di mPAP, mentre PASP ha subito una riduzione statisticamente significativa (MD: -11,52 mm Hg; IC95%: da -15,56 a -7,49 mm Hg; p<0,001). Al contrario, nei RCTs coinvolgenti pazienti con CHF con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata (HFpEF, n=373), la PDE5- inibizione non ha indotto significativi benefici per nessuno degli *endpoints* studiati, clinici, ergospirometrici, ecocardiografici o emodinamici.

Conclusioni. I PDE-5- inibitori hanno migliorato gli *outcomes* clinici, la capacità di esercizio e l'emodinamica polmonare nei pazienti con HFREF, ma non in quelli con HFpEF. Comunque, considerata la dimensione campionaria relativamente esigua del *subset* HFpEF, ulteriori ricerche sono indubbiamente giustificate per la PDE-5-inibizione applicata al CHF sinistro.

SVILUPPO DELLE RETI AZIENDALI DI FARMACOVIGILANZA IN SARDEGNA

Deidda Arianna (a), Sanna Maria Vittoria (a), Garau Donatella (b), Chillotti Caterina (a),
Stochino Maria Erminia (a)

(a) *Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna, Unità Complessa Farmacologia
Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria degli Studi, Cagliari*

(b) *Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, Regione Autonoma della
Sardegna, Cagliari*

Introduzione. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della Sardegna svolge attività di formazione continua in Farmacovigilanza fin dalla sua istituzione nel 2013. Sebbene sia stato registrato un incremento del tasso di segnalazione annuale, non era emersa una correlazione tra la partecipazione ai corsi e la segnalazione spontanea. Pertanto, nel 2016 il CRFV ha adottato una nuova formula di corso ECM interattivo, articolato in 2 moduli di 3 ore a distanza di circa 15 giorni, da svolgersi in piccoli gruppi (max 30 partecipanti) in ciascuna Azienda Sanitaria regionale. Il I modulo prevedeva l'analisi delle segnalazioni per singola azienda, un approfondimento sulle basi della Farmacovigilanza, l'illustrazione delle attività del CRFV e infine la consegna di un mandato ai partecipanti. Nel II modulo, sulla base del mandato, i partecipanti erano chiamati ad illustrare un caso clinico di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR) eventualmente evidenziato nell'intervallo di tempo tra i due moduli, con la compilazione della relativa scheda ADR. L'obiettivo di questo lavoro è descrivere la nuova attività di formazione e sensibilizzazione, valutarne l'impatto e condividere tale esperienza.

Metodi. Abbiamo analizzato l'impatto dell'attività formativa in termini di numero di operatori sanitari raggiunti, distribuzione per professione, risposte al questionario sull'atteggiamento e sulle conoscenze di base rispetto alla segnalazione ADR, variazione del numero e della qualità delle segnalazioni per semestre prima e dopo i corsi.

Risultati. Il CRFV ha organizzato 21 corsi, da giugno 2016 fino a ottobre 2017, per un totale di 499 partecipanti, di cui 38% medici, 31% infermieri, 27% farmacisti, 3% studenti e specializzandi. Il 79% ha dichiarato di conoscere già la Farmacovigilanza, il 65% di non aver mai osservato una ADR e il 71% di non aver mai segnalato una ADR. In occasione del II modulo dei rispettivi corsi sono state raccolte un totale di 173 schede ADR. Dall'analisi della segnalazione regionale emerge un incremento del 94% nel II semestre 2016 rispetto al II semestre 2015 e un incremento del 57% nel I semestre 2017 rispetto al I semestre 2016. Tali risultati hanno contribuito in modo sostanziale al raggiungimento del gold standard (300 segnalazioni/milione di abitanti), in Sardegna nel 2016.

Conclusioni. L'incremento della segnalazione mostra il coinvolgimento e la sensibilizzazione di un crescente numero di operatori sanitari nei confronti della Farmacovigilanza e del sistema della segnalazione spontanea. Poiché l'effettivo impatto potrà essere valutato nel medio-lungo termine, ci auspichiamo che i risultati raggiunti si mantengano e migliorino nel tempo.

INDICAZIONI FARMACOLOGICHE E COMPORTAMENTALI IN PAZIENTI CON DOLORI ARTICOLARI

Di Stefano Carla (a), Abruzzese Elisabetta (b), Marfè Gabrielle (c)

(a) *Dipartimento di Ematologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(b) *Dipartimento di Ematologia, Ospedale S. Eugenio, Roma*

(c) *Dipartimento di Biochimica e Biofisica, Seconda Università degli Studi, Napoli*

Introduzione. La popolazione affetta dal dolore è estremamente variabile sia dal punto di vista epidemiologico che clinico (pazienti oncologici, con patologie cronico-degenerative, sottoposti ad intervento chirurgico, ecc...), infatti alcuni studi europei, e anche i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) degli ultimi anni, hanno dimostrato che in molti Paesi, tra cui l'Italia, è stato sottolineato che l'utilizzo di molti farmaci (tipo anti-infiammatori, morfina e più generale di oppioidi) è aumentato. Inoltre da numerose ricerche si evince che la misurazione del dolore dovrebbe diventare uno dei cosiddetti parametri vitali come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la temperatura e la diuresi, da monitorare regolarmente durante le 24 ore.

Casp clinico. Donna di 72 anni dopo una caduta accidentale in casa, si procura una frattura scomposta dell'epifisi distale del radio destro (Goyrand-Smith) e del collo del femore destro, successivamente è stata sottoposta a posizionamento di endoprotesi anca destra e riduzione della frattura del polso destro con fili di Kirschner. Dopo l'intervento viene trasferita in un reparto di riabilitazione, anche durante il periodo della riabilitazione continua ad accusare dolori articolari, e per tale patologia, le viene prescritta terapia con Tachipirina da 1.000 mg al bisogno. La paziente viene dimessa dal reparto della riabilitazione, e continua a domicilio a eseguire sedute di fisioterapia, per un periodo di alcuni mesi, durante questo periodo la paziente accusa spesso dolori articolari, e per questa terapia eseguiva terapia con Tachipirina 1000 mg al bisogno, come le era stato consigliato, un giorno accusa un malessere e viene accompagnato in ospedale.

Alla visita del medico del Pronto soccorso, la paziente è cosciente orientata e collaborante e informa i sanitari che da alcuni giorni accusava dolori lombari e sacroiliaci bilaterali, e per questo aveva eseguito la suddetta terapia, inoltre la paziente riferisce anche una precedente allergia a un'anti-infiammatorio (OKI sublinguale) e intolleranze aspecifiche ad altri FANS. Alla visita si evincono le stazioni linfonodali apparentemente indenni, cute disidratata, non presenta rumori umidi all'esame obiettivo del torace, emitoraci asimmetrici per scoliosi, addome globoso, non dolente alla palpazione superficiale e profonda, peristalsi presente e ipovalida, fegato nei limiti, Giordano negativo, analisi di laboratorio [emocromo con valori di globuli rossi 3,16mil/mmc (4,0-5,10), neutrofili 85,8% (50,0-70,0), VES 50 mm/h (0-12), azotemia 159,0 mg/dl (15 -39) creatininemia 1,71 mg/dl (0,60-1,10), HbA1c 8,9% Hb TOT. sidremia 23 mcg/dl (50-170), ferritina 56 ng/ml (10-291)].

Conclusioni. La paziente viene trattenuta nel reparto di medicina di urgenza per una settimana, per le dovute terapie, e successivamente viene dimessa. In un'ottica di

implementazione della buona pratica assistenziale la corretta gestione del dolore deve prevedere rilevazioni standardizzate sia per verificare l'efficacia della terapia, monitorare eventuali effetti collaterali e permettere al medico di effettuare un'ulteriore valutazione e/o modifica della terapia, sia per individuare e correggere eventuali criticità del percorso terapeutico

USO APPROPRIATO E SICURO DEI MEDICINALI NEI PAZIENTI ANZIANI TRATTATI IN AMBITO TERRITORIALE O ISTITUZIONALIZZATI IN CASE RESIDENZA PER ANZIANI: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Donati Monia (a), Delmonte Valentina (b), Leonardi Luca (c), Baraghini Manuela (d), Cazzorla Caterina (e), Crespini Carlo (e), Curiale Roberta (f), Di Castri Lucio (g), Fadda Antonella (h), Fedele Daniela (e), Ferretti Alessandra (f), Gobbi Silvia (d), Lamesta Chiara (f), Lughi Sereno (d), Marra Anna (e), Mazzari Martina (g), Negri Giovanna (b), Orsi Carla (i), Paioli Serena (i), Pieraccini Fabio (d), Poluzzi Elisabetta (c), Radici Simonetta (g), Raschi Emanuel (c), Ravaglia Gianfranco (d), Rotolo Alessia (h), Russi Elsa (b), Zanetti Barbara (a)

(a) Dipartimento Farmaceutico, AUSL, Bologna

(b) Dipartimento Assistenza Farmaceutica, AUSL, Parma

(c) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

(d) Assistenza Farmaceutica, AUSL Romagna, Forlì-Cesena

(e) Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, AUSL, Ferrara

(f) Dipartimento Farmaceutico, AUSL, Reggio Emilia

(g) Farmaceutica Territoriale, AUSL, Piacenza

(h) Assistenza Farmaceutica, AUSL di Imola, Imola, Bologna

(i) Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, AUSL, Modena

Introduzione. L'esposizione a politerapie, insieme alle modificazioni fisiologiche tipiche dell'invecchiamento, predispone il paziente anziano a un aumento del rischio di morbilità e mortalità. La popolazione anziana può essere distinta in soggetti gestiti a domicilio e istituzionalizzati nelle Case Residenza per Anziani (CRA), con differenze rispetto allo stato di salute e al livello di assistenza. Il progetto, di durata biennale, si propone di sviluppare strumenti per ridurre il rischio di reazioni avverse (ADR) negli anziani e, sulla base di questi, valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci in entrambe le realtà. Si verificherà inoltre la relazione tra uso inappropriato e aumento del rischio di ospedalizzazione. Lo studio è finanziato da AIFA-FV.

Metodi. Nella prima fase sono stati definiti gli indicatori di inappropriata prescrizione, tra cui le potenziali interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti, a partire da elenchi di indicatori riconosciuti a livello internazionale e adattati alla realtà in studio. Nell'ambito di un campione di CRA, un farmacista facilitatore ha raccolto dalle cartelle cliniche i dati relativi ad anamnesi e terapia farmacologica dei pazienti >65 anni, in terapia cronica con almeno un farmaco del sistema cardiovascolare (ATC C) o del sistema nervoso (ATC N). Le informazioni sono state poi inserite in uno specifico programma. A livello territoriale, sono stati estratti i dati dai flussi della Farmaceutica Territoriale, della Distribuzione per Conto e dell'Erogazione Diretta per i pazienti >65 anni, nel primo semestre 2017.

Risultati. Sono state definite le aree terapeutiche più a rischio e gli indicatori di inappropriata applicabilità nei due ambiti: indicatori di politerapia (uso di 5-9, 10 o più farmaci; uso di 3 o più farmaci ad azione centrale; 3 o più farmaci che prolungano l'intervallo QT, punteggio ≥ 4 nella scala di rischio anticolinergico), singoli farmaci inappropriati (nelle classi ATC A, B, C, J, N), bassa aderenza ad alcune terapie croniche. Sono state inoltre selezionate 152 coppie di farmaci potenzialmente interagenti. Sono stati raccolti i dati relativi a 3.956 pazienti istituzionalizzati in 66 CRA e, sulla base degli indicatori definiti, sono stati approfonditi gli ambiti ritenuti più critici attraverso un confronto tra il farmacista e il medico referente. Le informazioni provenienti da questi dati sono attualmente in fase di analisi.

Conclusioni. La definizione di indicatori applicabili nella pratica clinica dei contesti considerati, la raccolta di dati provenienti dalle stesse realtà e la restituzione delle informazioni che deriveranno dall'analisi di questi agli operatori coinvolti nella gestione dei pazienti anziani, istituzionalizzati e non, potranno contribuire a migliorare l'atteggiamento prescrittivo, minimizzando il rischio di ADR nell'anziano.

ESPOSIZIONE A INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DI SEROTONINA E BENZODIAZEPINE E RISCHIO DI SINDROME ASTINENZIALE NEONATALE

Eleftheriou Georgios (a), Butera Raffaella (a), Gallo Mariapina (a), Giampreti Andrea (a), Faraoni Lorella (a), Bedussi Francesca (a), Lorenzi Federica (a), Sangiovanni Anna (a), Carrara Milena (a), Bacis Giuseppe (a), Fiocchi Roberto (b), Mangili Giovanna (c), Molinaro Delfina (d)

(a) *Centro Antiveneni e Tossicologia, Teratology Information Service, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

(b) *Unità Cardiovascolare, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

(c) *Unità di Neonatologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

(d) *Unità di Farmacocinetica Clinica e Sperimentale, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Introduzione. Lo scopo è valutare se l'associazione terapeutica di Benzodiazepine (BDZ) e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI/SNRI) durante la gravidanza è associata a un aumentato rischio di sindrome astinenziale nel neonato.

Metodi. Sono stati valutati 26 neonati esposti in utero a SSRI/SNRI. Sono stati raccolti i seguenti dati: presenza di sintomi dovuti ad astinenza, esposizione a BDZ, peso alla nascita e durata di ospedalizzazione. Sono stati dosati i livelli di SSRI/SNRI e BDZ in tutti i neonati. Paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, duloxetina, lorazepam e lormetazepam sono stati dosati mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa. I *range* terapeutici sono i seguenti: paroxetina 30-160 ng/ml, sertralina 50-150 ng/ml, citalopram 50-110 ng/ml, escitalopram 15-80 ng/ml, duloxetina 30-120 ng/ml, alprazolam 20-40 ng/ml, lorazepam 50-240 ng/ml e lormetazepam 5-25 ng/ml.

Risultati. 13 neonati (50%) hanno manifestato sintomi. I neonati di madri in terapia con SSRI/SNRI e BDZ sono stati a maggior rischio di sviluppare sintomi rispetto a quelli nati da madri non in terapia con BDZ (9/13, 69% vs 4/13, 31%, $p \leq 0,05$). Alla nascita i neonati sintomatici presentavano minore peso e più bassa età gestazionale rispetto ai neonati asintomatici (2.609±301 vs 3.112±310 grammi, e 36±1 vs 39±1 settimane, $p < 0,001$). I livelli plasmatici di BDZ erano al di sotto dei limiti di quantificazione (LOQ) in tutti i neonati mentre i livelli di SSRI/SNRI sono stati rilevati in 21 neonati (81%) e sono risultati al di sotto del LOQ in 5 (19%): di questi tre neonati erano asintomatici e 2 sintomatici. Non è stata messa in evidenza nessuna correlazione tra i sintomi dei neonati e i livelli di SSRI/SNRI.

Conclusione. Sulla base dei nostri risultati è possibile affermare che 1) la cosomministrazione di SSRI/SNRI e BDZ durante la gravidanza potrebbe essere associata ad aumentato rischio di sintomi neonatali; 2) basso peso alla nascita e bassa età gestazionale potrebbero favorire lo sviluppo di sindrome astinenziale; 3) la maggioranza di neonati di madri in terapia con SSRI/SNRI ha presentato livelli plasmatici di farmaco rilevabili ma tali livelli non erano correlabili a sintomi di astinenza neonatale; 4) i neonati con sintomi attribuibili ad astinenza da SSRI/SNRI o/e BDZ hanno presentato una più lunga ospedalizzazione.

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA ASL NOVARA

Favalli Sonia, Abbiate Roberta, Dairaghi Mariangela, Poggi Laura
Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale ASL, Novara

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) hanno determinato una più facile gestione dei pazienti con fibrillazione atriale a elevato rischio tromboembolico. Tali farmaci stanno sostituendo l'utilizzo dei vecchi antagonisti della vitamina K, in quanto, presentano numerosi vantaggi.

Metodi. Dai database aziendali sono state estrapolate per il primo semestre 2017 le prescrizioni SSR di rivaroxaban (ATC=B01AF01), apixaban (ATC=B01AF02), edoxaban (ATC=B01AF03) e fabigatran (ATC=B01AE07) erogate nell'ASL Novara. Tali dati sono stati incrociati con i piani terapeutici pervenuti presso il Servizio di Farmacia Territoriale, in modo da ricavare informazioni aggiuntive, quali i centri prescrittori e le indicazioni. Per singolo paziente è stata calcolata l'aderenza alla terapia tramite MPR (*Medical Possession Ratio*).

Risultati. Nel primo semestre 2017, i soggetti in terapia con NAO sono stati 2.941. L'età media è di 77 anni (DS \pm 11), mentre le fasce d'età seguono un andamento a gaussiana, con un picco tra 80 e 89 anni (n=1.215; 41,3%). La prescrizione in soggetti di sesso maschile e femminile è circa il 50% in ambo i sessi. Per quanto riguarda le indicazioni, nell'85% dei casi sono stati prescritti per "Ictus ed embolia+fibrillazione atriale non valvolare", nel 15% per "Trombosi venosa profonda e prevenzione recidive", mentre per l'utilizzo nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico ortopedico maggiore, il farmaco è erogato direttamente dalle strutture. La molecola maggiormente prescritta è rivaroxaban (1.033; 34%), seguita da apixaban (1.011; 33%), dabigatran (903; 30%) ed edoxaban (75; 2%). Ad eccezione di dabigatran, i dosaggi più prescritti sono quelli più elevati. Sebbene consigliata la triplice terapia con ASA, clopidogrel e NAO, o ticagrelor, clopidogrel e NAO, nel database non sono presenti prescrizioni SSR. Lo shift di terapia a NAO si è verificato in 4 pazienti (0,14%) da ticagrelor e in 62 (2,1%) da warfarin. Calcolando l'MPR, il 45% è risultato aderente alla terapia, mentre il 16% ha avuto una prescrizione inferiore alla posologia giornaliera e il 39% una prescrizione maggiore.

Conclusioni. Dall'analisi è emerso che nella prescrizione della terapia anticoagulante i medici operano nel rispetto delle normative, in termini di prescrizione in seguito alla redazione di piani terapeutici specialistici. La maggior parte dei pazienti sono *naïve* rispetto alla terapia anticoagulante e pochi presentano uno *switch* dalla terapia da warfarin a NAO. Una buona percentuale di soggetti è aderente alla terapia, mentre l'elevata percentuale di pazienti che risultano avere una prescrizione maggiore si può giustificare sia con il breve periodo preso in considerazione che con la vicinanza al periodo estivo.

PREVALENZA DELLE PRESCRIZIONI DI COLECALCIFEROLO NELL'ASL NOVARA

Favalli Sonia, Dairaghi Mariangela, Poggi Laura
Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale ASL, Novara

Introduzione. Nell'ASL Novara la maggior parte della popolazione è carente di vitamina D e ciò può essere causa di un aumentato rischio di frattura, avere conseguenze a livello dei muscoli, cuore e cervello. Tuttavia, l'integrazione di vitamina D spesso risulta inadeguata, negli ultimi anni le prescrizioni sono aumentate, e ad oggi rappresentano nell'ASLNO una delle prime categorie in termini di consumi.

Metodi. Dal database aziendale delle prescrizioni SSR sono state estrapolate le prescrizioni SSR a base di colecalciferolo (ATC=A11CC05) nelle varie formulazioni e calcolata la prevalenza nelle varie fasce d'età. Successivamente è stato creato un gruppo di lavoro interdisciplinare che sulla base della letteratura più recente ha redatto le raccomandazioni per indirizzare i medici prescrittori nella scelta dei pazienti da trattare con vitamina D, e sul farmaco/dosaggio da utilizzare con miglior rapporto costo/benefico.

Risultati. Nel primo semestre 2017, dei soggetti residenti nell'ASL Novara in totale 350.345, quasi il 10% ha avuto prescrizioni di colecalciferolo. I maggiori consumatori risultano essere soggetti ultra settantacinquenni, con una percentuale del 28%, ottenuta rapportando il numero di ricette spedite per il numero di abitanti residenti nell'ASL Novara aventi quella fascia d'età. Tale rapporto tende a diminuire con l'abbassarsi dell'età: 66-75 anni 23,1%, 56-65 anni 15,4%, 46-55 anni 7,3%, da 4 a 45 anni le percentuali di consumo si aggirano intorno all'1%, per poi risalire tra 0 e 3 anni (7,8%). L'83,2% (28.347) delle prescrizioni riguarda il sesso femminile, mentre il restante 16,8% (5.737) quello maschile. Dal database è stato possibile anche risalire al dosaggio maggiormente prescritto ed è stato osservato che il 59,1% delle ricette evase riguarda il colecalciferolo 10.000 UI nella formulazione in gocce, seguito dal 25.000 UI (41,1%), 50.000 UI (12,3%), 100.000 UI (4,2%) e 300.000 UI (3,6%).

Conclusioni. Da questi dati è emerso che la maggior parte delle prescrizioni riguarda dosaggi più bassi e a maggior costo, prescritti soprattutto alla popolazione anziana. Pertanto il gruppo di lavoro cercherà di indirizzare, ove possibile, le prescrizioni verso le formulazioni a dosaggi più elevati e a minor costo per migliorare la *compliance* al trattamento nei pazienti con ipovitaminosi a maggior rischio, quali i pazienti ultra settantacinquenni.

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEI FARMACI IN PEDIATRIA: ANALISI DELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

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

(a) Sezione di Farmacologia L. Donatelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

(b) Dipartimento Informatica Medica, Erasmus Medical Center University, Rotterdam, The Netherlands

(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 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 trattamenti farmacologici a lungo termine a causa dei limiti relativi alle modalità di conduzione di tali studi, ancora più evidenti nella popolazione pediatrica. Uno degli obiettivi del progetto *Medicine Use and Safety in Children* (MUSiC), finanziato dal MIUR, è di implementare la valutazione della sicurezza post-marketing, tramite l'analisi della banca dati di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci, 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 reazioni avverse verificatesi nella popolazione pediatrica tra gennaio 2001-maggio 2016. Per le segnalazioni che includevano data di inizio terapia e data di insorgenza dell'evento è stato calcolato il *time-to-event* come l'intervallo di tempo tra le due date. Un evento che insorgeva dopo 6 mesi dall'inizio trattamento era definito *long-term event*. Come misura di disproporzionalità, è stato calcolato il *Reporting Odds Ratio* (ROR) per le potenziali associazioni farmaco/*long-term event*, in generale e dopo 6 mesi.

Risultati. Nel periodo in studio sono state inserite in RNF 335.864 segnalazioni di reazioni avverse, di cui 56.206 (16,7%) relative alla popolazione pediatrica e che rispettavano i criteri di inclusione. Solo l'1,8% (1.009) di queste si manifestava almeno 6 mesi dopo l'inizio terapia. La proporzione di *long-term event* aumentava significativamente con l'età, con maggior frequenza negli adolescenti (49,7%). Gli eventi più frequentemente riportati dopo trattamenti a lungo termine rientravano in "Alterazioni esami diagnostici" (12% *long-term* vs 2,2% *short-term*), "Disordini metabolici/nutrizionali" (7% vs 1,4%) e "Disturbi del sistema nervoso" (11,7% vs 8,0%). Per contro, "Disordini cutanei" (37,2% vs 9,7%) e "Gastrointestinali" (13,9% vs 6,4%) comparivano più precocemente. A prescindere dal numero di eventi (*cut-off* ≥ 5), sono emersi potenziali segnali di sicurezza a lungo termine per risperidone/disturbi dell'asse

ipotalamo-ipofisi (33, ROR 63,5), acido valproico/disturbi dell'appetito (7, ROR 39,8), risperidone/disordini del metabolismo lipidico (5, ROR 32,8), aripiprazolo/disturbi dell'appetito (10, ROR 31,2)

Conclusioni. Il tempo di insorgenza delle reazioni avverse in pediatria differisce per fascia d'età e tipo di evento. A fronte di una rapida insorgenza di eventi avversi cutanei e gastrointestinali, alterazioni degli enzimi epatici, della nutrizione e del metabolismo compaiono generalmente dopo lunghi trattamenti. Inoltre, farmaci destinati ad uso prevalentemente cronico anche nella popolazione pediatrica, quali risperidone, aripiprazolo e acido valproico, sono potenzialmente associati a eventi avversi più a lungo termine. L'analisi del sistema di segnalazione spontanea della RNF rappresenta il primo approccio per una rapida identificazione di segnali di sicurezza a lungo termine.

📄 IMPIEGO DEI NUOVI INIBITORI DELLE INTEGRASI NEI SOGGETTI NAIVE HIV+: ANALISI DELLE PRESCRIZIONI PRESSO L'ISTITUTO SPALLANZANI DI ROMA

Ferrara Francesco, Rizzica Marina, Murachelli Silvia, Ascani Antonella, Zaccaro Giovanni
Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma

Introduzione. La terapia antiretrovirale sta evolvendo verso l'uso di farmaci che migliorano sia l'aderenza con l'uso di monosomministrazioni giornaliere (qd) sia l'incidenza degli effetti collaterali a lungo termine a cui sono esposti i pazienti. Questo implica che la terapia con più farmaci vengono pian piano sostituite da nuove specialità qd. La ricerca farmaceutica anti-HIV si dirige sempre più verso farmaci con nuovi target, più efficaci e con meno effetti collaterali che consentono di ottenere un maggior successo terapeutico.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni effettuate dai medici in soggetti *naive* al trattamento antiretrovirale nell'anno 2016 (299) e nel primo trimestre dell'anno 2017 (69) su un totale rispettivamente di 6.354 e 5.860 pazienti. Tutte le terapie utilizzate nella maggior parte dei casi includono un *backbone* (BB) con due nucleosidici (NRTI) più un non nucleosidico (NNRTI) o un inibitore delle integrasi (INSTI) oppure delle proteasi (IP) con *booster*. Poche prescrizioni riguardano terapie prive di *backbone* (6 nel 2016 e 2 nel 2017).

Risultati. Delle 299 prescrizioni avute nell'anno 2016, 104 (35%) contengono NNRTIs, di cui 95 sono terapie qd, 143 (48%) contengono INSTIs, di cui 75 sono terapie qd, 46 (15%) contengono IPs. Mentre nell'anno 2017 abbiamo 20 (29%) prescrizioni riguardanti NNRTIs, di cui 18 sono terapie qd, 42 (61%) riguardano INSTIs di cui 26 sono terapie qd, solo 7 (10%) contengono IPs. È evidente che le terapie con NNRTI sono in calo rispetto a quelle che prevedono un INSTI per la maggiore efficacia di queste ultime (29% vs 61% nell'anno 2017; 35% vs 48% nell'anno 2016). L'uso di un NNRTI è rimasto prevalente per le sole terapie qd (95 su 104 totali nell'anno 2016 e 18 su 20 nell'anno 2017). Nell'ambito delle terapie con INSTI la frequenza prescrittiva di qd è in aumento anche grazie alla nuova specialità a base di dolutegravir.

Conclusioni. Nei soggetti *naive* è di cruciale importanza iniziare la terapia con la massima aderenza e questo è l'obiettivo delle nuove terapie qd, che ci permettono di ottenere anche la massima sicurezza, efficacia in breve tempo e, non ultimo, un minor impatto economico. Non a caso, per una maggiore appropriatezza terapeutica, nei casi HIV-RNA <100.000 copie, la terapia qd con NNRTI è stata quella maggiormente prescritta (32% nel 2016 e 26% nel 2017). La sfida futura sarà quella di minimizzare le somministrazioni e di migliorare la qualità di vita dei pazienti con minori effetti collaterali.

VALUTAZIONE DELLE REAZIONE AVVERSE A FARMACI ANTIRETROVIRALI PRESSO L'AUSL DI PIACENZA

Ferrari Sara, Bazzoni Elena, Mazzari Martina, Ruggieri Alessandro, Sartori Alessia, Seccaspina Chiara, Radici Simonetta, Sacchini Daria
Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza

Introduzione. L'introduzione della terapia antiretrovirale a elevata attività (HAART) nella pratica clinica ha radicalmente trasformato l'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV riducendo la mortalità per AIDS e l'incidenza delle infezioni opportunistiche. Tuttavia, accanto al prolungamento della sopravvivenza nei pazienti che assumono correttamente la terapia, negli ultimi anni, nella gestione del trattamento antiretrovirale, le manifestazioni di tossicità dei farmaci hanno costituito uno degli aspetti più complessi sia nel breve che nel lungo termine. Questo studio analizza i casi di cambi di terapia in seguito alla manifestazione di eventi avversi nell'AUSL di Piacenza.

Materiali e metodi. L'analisi è stata condotta analizzando le schede di sospetta reazione avversa (ADR) dal 1/01/2015 al 31/07/2017. Tramite l'ausilio di tabelle pivot, sono state estratte le informazioni riguardanti caratteristiche demografiche dei pazienti, principio attivo sospetto, gravità della reazione, termine MedDRA che descrive la modalità di segnalazione. In ogni ADR potevano essere presenti più di un farmaco antiretrovirale segnalato come sospetto.

Risultati. L'analisi mostra un totale di 33 ADR rilevate nel periodo di osservazione. Solo una reazione presenta entità grave e non nota da parte del segnalatore con la manifestazione di piastrinopenia da emtricitabina/tenofovir/elvitegravir/cobicistat e una reazione è stata considerata grave dalla ditta produttrice per la comparsa di insonnia da etravirina. La popolazione dei pazienti è per il 33% di sesso femminile e 67% maschile e l'età media è pari a 50 anni. In base alle classi di farmaci antiretrovirali sono state rilevate 14 ADR a NRTIs (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), 9 a IP (inibitori della proteasi), 9 a triplici terapie in un'unica compressa (STR) e 5 NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). Il principio attivo maggiormente segnalato è emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (9 ADR). Gli eventi che coinvolgono la sfera gastrointestinale sono quelli che si sono verificati più frequentemente (9) e il termine MedDRA più segnalato è proteinuria da tenofovir disoproxil. Quasi tutte le ADR (32) sono state segnalate tramite la piattaforma Vigifarmaco.

Conclusioni. Lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali ha permesso di impostare nuovi schemi terapeutici a minor impatto di tossicità, in base agli eventi verificati nel singolo paziente. La commercializzazione del nuovo sale tenofovir alafenamide potrebbe essere una possibile soluzione nei pazienti che hanno manifestato proteinuria. L'utilizzo della piattaforma Vigifarmaco ha permesso un incremento della vigilanza, saranno quindi da promuovere tutte le strategie diagnostiche e di intervento utili a monitorare e prevenire la tossicità dei farmaci.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP CONTROLLO INFEZIONI NELLE CASE RESIDENZA ANZIANI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Gabbi Ermanno (b), Ragni Pietro (c), Zoboli Daniela (a), Liotti Anna (a), Romani Sonia (d), Busani Corrado (a), Marchesi Cristina (d), Lorenzani Marietta (e), Capatti Carlo (d), Sorchi Incerti Silvia (d), Chiesa Valentina (f)

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

(b) *Comitato per il Corretto Uso degli Antibiotici, Azienda USL, Reggio Emilia*

(c) *Area Rischio Clinico, Comitato per il Controllo del Rischio Infettivo Struttura Governo Clinico, Azienda USL, Reggio Emilia*

(d) *Azienda USL, Reggio Emilia*

(e) *Infezioni Correlate all'Assistenza, Azienda USL, Reggio Emilia*

(f) *Unità di Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali, Università degli Studi, Parma*

Introduzione. Nel 2013 lo studio HALT2 cui partecipò la Regione Emilia-Romagna mise in evidenza la prevalenza di infezioni e di uso degli antibiotici in alcune Strutture Residenziali per anziani distribuite sul territorio nazionale. Nel 2017 il Comitato per l'uso corretto degli antibiotici della Azienda USL di Reggio Emilia ha definito un Programma triennale di antimicrobial stewardship e controllo infezioni nelle Case di Residenza Anziani (CRA) di Reggio Emilia, che prevede il monitoraggio dell'uso di antibiotici, di gel alcolico per il lavaggio delle mani e la pianificazione di eventi formativi rivolti ai medici, infermieri e farmacisti su temi ritenuti emergenti.

Metodi. Sono stati impostati nuovi monitoraggi relativi alla prescrizione di antibiotici di 38 CRA accreditate della provincia di Reggio Emilia, per un totale di 2.134 posti letto. In un giorno campione è stato rilevato il numero di ospiti portatori di catetere vescicale (valore complessivo 186). Allo stesso modo sono stati impostati i monitoraggi dei dati di consumo del gel alcolico per la disinfezione delle mani (litri/100 posti letto), considerando eventuali fornitori esterni. I temi emergenti da approfondire negli eventi formativi: infezioni delle vie urinarie (2017), infezioni vie respiratorie (2018), infezione cute e tessuti molli (2019). È stato individuato un team multidisciplinare (medico referente per il governo clinico, medico infettivologo, microbiologo, farmacista, infermiere) cui è stato affidata la realizzazione degli eventi formativi.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di prescrizione degli antibiotici sistemici secondo la classificazione ATC (DDD/100 posti letto) e di gel alcolico per la disinfezione delle mani (litri/100 posti letto) delle CRA, monitorati per singola CRA, per Distretto e per Azienda. I dati elaborati per l'anno 2016 permettono anche il confronto con l'anno precedente. I dati sono stati illustrati in occasione degli eventi formativi organizzati per Area Centro/Area Sud ed Area Nord. Durante gli incontri sono stati discussi casi clinici di infezione delle vie urinarie nonché le Raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie. Gli incontri sono stati apprezzati dai professionisti delle CRA.

Conclusioni. Nel 2017 si completeranno gli incontri formativi; alcuni clinici, sulla base della analisi dei dati, si sono resi disponibili a realizzare audit, per una verifica di appropriata prescrizione di antibiotici correlata alle specifiche condizioni cliniche. Da quanto emerso negli incontri formativi e da quanto emergerà in occasione degli *audit*, il Comitato potrà valutare e suggerire alla Direzione Sanitaria le azioni di miglioramento ritenute opportune per una appropriata prevenzione, gestione e controllo delle infezioni nelle CRA.

NUOVI REPORT PER I PEDIATRI DI LIBERA SCELTA DI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Montanari Rita (a), Busani Corrado (a), Manzotti Romano (b),
Montagna Gino (b), Rodolfi Rossella (c), Pinotti Mirco (d), Marchesi Cristina (b)

(a) Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL, Reggio Emilia

(b) Azienda USL, Reggio Emilia

(c) Sistema Informativo - Accountability - Performance, Azienda USL, Reggio Emilia

(d) Dipartimento Cure Primarie, Azienda USL, Reggio Emilia

Introduzione. Da anni vengono forniti ai Pediatri di Libera Scelta (PLS) della Azienda USL di Reggio Emilia i *report* di monitoraggio della prescrizione farmaceutica. Nel corso del tempo sono state modificate le modalità di trasmissione, passando dalla spedizione postale di *report* cartacei alla loro disponibilità *on-line*. A seguito di approfondimenti, progetti realizzati in ambito Distrettuale, nuove esigenze di monitoraggio e della disponibilità di nuova reportistica predisposta dalla Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna, il Dipartimento Farmaceutico, in stretta collaborazione con i referenti dei PLS, con il Dipartimento Cure Primarie e il Sistema Informativo - *Accountability - Performance* della AUSL di Reggio Emilia ha ritenuto necessario aggiornare la reportistica dei PLS.

Metodi. Si è definito un team aziendale multiprofessionale costituito da PLS, farmacisti, statistici, medici di organizzazione sanitaria che ha valutato e confrontato i *report*, mettendo a confronto gli indicatori utilizzati (pezzi, DDD, prescrizioni, assistibili, assistiti, tassi e pesatura). L'analisi è stata oggetto di discussione, integrata con approfondimenti e suggerimenti emersi a seguito della conclusione di Progetti Distrettuali, che avevano evidenziato come fosse utile inserire nei *report* un confronto diretto tra i clinici. Importante è risultata essere anche la confrontabilità dei *report* locali con quelli regionali, per poter estendere il confronto al maggior numero possibile di professionisti.

Risultati. È stata predisposta una bozza di nuova reportistica per i PLS di due Distretti campione. Le modifiche più significative sono state: la scelta di monitorare le prescrizioni dei soli PLS, inserire il confronto tra tutti i PLS del Distretto di appartenenza, utilizzare i nuovi pesi/tassi regionali e, per gli Antibiotici Sistemici, utilizzare l'indicatore "Prescrizione" (scelta di un principio attivo all'interno di una ricetta, indipendentemente dal numero pezzi prescritti), per uniformità con i *report* regionali. Sono stati definiti specifici sottogruppi terapeutici sia per gli Antibiotici Sistemici che per i Farmaci Respiratori Inalatori, al fine di poter disporre di dati utili per valutare l'appropriatezza prescrittiva, in particolare l'aderenza alle Raccomandazioni sul corretto uso di questi farmaci. Per alcuni sottogruppi del Sistema Respiratorio il monitoraggio distingue i trattati con un solo pezzo, due/sei pezzi, sette o più pezzi.

Conclusioni. I nuovi *report* sono stati validati dai PLS dei due Distretti campione e successivamente proposti al Comitato Aziendale dei PLS e alla Direzione Aziendale. Sono stati ritenuti un utile strumento per il monitoraggio della prescrizione e pertanto è in corso la predisposizione di analoga reportistica per tutti i PLS della Azienda.

ACCESSO AL MERCATO DEI FARMACI: L'ESPERIENZA TRIENNALE DELLA COMMISSIONE REGIONALE PER IL PRONTUARIO TERAPEUTICO OSPEDALIERO DELLA REGIONE SICILIANA

Formica Dario (a), Pizzimenti Valeria (a), Sultana Janet (b), Lucchesi Simona (c), Aiello Andrea (d), D'Ausilio Anna (e), Ientile Valentina (a), Trifirò Gianluca (a,b)

(a) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico G. Martino, Messina*

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

(c) *Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche Farmaceutiche e Ambientali, Università degli Studi, Messina*

(d) *Creativ-Ceutical, Milano*

(e) *Ma Provider, Milano*

Introduzione. Successivamente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in alcune Regioni e per promuovere l'appropriatezza prescrittiva, i farmaci vengono ulteriormente valutati ai fini dell'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali Ospedalieri. Gli obiettivi del presente studio sono stati: a) descrivere gli esiti delle valutazioni dei farmaci in un arco di tre anni per l'inserimento nel Prontuario Terapeutico Regionale Ospedaliero della Regione Siciliana (PTORS); b) analizzare le tempistiche tra l'inclusione in PTORS e le date di approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e AIFA; c) analizzare il potenziale impatto economico sulla spesa sanitaria.

Metodi. Sono stati identificati tutti i farmaci per cui dal 1 gennaio 2013 al 1 aprile 2016 è stata avanzata una richiesta di inserimento nel PTORS. È stata analizzata la frequenza dei farmaci in funzione della: a) classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC); b) innovatività; c) presenza del registro AIFA; d) fascia di rimborsabilità. Il tempo intercorso tra gli iter di approvazione tra EMA vs AIFA e vs PTORS è stato ricavato confrontando le diverse date di approvazione. L'analisi di budget impact è stata effettuata tenendo conto del costo annuo totale di trattamento per singolo paziente e della stima del numero di pazienti siciliani potenzialmente eleggibili alla terapia.

Risultati. Nei tre anni di studio, sono state esaminate 170 richieste di inserimento in PTORS. In totale, 117 (68,8%) riguardavano farmaci di recente approvazione per uso ospedaliero, 29 (17,1%) estensioni di indicazioni terapeutiche per farmaci già inclusi in PTORS e 24 (14,1%) istanze respinte. I tempi mediani tra l'approvazione di EMA vs AIFA e tra AIFA vs PTORS sono stati rispettivamente di 15,1 mesi (IQR: 10,9-21,5 mesi) e 3,6 mesi (IQR: 0,2-7,1 mesi). Dei 117 farmaci approvati, 18 (15,4%) sono stati giudicati come innovativi. La classe degli agenti antineoplastici e immunomodulatori è stata quella con il più alto numero di farmaci sottoposti a monitoraggio (81,1%) e la cui prescrizione era limitata ai centri specializzati (67,6%). Relativamente al regime di rimborsabilità, la classe

H rappresentava quella con il più alto numero di farmaci (46,7%). L'analisi di *budget impact* ha permesso di stimare un costo totale annuo di € 525.489.586 a carico della Regione Sicilia.

Conclusioni. Gran parte del ritardo nei tempi di approvazione è da ricondurre all'attività di negoziazione dei prezzi a livello nazionale. Strumenti come i registri di monitoraggio o sistemi di rimborso condizionato possono offrire una valida opportunità di risparmio.

VALORE PREDITTIVO DI POLIMORFISMI CODIFICANTI DMETS IN PAZIENTI PEDIATRICI IN TERAPIA CON RISPERIDONE E ARIPIPRAZOLO

Futura Bernardi Francesca (a), Rafaniello Concetta (a), Sessa Maurizio (a), Pozzi Marco (b), Cheli Stefania (c), Cattaneo Dario (c), Baldelli Sara (c), Molteni Massimo (b), Rossi Francesco (a), Clementi Emilio (b,c), Bernardini Renato (d), Bravaccio Carmela (e), Radice Sonia (c), Capuano Annalisa (a)

(a) *Sezione di Farmacologia L. Donatelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli*

(b) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

(c) *Dipartimento Scienze Biochimiche e Cliniche, Ospedale Luigi Sacco, Unità di Clinica Farmacologica, CNR Istituto di Neuroscienze, Università degli Studi, Milano*

(d) *Dipartimento Clinica e Biomedicina Molecolare, Sezione di Farmacologia e Biochemistry, Scuola di Medicina, Università degli Studi, Catania*

(e) *Dipartimento di Translational Medical Sciences, Sezione di Neuropsichiatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*

Introduzione. L'aumentato utilizzo degli antipsicotici nella popolazione pediatrica osservato negli ultimi anni ha evidenziato delle problematiche in termini di efficacia e sicurezza, sottolineando soprattutto l'ipotetico ruolo di alcuni fattori genetici in grado di alterare le concentrazioni plasmatiche di tali farmaci. L'assetto genetico individuale è, infatti, una delle principali cause che possono sottendere la diversa risposta farmacologica in una popolazione. In particolare, diverse evidenze scientifiche hanno rilevato che alcuni polimorfismi a carico di geni che codificano per le isoforme degli enzimi del citocromo P450 o per alcuni trasportatori di membrana (es. ABCB1 e ABCG2) possono influenzare la cinetica degli antipsicotici.

Metodi. In una popolazione pediatrica di 98 soggetti caucasici è stato valutato l'impatto dei principali polimorfismi a carico delle isoforme CYP3A e CYP2D6 del citocromo P450 e dei geni ABCB1 e ABCG2 che codificano rispettivamente per la glicoproteina-P e per la *Breast Cancer Resistance Protein*, sulla concentrazione plasmatica di risperidone e aripiprazolo e l'eventuale associazione con l'insorgenza di reazioni avverse (ADR). A tale scopo sono stati genotipizzati 98 pazienti pediatrici in trattamento con risperidone ed aripiprazolo, il DNA è stato isolato da linfociti del sangue periferico attraverso un sistema di estrazione automatico. La genotipizzazione è stata effettuata mediante *Real time PCR*, utilizzando sonde *TaqMan Drug Metabolism Enzyme Assays®*.

Risultati. Pazienti con il genotipo CA/AA ABCG2 presentavano concentrazioni plasmatiche di risperidone significativamente inferiori (*P-value*: 0.007) e una maggiore probabilità di manifestare disturbi del metabolismo e della nutrizione. Da un'analisi multivariata è, inoltre, emerso che i soggetti portatori della variante allelica CA/AA del gene ABCG2 erano associati ad un maggiore rischio di insorgenza di "aumento dell'appetito" come ADR (HR: 8,92, 95% CI: 1,99–40,01; *P-value*: 0,004). I pazienti

portatori del genotipo 2677TT/3435TT a carico del gene ABCB1 hanno mostrato una concentrazione plasmatica di aripiprazolo significativamente più bassa rispetto alle altre varianti (P-value: 0,026).

Conclusioni. I risultati di tale studio suggeriscono l'importanza della farmacogenetica quale strumento che insieme alla farmacovigilanza può contribuire alla personalizzazione della terapia, soprattutto nella popolazione pediatrica, ottimizzando il trattamento farmacologico in termini di efficacia e sicurezza.

EDUCAZIONE CONTINUA AL PAZIENTE PER OTTEMPERARE IL NUOVO REGOLAMENTO UE 1235/2010 E DIRETTIVA 2010/84/UE

Gagliardo Maria (a), Alicchio Viviana (a), D'Andrea Paola (a), Faggiano Maria Ernestina (b)
(a) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari*
(b) *Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari*

Introduzione. Utilizzando principalmente il metodo del *Counselling* è stato realizzato, a cura degli specializzandi in Farmacia Ospedaliera nella distribuzione diretta, un programma di Educazione continua al paziente iniziato nel 2014, per incrementare la segnalazione di reazioni avverse (ADRs), secondo il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE, recepiti in Italia nel luglio 2012 con il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015. Obiettivo è capire se il metodo comunicativo sia efficace.

Metodi. Analisi quantitativa delle ADRs inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo 2012-2017 della struttura di riferimento.

Risultati. Dall'analisi effettuata, risultano pervenute dal farmacista zero segnalazioni sulle 79 totali del 2012 (31 gravi con 25 ospedalizzazioni), 2 su 64 nel 2013 (27 gravi con 22 ospedalizzazioni). Dal 2014 si assiste a un aumento delle segnalazioni da parte del farmacista; nello specifico sono state raccolte 102 ADRs su 273 nel 2014 (173 gravi con 123 ospedalizzazioni), 159 su 304 nel 2015 (111 gravi con 39 ospedalizzazioni), 96 su 241 nel 2016 (111 gravi). Infine, fino al 30 giugno 2017, sono state trasmesse 91 segnalazioni totali di cui 58 dal farmacista, con proiezione per fine anno maggiore del 50% a favore di questa figura professionale. Altre informazioni ottenute dall'analisi della RNF sono state quelle delle segnalazioni di altri professionisti: medico ospedaliero con 65 segnalazioni nel 2012, 31 nel 2013, 40 nel 2014, 62 nel 2015, 79 nel 2016, 22 nel 2017; dallo specialista: 14 nel 2012, 30 nel 2013, 124 nel 2014, 49 nel 2015, 55 nel 2016 e 10 nel 2017; dall'infermiere: 2 nel 2014, 1 nel 2015, 1 nel 2016, 1 nel 2017. Altre reazioni avverse sono pervenute dal Centro Antiveleni (CAV) con 1 segnalazione nel 2013 e 7 nel 2016; dal paziente/cittadino 5 segnalazioni nel 2014, 33 nel 2015, 3 nel 2016. Ciò dimostra un trend meno importante rispetto a quello del farmacista, sebbene sia sconosciuta la modalità di approccio al paziente.

Conclusioni. Il *Counselling* farmacologico in distribuzione diretta, come strumento di educazione sanitaria sul corretto utilizzo dei farmaci, ha permesso di incrementare l'attività di farmacovigilanza necessaria per approfondire il profilo di sicurezza dei farmaci. Si auspica, pertanto, la standardizzazione di tale metodo formativo/informativo, utile al paziente e al Sistema Sanitario Nazionale per la riduzione delle risorse sanitarie necessarie a trattare gli effetti iatrogeni.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI RISPETTO AGLI ANTI-VITAMINA K IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE IN VENETO

Gennaro Nicola (a), Ferroni Eliana (a), Denas Gentian (b), Costa Giorgio (c), Zoppellaro Giacomo (b), Padayattil Seena (b), Pengo Vittorio (b), Fedeli Ugo (a), Andretta Margherita (c), Saugo Mario (d), Corti Maria Chiara (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*

(d) *AULSS 7 Pedemontana, Thiene, Vicenza*

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). Obiettivo dello studio è valutare efficacia e sicurezza dei NAO rispetto agli Anti-Vitamina K (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*. Tra luglio 2013 e 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: 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) e organizzative (mese di arruolamento). Successivamente, è stato generato il PS e, in base al valore ottenuto, a ogni utilizzatore di NAO è stato appaiato un utilizzatore di AVK. Gli esiti in studio erano ictus ischemico, Infarto del Miocardio (IMA) ed emorragie (totale e intracranica). Il *follow-up* dei pazienti è iniziato il giorno successivo la prima prescrizione - tranne che gli esiti ictus ischemico e IMA per i quali è stato considerato un periodo di *buffer time* di 28 giorni - ed è terminato al primo evento tra morte, esito in studio, fine dell'assistenza sanitaria regionale, cambio del farmaco. Sono state effettuate due analisi, un *intention to treat* assegnando i pazienti ai due gruppi in trattamento (NAO e AVK) in base alla prima prescrizione, e un'analisi *as treated*, che considerava l'aderenza alla terapia. Sono stati stimati gli *Hazard Ratio* (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% per misurare efficacia e sicurezza.

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati 40.411 nuovi utilizzatori di anticoagulanti, 6.923 in trattamento con i NAO e 33.488 con AVK. In entrambe le analisi il rischio di ictus ischemico, di IMA e di sanguinamento non differiva in modo statisticamente significativo tra i due gruppi. I pazienti con NAO hanno mostrato un

rischio minore di emorragia intracranica, che raggiungeva la significatività statistica nell'analisi *as treated*: HR=0,51; IC95% 0,32-0,80.

Conclusioni. I risultati del nostro studio indicano un impatto positivo dei NAO in termini di efficacia e sicurezza, in particolare nel ridurre il rischio di emorragia intracranica.

EBPM: DISTRIBUZIONE DIRETTA E MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA

Giacometti Roberta, Monciino Rossana, Galante Maddalena, Scalpello Silvia, Pisterna Alessia

Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale, ASL, Vercelli

Introduzione. Nell'ambito dell'Area aziendale del Farmaco (AF) sono state sviluppate azioni di monitoraggio dell'appropriatezza alla dimissione, anche per terapie prescritte da strutture private accreditate situate nel territorio dell'ASL (SP). Qui si descrive quella riferita alla dimissione post-chirurgica da una SP, mirata a valutare l'utilizzo sul territorio di Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Scopo del lavoro è quello di acquisire dati a supporto della prescrizione alla dimissione (profilassi della TVP P, trattamento T, indicazioni alla prescrizione I), utili per un confronto tra professionisti ASL e professionisti privati e per migliorare l'*outcome* dei pazienti, monitorando anche i costi.

Metodi. A partire da ottobre 2016, è stata avviata la distribuzione diretta (DD) dell'intero ciclo di terapia post-chirurgica, per i pazienti residenti in questa ASL e dimessi da SP, di EBPM presenti nel Prontuario aziendale e prescritte da specialisti alla dimissione. Il percorso, coordinato dal Servizio Farmaceutico Territoriale che afferisce all'AF, è stato condiviso tra i diversi attori attraverso la redazione di istruzioni operative. Il paziente dimesso si reca allo sportello della DD con lettera di dimissione e foglio di prescrizione per ricevere la terapia, che i farmacisti registrano in File F inserendo le lettere di dimissione in un apposito *report*.

Risultati. Nei primi 9 mesi di DD sono state dispensate terapie per 201 interventi (627 confezioni). Le indicazioni per le quali sono state prescritte riguardano principalmente la P (608 confezioni, 97%), di cui 91% è riferito a profilassi post-chirurgia ortopedica. Alla SP è stato inviato un *report* descrittivo delle inadempienze rispetto ai formalismi (mancanza dati paziente, non congruenza tra principio attivo e dosaggio prescritti e riportati nella prescrizione). Per la Commissione Farmaceutica si è predisposto, invece, un *report* analitico elaborato dal confronto tra lettera di dimissione e foglio di prescrizione. I dati iniziali hanno permesso di rilevare che il 74% delle P è appropriato, lo 0,07% inappropriato; il delta contiene criticità sull'appropriatezza di impiego, che verranno chiarite con i clinici della SP. Si deve, inoltre, capire la scelta di impiego di EBPM in T, poiché l'analisi delle lettere di dimissione pare non giustificare l'utilizzo nel trattamento. Relativamente ai costi la DD ha permesso un risparmio di € 4.471,70.

Conclusioni. Il progetto ha evidenziato ancora ampi margini di miglioramento, per i quali si è aperto un confronto tra specialisti, finalizzato ad armonizzare il percorso di continuità ospedale – territorio, a garantire l'appropriatezza delle cure e a ottenere risparmi.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA IN DIABETOLOGIA: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONE AVVERSA RILEVATE DOPO UN CORSO DI FORMAZIONE

Giordanengo Cinzia (a), Silvestro Lorena (a), Mellano Stefania (a), Cagliari Elga (b)

(a) Farmacia Territoriale, ASL CNI, Cuneo

(b) Farmacia Territoriale, ASL CNI, Saluzzo, Cuneo

Introduzione. Nell'ambito del progetto regionale FARMATER, è stato proposto nel 2016 un corso ECM agli operatori sanitari della SSD di Diabetologia per far acquisire conoscenze e tecniche di farmacovigilanza da utilizzare nella normale pratica clinica per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e della sicurezza dei pazienti. L'obiettivo è stato valutare l'efficacia dell'intervento messo in atto attraverso il numero e la qualità delle segnalazioni di reazione avversa (ADR) pervenute al nostro servizio in seguito al corso.

Metodi. A settembre 2016 è stato realizzato un corso di 4 ore durante il quale i partecipanti sono stati formati sulla normativa in materia di Farmacovigilanza, sulle modalità di segnalazione e sulle principali problematiche di sicurezza dei farmaci antidiabetici. Sono stati inoltre evidenziati e discussi insieme esempi pratici di ADR rilevate attraverso il monitoraggio delle lettere di dimissione della Diabetologia.

Risultati. Hanno partecipato al corso 8 diabetologi, 6 infermieri e 3 dietisti. Tra i partecipanti 5 medici e 1 infermiere hanno segnalato almeno un'ADR. Le segnalazioni di ADR effettuate da settembre 2016 a settembre 2017 sono state 45 e hanno coinvolto 25 pazienti maschi e 19 femmine (1 ADR non riporta il sesso del paziente) di età compresa tra 42 e 86 anni (età media 66 anni). Tutti gli eventi segnalati risultano non gravi, le reazioni più rappresentate sono state piroisi o dolore addominale (8), poliuria, disuria e velocità di filtrazione glomerulare ridotta (8), nausea/vomito (7), diarrea (6). 44/45 ADR riportano uno o più farmaci concomitanti. Nella maggior parte delle segnalazioni (42/45) il farmaco è stato assunto secondo le dosi raccomandate in RCP, 1 ADR riferisce errore terapeutico (empagliflozin), 2 ADR riferiscono effetto farmacologico diminuito (insulina glargine, linagliptin). 8/45 ADR risultano inattese: 2 piroisi gastriche (da linagliptin+metformina e da empagliflozin), alterazione sensoriale arti inferiori da canagliflozin, lichen verrucoso da sitagliptin+metformina, capogiro da sitagliptin, edema genitale da empagliflozin+metformina, dolore lombare da metformina, edema delle labbra da repaglinide. La maggior parte delle ADR segnalate (26/45) riguarda farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale, in particolare la classe più rappresentata è quella degli SGLT2-inibitori (12 empagliflozin, 4 dapagliflozin, 3 empagliflozin+metformina, 1 dapagliflozin+ metformina e 1 canagliflozin, 1 canagliflozin+metformina).

Conclusioni. I risultati del corso sono stati molto incoraggianti sia in termini di numero che di qualità delle ADR segnalate. I partecipanti hanno infatti mostrato interesse verso una tematica, quella della farmacovigilanza, per la maggior parte di loro sconosciuta, e hanno avuto un'attenzione particolare nei confronti dei farmaci di recente commercializzazione per i quali è ancora più importante monitorare strettamente il profilo rischio/beneficio.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA FARMATER: ANALISI DEI RISULTATI OTTENUTI DAL 2012 AL 2016

Giordanengo Cinzia (a), Mellano Stefania (a), Silvestro Lorena (a), Cagliari Elga (b)

(a) Farmacia Territoriale, ASL CNI Cuneo

(b) Farmacia Territoriale, ASL CNI, Saluzzo, Cuneo

Introduzione. A partire da maggio 2012 il Servizio Territoriale della nostra ASL, nell'ambito del progetto FARMATER (Farmacovigilanza, informazione e appropriatezza prescrittiva sul territorio), ha messo in atto diversi interventi per sensibilizzare gli operatori sanitari nei confronti della Farmacovigilanza (FV). Obiettivo di questo lavoro è stato analizzare numero e tipologia delle ADR raccolte nel periodo 2012-2016 e confrontare l'utilità e l'efficacia delle metodiche utilizzate.

Metodi. Per ogni progetto sono stati descritti: periodo di realizzazione, tipologia di intervento, operatori sanitari coinvolti, numero e tipologia delle ADR segnalate.

Risultati. Nel 2012 sono stati organizzati incontri di formazione relativi alle modalità di segnalazione delle ADR in *équipes* di MMG. I medici coinvolti sono stati 82, le ADR raccolte sono state 30 (pari al 27% delle ADR totali segnalate nell'anno), di queste 3/30 erano gravi, 5/30 inattese. Nel 2013 sono state inviate a tutti i MMG *newsletter* bimestrali di farmacovigilanza riguardanti farmaci di recente commercializzazione. I medici coinvolti sono stati 248, le ADR raccolte sono state 23 (pari al 16,3% delle ADR totali segnalate nell'anno), di queste 6/23 ADR risultavano gravi, 4/23 inattese. Nel biennio 2014-2015 è stato realizzato un progetto di formazione sul campo rivolto ai MMG riguardante i NAO e la FV. I partecipanti sono stati 35 nel 2014 e 27 nel 2015, le ADR segnalate 24 nel 2014 (su un totale di 191, pari al 12,6%) e 12 nel 2015 (su un totale di 128, pari al 9,8%). Le ADR gravi sono state 8 il primo anno e 2 il secondo, nessuna ADR era inattesa. Nel 2016 è stato programmato un corso ECM di FV rivolto alla Diabetologia a cui hanno partecipato 8 diabetologi, 6 infermieri e 3 dietisti. Le ADR segnalate sono state 24 (pari al 13,5% del totale delle ADR segnalate nell'anno), e hanno riguardato per il 50% medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo. Le ADR sono risultate tutte non gravi e 3/24 inattese.

Conclusioni. Il progetto FARMATER ha permesso di aumentare il numero delle segnalazioni di ADR nella nostra ASL. Gli interventi rivolti ad ampi numeri di operatori sanitari sono stati meno efficaci mentre i progetti rivolti a gruppi più selezionati o a specifici reparti hanno permesso di creare maggiore attenzione alla segnalazione grazie anche a una fattiva collaborazione tra gli operatori coinvolti e il nostro servizio. Risulta pertanto evidente la necessità di prevedere una formazione continua, con eventi specifici e frequenti, per creare una vera "cultura della farmacovigilanza" che permetta di mantenere alta l'attenzione verso questa attività.

PROGETTO "C'ERA UNA VOLTA IL FARMACO... NONNO MI AIUTI?"

Giudice Alessandra (a), Salotti Rita (b), Leva Roberta (a), Umana Elisabetta (a)

(a) Farmacovigilanza, Regione Lazio, Roma

(b) Farmacovigilanza IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Una terapia farmacologica efficace e sicura nel bambino richiede la conoscenza delle variazioni che intervengono con l'età nel meccanismo d'azione e nella disponibilità dei farmaci. La popolazione pediatrica, insieme a quella geriatrica, risulta la più esposta a reazioni avverse da farmaci. Nelle sperimentazioni cliniche i bambini vengono arruolati solo in studi specifici ed è pertanto diffuso l'uso off label. Il progetto ha lo scopo di aumentare, sia nei ragazzi che nei genitori, la consapevolezza di un uso appropriato e sicuro dei farmaci attraverso un'informazione scientificamente corretta, adatta all'età degli interlocutori e di far emergere eventuali disappropriatezze d'uso. In ventidue classi (quinta elementare e prima media) di undici Istituti Scolastici Comprensivi del Lazio, 4 farmaciste ospedaliere hanno effettuato due incontri formativi della durata di un'ora. Nel primo incontro, prima della lezione, è stato somministrato un questionario di 15 domande. Argomenti trattati: nascita del farmaco, sicurezza di uso, conservazione e smaltimento, interazioni con cibo, farmaci e integratori, antibiotici e vaccini, farmaci e vacanze. È stata proposta ai bambini un'intervista ai propri familiari sugli stessi argomenti. Sono stati consegnati libretti che riportavano quanto trattato in classe e una penna USB contenente, in formato PDF, le slides proiettate in classe e alcuni documenti AIFA tra cui un video sulla segnalazione delle ADR. Durante il secondo incontro è stato somministrato lo stesso questionario e si è discusso con i ragazzi su quanto emerso dall'intervista. Sono stati confrontati 407 questionari pre e post intervento formativo. La percentuale di risposte corrette è stata 64,4% e 72,6% nel test 1 e 2 rispettivamente. L'apprendimento medio, valutato come incremento percentuale di risposte corrette, è stato del 7,6% per le elementari e dell'8,4% per le medie con un massimo del 19,3%. La domanda con il maggiore incremento di risposte corrette è stata quella relativa agli antibiotici (+28,6%). La media di risposte corrette è stata di 9,6 e 10,8 rispettivamente nel test 1 e 2: nel secondo test è aumentato sensibilmente il numero di alunni con più di 11 risposte corrette. I ragazzi di quell'età hanno già una certa consapevolezza dell'importanza di un uso corretto dei farmaci e le lezioni hanno aumentato le loro conoscenze. I familiari hanno accolto con favore l'iniziativa e alcuni hanno confessato di avere appreso concetti sconosciuti. I Dirigenti scolastici e gli insegnanti si sono mostrati propensi ad accompagnare i ragazzi in progetti di formazione su argomenti inconsueti.

DISTRIBUZIONE DEI COSTI DIRETTI NELLA TERAPIA DEL DOLORE NELLA REGIONE MARCHE E MOLISE

Grinta Roberto
ASR Marche Area Vasta 2, Jesi, Ancona

Introduzione. Il dolore, in generale, può avere caratteristiche di tipo acuto e cronico. Il dolore cronico deve essere considerato in modo diverso: se la condizione patologica che provoca il dolore è nota e in buona parte non aggredibile, se il dolore è persistente nel tempo, se la sua presenza continua instaura un circolo vizioso di depressione, ansia e altri disturbi emotivi, e il dolore diviene sindrome autonoma con pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e sociali caratteristici della persona.

Metodi. L'anagrafe degli assistiti in terapia per dolore acuto e cronico è stata costruita su un modello simile fra Regione Marche e Molise:

- esenzione per patologia 048 - neoplasia
- assistiti con prescrizione in nota AIFA 03 e 04 relativamente all'anno 2015
- assistiti in terapia con più di quattro (4) confezioni con farmaci in nota AIFA 66
- assistiti che hanno ricevuto prescrizioni di tramadolo.

Una volta costruita l'anagrafe degli assistiti con dolore cronico anche con patologia neoplastica, relativamente all'anno 2015, abbiamo collegato tutti i contatti che questi soggetti hanno ricevuto, riguardo alla specialistica ambulatoriale (File C1-C2), all'assistenza farmaceutica (File D1-D2; File F1-F2), all'assistenza ospedaliera (SDO), delle Regioni Marche e Molise.

Risultati. La prevalenza è di circa 40/1.000 abitanti una incidenza di circa 1/9.000 abitanti e un costo diretto di circa 2.000 euro, di cui il 70% ricoveri, 20% specialistica ambulatoriale e 10% farmaceutica. Tramadolo, pregabalin, diclofenac e fluoxetina sono i farmaci a maggior prevalenza d'uso.

Conclusioni. Il paziente con dolore cronico deve essere parte integrata di un percorso condiviso a rete fra i professionisti sia a livello ospedaliero che territoriale. Una rete fra le UUOO e/o ambulatori del dolore e medici di medicina generale con obiettivi condivisi che rispecchi sia la missione aziendale che i nuovi livelli LEA.

EFFICACIA DI UN PROGRAMMA EDUCAZIONALE: GESTIONE DELLA BPCO IN MEDICINA GENERALE

Ientile Valentina (a), Ferrara Rosarita (a), Piccinni Carlo (b), Pasqua Alessandro (c), Pecchioli Serena (c), Fontana Andrea (d), Alecci Umberto (e)*, Scoglio Riccardo (e)*, Magliozzo Francesco (e)*, Torrisi Salvatore (f), Vancheri Carlo (f), Vitulo Patrizio (g), Fantaci Giovanna (h), Ferrajolo Carmen (i), Cazzola Mario (j), Caputi Achille Patrizio (k), Trifirò Gianluca (a,k)

(a) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina*

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

(c) *Genomedics, Firenze*

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

(e) *Società Italiana di Medicina Generale, Regione Sicilia, Palermo*

(f) *Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare del Polmone, G. Rodolico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Catania*

(g) *Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo*

(h) *Servizio 9 - Sorveglianza ed Epidemiologia Valutativa, Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Palermo*

(i) *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli*

(j) *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

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

La broncopenumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione cronica, non completamente reversibile, al flusso aereo, caratterizzata da marcata riduzione dell'autonomia funzionale, compromissione dello stato di salute ed elevato fabbisogno assistenziale. Il Medico di Medicina Generale (MMG) ha un ruolo fondamentale nel *management* del paziente con BPCO. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia di un programma educativo volto al miglioramento della gestione della BPCO nel contesto della Medicina Generale Siciliana. Negli anni 2013-2015, sono stati reclutati 33 MMG della Regione Sicilia, che hanno estratto dai loro archivi elettronici le seguenti informazioni degli assistiti con una diagnosi di BPCO: dati demografici e clinici, stile di vita e trattamenti farmacologici. L'efficacia del programma educativo è stata misurata attraverso periodici audit clinici, con valutazione di 15 indicatori di processo, misurati al *baseline*, e dopo 12 e 24 mesi. I risultati degli indicatori sono stati anche confrontati con quelli provenienti dal database di medicina generale nazionale *Health Search* (HSD). Inoltre, sono stati calcolati i tassi di ospedalizzazione per BPCO e per tutte le altre cause negli anni in studio. Su un totale di

46.326 assistiti, 1.465 (3,2%) avevano una diagnosi di BPCO eseguita dal MMG al *baseline*. Dopo 24 mesi, 1.388 (3,0%) pazienti avevano una diagnosi confermata di BPCO, in linea con le stime di HSD (3,0%). La percentuale dei pazienti con BPCO con almeno una richiesta di esame spirometrico è significativamente aumentata ($p < 0,001$) dal 59,7% al *baseline* fino al 73,0% dopo 24 mesi (*vs* 64,8% di HSD). In media, il 60% dei pazienti con BPCO è stato trattato con farmaci per l'apparato respiratorio (ATC R03*) (*vs* 53,2% di HSD). L'uso occasionale di beta2-agonisti a lunga durata d'azione e/o di agenti antimuscarinici a lunga durata d'azione è diminuito dall'8,5% al *baseline* fino al 6,3% dopo 24 mesi ($p < 0,05$); mentre, l'uso di corticosteroidi inalatori in monoterapia si è mantenuto all'incirca costante (9,6% al *baseline* e 9,9% dopo 24 mesi; $p = 0,478$). In generale, è stato riscontrato un miglioramento di tutti gli indicatori di processo. Nei due anni di osservazione sono diminuiti sia le ospedalizzazioni per tutte le altre cause (da 23,0% a 18,9%) che, ancor di più, quelle per riacutizzazione da BPCO (da 6,9% a 4,0%). Il programma educativo basato su revisione dei dati *real-world* e audit clinici con approccio multidisciplinare che ha coinvolto pneumologi, farmacologi, epidemiologi e MMG, ha migliorato sensibilmente la gestione dei pazienti con BPCO nella medicina generale Siciliana, con positive ricadute anche sugli indicatori di esito.

* A nome del Gruppo di lavoro dei Medici di Medicina Generale Siciliani

STUDIO MULTIREGIONALE DI LARGA SCALA SULLO SWITCH TRA EPOETINE *ORIGINATOR* E BIOSIMILARI

Ingrasciotta Ylenia (a)*, Belleudi Valeria (b)*, Giorgianni Francesco (c)*, Marcianò Ilaria (c)*, Trotta Francesco (b)*, Addis Antonio (b)*, Ientile Valentina (c)*, Fontana Andrea (d)*, Chinellato Alessandro (e)*, Tari Michele (f)*, Gini Rosa (g)*, Pastorello Maurizio (h)*, Scondotto Salvatore (i)*, Cananzi Pasquale (j)*, Traversa Giuseppe (k)*, Davoli Marina (b)*, Trifirò Gianluca (a,c)*

(a) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Dentali ed Immagini Morfofunzionali, Università degli Studi, Messina*

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

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

(d) *Unità di Biostatistica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia*

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

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

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

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

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

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

(k) *Reparto di Farmacoepidemiologia, Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma,*

Introduzione. Evidenze scientifiche hanno documentato che l'uso delle epoetine biosimilari è variabile tra le Regioni Italiane e che lo *switch* tra epoetine è frequente (15-20%) in pratica clinica durante il primo anno di trattamento, soprattutto tra *originator*. L'intercambiabilità delle epoetine è oggi argomento di discussione nella comunità scientifica. Obiettivi di questo studio sono stati di: a) valutare lo *switching pattern* tra differenti epoetine *originator* e biosimilari in pazienti con anemia associata a Insufficienza Renale Cronica (IRC) o a chemioterapia; e b) identificare fattori predittivi di *switch* tra diverse epoetine.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte, retrospettivo, multicentrico utilizzando i flussi amministrativi di 6 Regioni/ASL Italiane (Regioni Toscana, Umbria, Lazio, ASL Caserta, ULSS Treviso e ASP Palermo, che coprono una popolazione complessiva di circa 13 milioni di assistiti) negli anni 2009-2015. Gli utilizzatori incidenti (≥ 6 mesi di washout) di epoetine sono stati caratterizzati al baseline (Data indice (ID): data di prima dispensazione di epoetina). È stato esplorato lo *switching pattern* tra epoetine (biosimilari e *originator*) distinguendo tra *switch* semplice (un solo *switch*), multiplo (dispensazione di almeno due epoetine diverse da quella all'ID), *switch-back* (due o più *switch*, dei quali almeno uno verso l'epoetina dispensata all'ID). Usando i *Frailty Cox Models*, sono stati

identificati i potenziali fattori predittivi di *switch* al *baseline*. Le analisi sono state stratificate per indicazione d'uso.

Risultati. Su 102.240 (IRC: 61.242, 59,9%; cancro: 40.998, 40,1%) utilizzatori incidenti di epoetine, la distribuzione del sesso era omogenea tra le due indicazioni (M/F=1), mentre i pazienti affetti da cancro erano più giovani (età media \pm DS: 69,3 \pm 13,2 anni) dei pazienti con IRC (76,0 \pm 13,4 anni). Questi ultimi erano clinicamente più compromessi dei pazienti con cancro, poiché maggiormente affetti da aritmia, diabete, ipertensione. Entrambe le coorti iniziavano prevalentemente il trattamento con un'epoetina *originator* (IRC: 87,8%; cancro: 81,6%). Lo *switch* nel periodo di osservazione era frequente (N=15.853, 15,5%), soprattutto nei pazienti con IRC (N=11.122, 18,2%) rispetto ai pazienti con cancro (N=4.731; 11,5%) e avveniva in misura ridotta verso un biosimilare (18% degli *switcher*). Lo *switch* semplice era più diffuso (62,2% degli *switchers*) rispetto allo *switch* multiplo (23,5%) o *switch-back* (14,3%). Nell'IRC, i pazienti al I-III stadio, o che iniziavano il trattamento con un biosimilare, avevano minore probabilità di *switch*; al contrario, gli stadi più gravi di IRC (V o dialisi), un maggior numero di dispensazioni di vitamina A/D e di trasfusioni aumentavano la probabilità di *switch*. Nel cancro, l'inizio del trattamento con un biosimilare/epoetina coperta da brevetto rispetto al farmaco di riferimento, un maggior numero di trasfusioni, di dispensazioni di epoetine o di preparazioni a base di ferro erano fattori predittivi di *switch*; al contrario, la presenza di un tumore gastrointestinale o un maggior numero di antitumorali e fattori stimolanti la crescita granulocitaria riducevano la probabilità di *switch*.

Conclusioni. Lo *switch* tra epoetine è frequente in pratica clinica, indipendentemente dall'indicazione d'uso. Il tipo di epoetina (biosimilare o *originator*) dispensato all'inizio del trattamento sembra influenzare lo *switch*, così come le trasfusioni e la severità dell'IRC. Sono necessarie ulteriori valutazioni sull'effetto clinico dello *switch* tra le differenti epoetine.

* *A nome dell' Italian Biosimilar Network (ItaBioNet)*

APPROPRIATEZZA E MONITORAGGIO D'USO DELL'ALBUMINA UMANA - ESPERIENZA DEL CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

Ioele Domenica, Tirindelli Maria Cristina, Sironi Giovanni, Scerbo Gaia, Esiliato Mariangela, Spurio Stefano Domenico
Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Introduzione. L'albumina umana è un emoderivato che svolge la funzione di plasma expanders fisiologico. La disponibilità limitata e il costo elevato inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa ad altre strategie terapeutiche rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici. I dati relativi al consumo di albumina umana nel Policlinico Universitario Campus Biomedico nel corso dell'anno 2015 hanno evidenziato un rilevante aumento rispetto agli anni precedenti e superiore alla media riscontrata in altri Policlinici e Ospedali regionali e nazionali. Dall'analisi delle richieste di albumina si è evinto un utilizzo spesso poco o affatto appropriato del farmaco, comunque non conforme ai dati di letteratura.

Metodi. È stata analizzata la letteratura scientifica più recente sull'impiego clinico dell'albumina umana nelle diverse indicazioni. Sono state considerate le linee guida nazionali ed internazionali sull'argomento elaborate dalla AISF – SIMTI nel 2016. Ne è scaturito un aggiornamento del protocollo interno e un nuovo modello di richiesta motivata, in cui venivano riportate solo le indicazioni appropriate o occasionalmente appropriate per problematiche cliniche specifiche. Il protocollo e il modulo di richiesta sono stati approvati dal Comitato per il buon uso del sangue nel febbraio 2016 ed entrati in vigore nell'aprile 2016. Per misurare l'appropriatezza prescrittiva è stato scelto come indicatore il rapporto tra numero di richieste appropriate e occasionalmente appropriate sul numero di richieste ricevute.

Risultati. A seguito dell'introduzione e diffusione del nuovo protocollo e del modulo di richiesta è stato misurato il consumo in grammi di albumina nel periodo aprile-settembre 2016 rispetto al periodo aprile-settembre 2015. Nel 2015 sono stati utilizzati 35.060 gr di albumina umana mentre nel 2016 19.130 gr con una riduzione del 45% rispetto all'anno precedente. Le richieste sono risultate appropriate nel 59% dei casi, occasionalmente appropriate con motivazione nel 38% e inappropriate nel 3% dei casi. Nel periodo considerato il costo sostenuto per l'approvvigionamento del farmaco è stato pari a € 63.108 nell'anno 2015 e € 34.434 nel 2016.

Conclusione. La definizione delle linee di indirizzo, la revisione dei protocolli interni e il monitoraggio trimestrale effettuato dalla Farmacia e dal Centro trasfusionale hanno condotto a un'importante riduzione dell'uso inappropriato dell'albumina e a una conseguente importante riduzione dei costi.

UTILIZZO OFF-LABEL CON BIOSIMILARE INFlixIMAB: DUE CASI DI PANCOLITE IATROGENA

Lacaita Maria Vittoria, Amendolagine Sabrina, Faggiano Maria Ernestina
Area farmaceutica, Azienda Ospedaliera Consorziale Policlinico, Bari

Introduzione. La Regione Puglia, come altre 14 Regioni italiane, dispone che, per i pazienti sottoposti a trattamento *naive* con farmaci biologici, fatta salva la libertà del medico, si debba favorire l'uso del biosimilare se costituisce un reale vantaggio economico. Nonostante gli studi per l'utilizzo *off-label* secondo legge n. 94/98 per pancolite iatrogena da ipilimumab facciano riferimento all'originator, presso un Policlinico Universitario, due pazienti con diagnosi di melanoma nodulare metastatico (BRAF/NRAS/c-KIT *wild-type*) in trattamento immunoterapico sono stati sottoposti a terapia con il biosimilare infliximab al dosaggio di 5 mg/kg. Obiettivo è dimostrare, che il biosimilare abbia la stessa efficacia e sicurezza dell'originator nella particolare indicazione, ottenendo vantaggi economici.

Metodi. Analisi di due casi specifici:

Caso A (71 anni): per comparsa, dopo la seconda infusione di ipilimumab, di alvo diarroico (5-6 scariche/*die* per oltre 5 giorni) non responsivo a loperamide e prednisone (1 mg/kg/*die* os), il paziente veniva ospedalizzato e sottoposto a terapia reidratante e metilprednisolone (2 mg/kg/*die* ev) senza beneficio.

Caso B (72 anni): a partire dalle due settimane successive alla terza somministrazione il paziente presentava tossicità gastroenterica di grado 3 non responsiva a loperamide e prednisone (1 mg/kg/*die* os) per cui, ospedalizzato, riceveva terapia endovenosa con metilprednisolone (2 mg/kg/*die*) con regressione della tossicità a grado 1. Durante il trattamento steroideo orale di mantenimento presentava diarrea sanguinolenta non responsiva a loperamide, corticosteroidi e mesalazina (400 mg/BID) con evidenza radiologica di colite. Studio e ricerca su PubMed sul principio attivo infliximab.

Risultati. In entrambi i pazienti si è verificato rapido miglioramento del quadro clinico con risoluzione dell'evento avverso nelle 96 ore per il caso A e 24 ore per il caso B. In considerazione del quadro di tossicità gastroenterica immunocorrelata entrambi i pazienti hanno sospeso trattamento con ipilimumab. Inoltre, l'utilizzo del biosimilare ha permesso un risparmio economico nei due casi di circa 200 euro per paziente.

Conclusioni. Al contrario dell'opinione comune che ancora è scettica sulla validità di questi prodotti, la nostra esperienza ha avvalorato l'efficacia terapeutica e il profilo di sicurezza del biosimilare al pari dell'originator. Pertanto, i medicinali biosimilari, oltre ad aver calmierato il prezzo degli *originators*, con un risparmio minimo in questi due casi (circa 200 euro per paziente), ma elevato per tutti gli altri utilizzi, si dimostrano essere strumento valido per mantenere un mercato competitivo e concorrenziale di farmaci biologici, necessario alla sostenibilità economica del SSN.

ANALISI DELLE DIFFERENZE DI GENERE NELL'APPROPRIATEZZA D'USO DI FARMACI ANTIOSTEOPOROSI

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

Introduzione. Nel 2017 un Gruppo di lavoro istituito dalla Direzione Sanitaria della ATS Insubria sulla “Medicina di genere” ha avviato azioni di promozione dell’appropriatezza prescrittiva dei medicinali anti-Osteoporosi (anti-OP) orientate a soddisfare i bisogni assistenziali genere-specifici dei pazienti con OP nei diversi *setting* di cura (Ospedale e Territorio). Una fase pilota ha riguardato l’analisi del profilo d’uso dei farmaci anti-OP tra i residenti sul territorio della ATS, con focus sulle differenze di genere per alcuni 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 genere dei trattati ed età, è stata analizzata la prescrizione di farmaci anti-OP sui seguenti indicatori: presenza di fattori di rischio per fratture, associazione con calcio e vitamina D, aderenza al trattamento (copertura in DDD \geq 80% dei giorni/anno) e uso occasionale (copertura <20%).

Risultati. Nel 2015 in ATS Insubria (sede Varese) sono stati trattati con farmaci anti-OP 14.125 soggetti, tra cui 12.912 femmine (91,4%) e 1.213 maschi (8,6%); il 78,2% di età >65 anni e il 74,2% già in terapia nell’anno precedente. L’analisi evidenzia le seguenti criticità prescrittive:

- 1) tra i soggetti a maggiore rischio per frattura (= con pregressa frattura vertebrale-femorale o terapia steroidea /accesso ambulatoriale per OP) scarsa % di trattati nel complesso (21,5% su 4.618 soggetti a rischio) e tra i maschi (11% su 1.568);
- 2) tra i trattati con farmaci anti-OP, elevata % di soggetti senza fattori di rischio per frattura (= senza le precedenti condizioni di rischio) nel complesso (55,4%) e tra i maschi (59,4%);
- 3) tra i trattati con farmaci anti-OP, limitata associazione con calcio/vitamina D nel complesso (59%), tra maschi (58%) e tra maschi giovani (46,2%);
- 4) scarsa aderenza al trattamento nel complesso (55,9%), tra maschi (48,5%) e tra maschi giovani (38,7%);
- 5) rilevante uso occasionale nel complesso (12,1%), tra maschi (15,9%) e tra femmine giovani (21,2%).

Conclusioni. Si evidenzia un margine di miglioramento dei profili d’uso dei farmaci anti-OP anche attraverso percorsi di diagnosi e cura specifici per genere dei pazienti, soprattutto nei seguenti gruppi: maschi, maschi giovani, femmine in età pre-menopausale, soggetti con OP secondaria. Anche sulla base di tali indicazioni, in ATS si sta provvedendo all’elaborazione di un PDTA “Medicina di genere e osteoporosi primaria e secondaria”, opportunamente orientato a soddisfare i bisogni assistenziali genere-specifici nei diversi *setting* di trattamento.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA. TRA TUTELA DELLA SALUTE E RESPONSABILITÀ AMMINISTRATIVA

Luzi Eleonora, Carletti Chiara, Carletti Emanuele, Petrone Loredana, Pelosi Marcello, Esposito Francesco, Damato Felice Maro, Ricci Serafino

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

Introduzione. L'Accordo collettivo nazionale reso esecutivo con il DPR 28 luglio 2000, n. 270, dopo aver definito, all'art. 15-bis, comma 1, il medico di medicina generale (MMG) come colui che "assicura l'appropriatezza nell'utilizzo delle risorse messe a disposizione dall'Azienda per l'erogazione dei livelli essenziali e appropriati di assistenza..." aggiunge, all'art. 36, che "la prescrizione dei medicinali avviene, per qualità e per quantità, secondo scienza e coscienza, con le modalità stabilite dalla legislazione vigente nel rispetto del prontuario terapeutico nazionale". La stessa Corte di Cassazione puntualizza che "l'attività prescrittiva di medicinali nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) trova una dettagliata regolamentazione, proprio per assicurare che la discrezionalità tecnica del medico, con riferimento alla scelta e all'indicazione della terapia farmacologica, nonché ai tempi, alle dosi e alle modalità di somministrazione del farmaco, non sia illimitata". Pertanto la prescrizione di medicinali a carico del SSN in dosi maggiori del consentito o comunque, in violazione delle limitazioni normativamente previste, se accertata, basterebbe ad affermare la responsabilità per danno erariale da iperprescrizione del MMG, obbligandolo di conseguenza "a rimborsare al Servizio Sanitario Nazionale il farmaco indebitamente prescritto".

Metodi. Allo scopo di sostenere ovvero confutare la tesi ipotizzata, sono state confrontate le pronunce della giurisprudenza, di legittimità e contabile, nel periodo compreso dal 2011 al 2017.

Risultati. Dal confronto delle pronunce considerate emerge il consolidato orientamento secondo il quale nella prescrizione di farmaci "la formale violazione di norme di legge [...] non comprova automaticamente la responsabilità amministrativa di un pubblico dipendente dovendosi esaminare, nel caso concreto, da una parte se la scelta discrezionale effettuata risulti [...] insindacabile nel merito e se, d'altra parte, tale scelta, laddove sindacabile, sia stata operata con dolo o colpa grave". È ribadito dunque che deve essere riconosciuto al medico "un margine di discrezionalità nell'apprezzamento delle condizioni cliniche, della tollerabilità ai trattamenti, dell'età dei pazienti, delle possibili interazioni farmacologiche, [...] talché può anche essere considerata ragionevole e non integrante dolo o colpa grave la prescrizione di farmaci che si discosti da medie, da pesature e da generali previsioni metodologiche, nei limiti ovviamente della specificità dei parametri di valutazione adottati e della logica dei basilari approdi della letteratura scientifica, noti anche ai medici di base".

Conclusioni. È confermata nella recente giurisprudenza, la tesi secondo cui la valutazione della correttezza del comportamento prescrittivo del MMG è imprescindibile dalla valutazione del contesto specifico all'interno del quale la decisione è stata adottata.

STRUMENTI PER UN'EFFICACE VIGILANZA AI GROSSISTI DI MEDICINALI

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

(a) *Dipartimento cure primarie, Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza Brianza*

(b) *Scuola di Specialità Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. Il fenomeno dell'esportazione parallela dei medicinali ne determina indisponibilità sul territorio nazionale, tanto che per arginare questo fenomeno sono intervenute modifiche al D.L.vo 219/2006 affinché la distribuzione intermedia all'ingrosso sia considerata un servizio pubblico affidato a una rete capillare di soggetti autorizzati che devono garantire la reperibilità dei medicinali, la tempestività della consegna e la corretta conservazione lungo tutta la filiera. In Regione Lombardia i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ATS sono stati individuati quali soggetti deputati sia al rilascio dell'Autorizzazione che alla successiva vigilanza, necessaria per individuare e limitare i comportamenti difformi al D.L.vo 219/2006 e al DM 6/7/1999.

Metodi. Gli strumenti a disposizione dell'ATS sono: 1) Verbale ispettivo regionale istituito dal Decreto RL_n° 6832 del 22/07/2011: permette di richiedere, in sede ispettiva tutta la documentazione relativa alla distribuzione ovvero i DDT e gli ordinativi per verificare i movimenti di entrata/uscita e le autorizzazioni in possesso dei fornitori/destinatari. 2) *OpenData* Ministero Salute: permette verifica codici tracciabilità di destinatari e soggetti autorizzati. 3) Banca Dati Farmaceutica medicinali fascia A sottratta dell'elenco medicinali carenti AIFA: si ottiene l'elenco dei farmaci effettivamente disponibili sul territorio nazionale che, confrontato con la giacenza del Deposito, permette di verificare la detenzione del 90%. 4) Elenco dei medicinali indisponibili trasmesso da Regione Lombardia: permette di identificare i farmaci indisponibili e se sono stati distribuiti dal grossista e il loro destino.

Risultati. L'applicazione del metodo per la vigilanza permette di evidenziare il "falso grossista" che sottrae i farmaci al territorio italiano e di procedere ai successivi provvedimenti amministrativi (sanzioni, diffide fino alla sospensione dell'attività) e/o penali.

Conclusioni. Gli strumenti e il metodo sono un'efficace base di partenza ma dovrebbero essere standardizzati e resi fruibili per tutti gli organi che effettuano la vigilanza sul territorio nazionale. In particolare potrebbe essere utile un elenco univoco dei medicinali in fascia A e l'accesso per gli organi di vigilanza ai flussi di tracciabilità previsti dal DM 15/7/2004.

USO INTRAVITREALE DI FARMACI ANTI-VEGF: STUDIO MULTIREGIONALE SU BANCHE DATI AMMINISTRATIVE NEGLI ANNI 2010-2016

Marcianò Ilaria (a), Giorgianni Francesco (a), Scondotto Giulia (a), Leoni Olivia (b), Pollina Addario Sebastiano Walter (c), Cananzi Pasquale (d), Puzo Maria Rosalia (e), De Sarro Giovambattista (f), De Francesco Adele Emanuela (g), Trifirò Gianluca (a,h)

(a) *Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Gaetano Martino, Messina*

(b) *Direzione Generale Welfare, Unità Operativa Programmazione Polo Ospedaliero, Struttura Farmaco, Dispositivi e Health Technology Assessment, Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano*

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

(d) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Servizio 7-Farmaceutica, Assessorato alla Salute della Regione Sicilia, Palermo*

(e) *Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico, Dipartimento politiche della persona, Regione Basilicata, Potenza*

(f) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro*

(g) *Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

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

I dati sull'uso intravitreale dei farmaci inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (anti-VEGF), quali aflibercept, ranibizumab, pegaptanib, e di desametasone nella pratica clinica italiana sono limitati, nonostante il loro crescente utilizzo. L'obiettivo dello studio è esplorare il *pattern* d'uso di questi farmaci in 4 Regioni Italiane negli anni 2010-2016. Questo studio di farmacoutilizzazione, retrospettivo, è stato condotto utilizzando i dati amministrativi delle Regioni Lombardia, Sicilia, Calabria e Basilicata nel periodo tra 2010 e 2016. Gli utilizzatori incidenti (≥ 1 anno di *washout*) di aflibercept, ranibizumab, pegaptanib e desametasone sono stati caratterizzati al *baseline* ed è stata calcolata la prevalenza d'uso annuale, stratificata per farmaco. Nel primo anno di trattamento, sono stati valutati: frequenza delle dispensazioni, frequenza di utilizzatori sporadici (una dispensazione) e *switch*. Negli anni 2010-2016, 40.557 pazienti (0,2% degli assistiti) ricevevano una dispensazione dei farmaci in studio. Di questi, 39.546 (97,5%) erano incidenti. I farmaci più usati erano ranibizumab (75,0%) e desametasone (13,0%). Gli utilizzatori incidenti avevano un'età mediana di 75 anni (*range* interquartile=68-82), distribuiti quasi equamente tra i sessi (M/F=0,8). Il 5,9% (2.350) degli incidenti aveva meno di 55 anni, mentre il 31,2% era affetto da diabete. La prevalenza d'uso complessiva aumentava da 0,3 a 1,1 per 1.000 abitanti negli anni 2012-2015 (anni disponibili per tutte le Regioni), con trend diversi per i singoli farmaci: aumentava per desametasone (0-0,1 per 1.000) e aflibercept (0-0,3 per 1.000), al contrario di pegaptanib (-40,3%). Ranibizumab

mostrava un incremento nel periodo 2012-2014 (da 0,3 a 0,8 per 1.000), riducendosi nel 2015 (0,7 per 1.000), in linea con il Rapporto Nazionale sull'uso dei Medicinali. Il 15,8% degli utilizzatori erano sporadici, con percentuali maggiori per desametasone (48,9%). La maggior parte degli utilizzatori di aflibercept e ranibizumab ricevevano solo 3 dispensazioni (rispettivamente, 25,9% e 32,7%). In contrasto con la scheda tecnica, 21.060 (19,7%) utilizzatori di desametasone ricevevano almeno 3 dispensazioni dei farmaci in studio nel primo anno. Tale percentuale era maggiore in Sicilia (40,5%) e Basilicata (50,0%), rispetto a Lombardia (19,1%) e Calabria (19,4%). L'intervallo medio tra due dispensazioni consecutive era simile per aflibercept (da 1,2 a 3,2 mesi) e ranibizumab (da 0,9 a 3,5 mesi), riflettendo iniziali iniezioni mensili seguite dall'approccio *treat&extend*. Nel primo anno di terapia, lo *switch* si verificava nel 7,2% degli incidenti, soprattutto da pegaptanib/desametasone verso ranibizumab (rispettivamente, 11,0% e 10,4%). Lo *switch* era più frequente in Sicilia (9,5%), Calabria (7,3%) e Lombardia (7,1%) e ridotto in Basilicata (2,9%). Nella popolazione generale di 4 Regioni Italiane, l'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF è in crescita, sebbene non sempre in linea con le schede tecniche dei farmaci. Lo *switch* non era molto frequente nel primo anno di terapia. L'integrazione dei dati amministrativi di molteplici Regioni ha consentito analisi di *benchmarking* su indicatori di appropriatezza prescrittiva e di identificare una coorte di utilizzatori incidenti, che sarà utilizzata per esplorare nella pratica clinica emergenti problemi di *safety*, vista la disponibilità di *follow-up* più lunghi rispetto ai trial clinici.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DI VISITA ORTOPEDICA, FISIATRICA, REUMATOLOGICA, NEUROCHIRURGICA E DI FANS NEL PAZIENTE ANZIANO

Marconi Bettina, Proscia Irene, Palazzi Mario, Ferretti Eleonora, Pisi Filippo, Ferrari Lorenzo, Fantuzzi Sara, Rodolfi Rossella, Bassi Maria Beatrice, Valeriani Samanta, Ferrau Claudio, Gualtieri Sonia, Pinotti Mirco, Busani Corrado
Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. Il progetto nasce dalla valutazione dei dati dei profili di nucleo che mettono in evidenza alcune aree di inappropriata:

- elevati dati di richiesta di visite specialistiche nel Distretto di Castelnuovo ne' Monti (AUSL RE) rispetto ai dati provinciali e regionali;
- minore numero di richieste di visita fisiatrica;
- elevato utilizzo di FANS per un periodo superiore ai 15 giorni continuativi nei pazienti over 65.

Metodi. È stato organizzato un incontro di condivisione degli obiettivi tra i Coordinatori di NCP e gli specialisti coinvolti. Successivamente è stata effettuata una revisione del protocollo aziendale coinvolgendo gli specialisti ospedalieri e sono stati valutati i dati di prescrizione delle visite specialistiche e sottolineate le inapproprietezze. Sono stati estratti i dati relativi ai pazienti over 65 che hanno ricevuto FANS per più di 15 giorni consecutivi nell'anno 2016. I dati verranno comparati con quelli dell'anno 2017. Il Servizio Farmaceutico ha fornito a ciascun MMG i dati relativi alla prescrizione di FANS nell'anno 2016. Ciascun medico ha analizzato i suoi dati e ha evidenziato le prescrizioni fatte per più di 15 giorni consecutivi. È stata redatta una griglia predefinita per l'inserimento dei dati elaborati. Sono state considerate inappropriate tutte le prescrizioni fatte per più di 15 giorni ad eccezione di: A: Lombosciatalgia acuta; B: Dolore oncologico; C: Patologie reumatiche in fase acuta; D: Potenzialmente Inappropriato: FANS in mono-somministrazione con n° cpr > 15; E: Non Appropriato. È stato quindi organizzato un incontro di monitoraggio con gli MMG e gli specialisti per un audit intermedio sull'andamento dell'appropriatezza prescrittiva dei FANS e delle visite specialistiche.

Risultati. Nell'audit intermedio sono state confrontate sia le visite specialistiche sia le prescrizioni di FANS dei primi mesi del 2017 rispetto allo stesso periodo del 2016. Si è assistito ad una riduzione delle visite specialistiche, in particolare di quelle ortopediche, a un aumento di quelle fisiatriche e in tutti i nuclei di cure primarie a una riduzione della prescrizione di FANS nei pazienti over 65. Sono state evidenziate in ciascun NCP le percentuali di prescrizioni totalmente inappropriate (E) e con quali FANS.

Conclusioni. I dati intermedi, in attesa di avere i dati complessivi di tutto il 2017 hanno dimostrato una riduzione delle visite specialistiche considerate inappropriate e un aumento di quelle fisiatriche. Allo stesso tempo si è verificata una netta riduzione della prescrizione dei FANS nei pazienti sopra i 65 anni di età.

RISCHIO ALLA GUIDA E DT2: IPOGLICEMIA E INSULINA: CORREZIONE DI ECCESSI DI BOLI E BASALE

Marrino Patrizia
Azienda Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. Il rischio alla guida nei diabetici può essere associato a ipoglicemie presenti in orari non spiegabili, legati a iperbasalizzazione che può non venir corretta dalle nuove insuline che dichiarano di ridurre le ipoglicemie. Se non viene ridotto l'eccesso di dose i benefici legati alla loro cinetica differente vengono persi. Ai pasti gli analoghi rapidi sostituiti da premiscelate, eventualmente associate a insulino-sensibilizzanti (metformina) e agenti sull'assorbimento intestinale (acarbosio) possono permettere di migliorare il compenso, evitando ipoglicemie causa di merende non coperte da terapia.

Metodi. Sono stati esaminati 89 pazienti in terapia insulinica visitati dalla scrivente in un periodo di 6 mesi, 31 femmine e 58 maschi, 54 italiani, 35 stranieri, di cui in alcuni è stata descritta la riduzione delle dosi (minimo 1/3 nel sospetto di iperglicemie da eccessive dosi) e la sostituzione del tipo di insulina in alcuni pasti (in maggioranza al pranzo, ma anche successivamente alla colazione) e l'aggiunta di acarbosio, importante per quelle etnie che assumono elevate quantità di carboidrati a veloce assorbimento (farine e riso), e quando è possibile per la funzione renale, di metformina a dosi minime da aumentare progressivamente se tollerata. In tale casistica sono stati inclusi i soggetti in terapia basal bolus, non quelli a cui sono state aggiunte glifozine, né quelli in sola terapia insulinica basale, né quelli a cui l'obiettivo dell'introduzione degli ipoglicemizzanti era la sospensione insulinica.

Risultati. In 24 soggetti in cui l'eccesso di dose insulinica globale si supponeva dall'autocontrollo veniva ridotta la dose che a target si traduceva nella riduzione media del 39,33% \pm 21,19% (gli altri parametri sono in corso di valutazione insieme alla sostituzione del tipo di insulina e all'aggiunta degli insulino-sensibilizzanti).

Conclusioni. La dose di insulina basale può non venire controllata col metodo appropriato: nei vari intervalli fra i pasti in assenza del pasto stesso; un metodo empirico come descritto, per valutare almeno quelle categorie di diabetici con lavori a rischio (autisti di camion, autobus, guidatori di macchinari speciali) potrebbe permettere di evidenziare risultati inaspettati (riduzione del dosaggio insulinico complessivo, ma anche riduzione della glicata non penalizzata da rimbalzi iperglicemici). Le premiscelate ai pasti che evitano abbassamenti glicemici dopo i pasti, se evidenziati, permettono l'eliminazione delle merende non coperte dai boli di analoghi rapidi, molto utili nel DT1 mentre nel DT2 possono dare risultati contrastanti. Si propone, oltre la valutazione dell'appropriatezza delle dosi, la scelta in tale categoria di pazienti guidatori di una glicata inaccettabile se inferiore a 7,5% come descritto dallo studio del DCCT e dichiarando come accettabili anche glicate >9% accompagnate da dichiarazione del diabetologo di presenza significativa di ridotto numero di ipoglicemie non riducibili in un compenso più intenso.

DENOSUMAB 60MG/ML E LE DIFFORMITÀ DI UTILIZZO ALLA LUCE DELLA NOTA 79

Mingolla Grazia, De Rosa Stefania, Amendolagine Sabrina, Pastore Maria Teresa, Di Giorgio Paola

Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi

Introduzione. La nota 79 indica i criteri d'utilizzo dei farmaci nel trattamento dell'osteoporosi, limitandone la rimborsabilità alla riduzione del rischio di frattura nella prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche e nella prevenzione primaria in post menopausa o uomini di età maggiore di 50 anni a rischio elevato di frattura. I trattamenti vengono suddivisi in prima, seconda o terza scelta, in funzione di compliance, sicurezza, appropriatezza e rapporto costo-efficacia. Scopo del presente lavoro è valutare l'appropriatezza prescrittiva del denosumab 60mg alla luce dell'aggiornamento della nota 79 (maggio 2015).

Metodi. Lo studio è stato effettuato sui pazienti che tra gennaio 2016 e febbraio 2017 hanno ricevuto almeno una prescrizione di denosumab, analizzando, per tali pazienti, le prescrizioni di altri farmaci (maggio 2015 - aprile 2017) e i piani terapeutici disponibili. In particolare le prescrizioni di denosumab sono state incrociate con altre prescrizioni di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (bifosfonati, teriparatide, stronzio ranelato) al fine di verificare la corretta applicazione delle linee di trattamento previste dalla Nota 79. Per i pazienti *naive*, di età superiore ai 50 anni, inoltre, è stato effettuato un incrocio con le prescrizioni (SSN, Distribuzione Diretta e Primo Ciclo di Terapia) contenenti farmaci della classe L02 e G03HA01 utilizzati nel blocco ormonale.

Risultati. Nel periodo analizzato sono stati trattati con denosumab 785 pazienti (popolazione 398.661). Tra questi il 13,63% ha ricevuto un trattamento difforme alla nota:

- 17,76% non ha mai interrotto i bifosfonati nonostante l'utilizzo del denosumab;
- 70,10% è stato trattato in prima linea con denosumab nonostante non abbia ricevuto alcun trattamento di blocco ormonale;
- 2,80% è stato trattato con denosumab prima della teriparatide;
- 2,80% ha ricevuto prescrizioni di stronzio ranelato prima del denosumab;
- 6,54% ha ricevuto una prescrizione di farmaco di prima linea, ma non risultano segnalazioni di reazioni avverse a carico.

Solo per il 7,13% dei pazienti in trattamento, è pervenuto il piano terapeutico presso questa ASL, tra questi, inoltre, il 39,29% risulta essere cartaceo e non registrato in AIFA.

Conclusioni. Questo lavoro ha evidenziato alcuni comportamenti prescrittivi anomali rispetto alla Nota 79, ma, soprattutto, ha portato alla luce un'importante criticità legata al fatto che non tutti i PT pervengono all'Area Farmaceutica. Dai registri AIFA è possibile visionare i *PT-web-based* inserendo farmaco, codice paziente e Codice Identificativo Univoco del *PT-web-based*, dati reperibili solo dalla relativa copia cartacea. La mancanza di questi dati non consente l'analisi dettagliata di appropriatezza d'uso del denosumab.

CONFRONTO TRA PARI: UNO STRUMENTO PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN PEDIATRIA

Montanari Rita, Manzotti Romano, Giorgi Rossi Paolo, Mancuso Pamela, Pinotti Mirco
Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. Le infezioni delle vie respiratorie superiori rappresentano la prima causa di prescrizione di antibiotici in età pediatrica. Quando risulta necessario prescrivere un antibiotico tutte le Linee Guida raccomandano l'utilizzo di amoxicilina come prima scelta. I dati di prescrizione disponibili confrontati con quelli Europei mostrano un elevato grado di inappropriata prescrizione su tutto territorio italiano; nonostante questa tendenza, a Reggio Emilia e in particolare nel distretto di Scandiano la prescrizione di antibiotici in pediatria dal 2011 al 2015 è notevolmente migliorata.

Metodi. Gli strumenti utilizzati per promuovere l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici e ottenere tale significativo miglioramento nella nostra provincia, sono stati molteplici: diffusione delle Linee Guida esistenti, discussione e confronto sulla letteratura secondaria, progetto regionale ProBa, promozione dell'utilizzo dei tamponi faringei rapidi, accordi locali con i Pediatri di Libera Scelta, elaborazione di *report* di rendicontazione della prescrizione farmaceutica. Nel distretto di Scandiano i *report* di prescrizione sono stati a lungo oggetto di discussione e revisione fino ad ottenere un utile e fruibile strumento di confronto tra i singoli Pediatri di Libera Scelta. Con l'attuale reportistica ogni singolo pediatra può facilmente confrontare le proprie abitudini prescrittive con quelle dei colleghi del Distretto.

Risultati. Il tasso di prescrizione di tutti gli antibiotici in età pediatrica nella provincia di RE è diminuito in tutti i Distretti. La prescrizione di amoxicillina è aumentata sia a Scandiano (mediana da 644 a 690) che negli altri Distretti della provincia (mediana da 533 a 674). Nel distretto di Scandiano inoltre si è ottenuto un aumento significativo della prescrizione di amoxicillina e una contemporanea riduzione della variabilità interindividuale della prescrizione tra i singoli pediatri (*range* interquartile Scandiano: da 453 a 319 altri distretti: da 489 a 305).

Conclusioni. La discussione collegiale dei dati di prescrizione di ogni singolo pediatra confrontati con quelli dei colleghi del Distretto è un'ulteriore e validissimo strumento per favorire l'appropriatezza prescrittiva. Tale strumento è anche in grado di ridurre la variabilità prescrittiva tra i singoli con effetto "trascinamento" di tutti verso il comportamento più virtuoso.

FOCUS SUGLI ASPETTI NORMATIVI E GESTIONALI DEI FARMACI NELLE UNITÀ D'OFFERTA SOCIOSANITARIE

Nisic Andrea Angelo (a), Palmieri Giorgia (a), Panzeri Ferdinando (a), Andrianò Cristina (b), Marangon Veronica (a), Manfredi Adele Lucia (a), Valsecchi Valter (a)
(a) *Dipartimento cure primarie, Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza*
(b) *Scuola di Specialità Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. Nella DGR n. 2569/2014 "Revisione del sistema di esercizio e accreditamento delle Unità d'Offerta sociosanitarie e linee operative per le attività di vigilanza e controllo" è ribadita la necessità di adottare apposite procedure che assicurino la tracciabilità dei farmaci: approvvigionamento, conservazione, tenuta, somministrazione e smaltimento". La LR 23/2015 "Evoluzione del sistema sociosanitario lombardo" ha ridefinito e attribuito al Servizio Farmaceutico delle ATS diverse attività tra le quali la vigilanza sulle strutture sanitarie e sociosanitarie per gli aspetti di propria competenza.

Metodi. Per le finalità sopradescritte è importante fornire ai soggetti interessati linee d'indirizzo e di comportamento chiare, semplici ed esportabili nella pratica quotidiana. A supporto di quanto esposto sono state elaborate dal Servizio Farmaceutico delle "Indicazioni per la gestione dei farmaci stupefacenti" diffuse per il tramite della Direzione Sanitaria a tutte le Unità d'Offerta. In collaborazione con il Servizio Vigilanza e Controlli, che valuta l'aspetto sanitario e assistenziale, è stato organizzato un convegno in due edizioni al fine di divulgarne la conoscenza raccogliendo il *feedback* della strutture sanitarie e l'interazione delle stesse nella pratica quotidiana.

Risultati. Hanno partecipato al convegno 124 operatori sanitari. La valutazione è stata eseguita attraverso gli indicatori di *Customer satisfaction* che hanno riguardato: progettazione: (livello di gradimento) 3,3/4 punti; docenza: 3,3 punti/4 punti; didattica: 3,3/4 punti; utilità nello svolgimento della pratica quotidiana è stata pari a 3,4/4 punti; la valutazioni delle metodologie didattiche è stata di 3,2/4 punti. Organizzazione: (finalità dell'iniziativa formativa e adeguatezza della struttura) 3,1/4 punti. La valutazione complessiva dell'evento formativo è stata di 3,3 su 4 punti. Il livello di gradimento è stato elevato e sempre superiore a 3/4 punti; così come la valutazione dei singoli docenti.

Conclusioni. La vigilanza sulle unità d'offerta sociosanitarie residenziali costituisce un'attività propria dell'ATS, con la finalità di garantire equità, sicurezza e rispetto dei servizi offerti alla popolazione. Gli obiettivi prioritari del Servizio farmaceutico sono quelli di permettere ai soggetti coinvolti di: acquisire competenze specifiche in tema di gestione del farmaco, aumentare la qualità dei sistemi e dei processi clinico-assistenziali; verificare e migliorare l'efficienza e l'efficacia; aumentare la sicurezza del paziente, definendo principi, procedure e strumenti per il governo clinico delle attività sanitarie e sociosanitarie. Garantire l'omogeneità e la corretta gestione dei farmaci nelle Unità d'Offerta sociosanitarie derivante dall'aumento della conoscenza. L'aumento di competenze specifiche aumenta di conseguenza il grado di sicurezza dei pazienti, obiettivo primario degli operatori del SSN.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI INFLIXIMAB IN AREA GASTROENTEROLOGICA: BIOSIMILARI E ORIGINATOR A CONFRONTO

Palazzo Daniele (a), Esposito Stefania (b), Zito Mariacristina (b), Naturale Maria Diana (c), De Francesco Adele Emanuela (b)

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

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(c) *Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Nel settembre 2013 è stato approvato il primo biosimilare di infliximab che, in pazienti che non rispondono alla terapia con metotressato, rappresenta un trattamento cardine per numerose patologie infiammatorie. In seguito alla scadenza della copertura brevettuale di Remicade® due prodotti biosimilari di infliximab (Remsima® e Inflectra®) sono stati autorizzati per le stesse indicazioni terapeutiche dell'*originator*. Da ottobre 2016 a seguito di disposizioni regionali la Unità Operativa Complessa Farmacia ha avviato un percorso informatizzato delle richieste di infliximab. Scopo dello studio osservazionale retrospettivo è stato il monitoraggio delle prescrizioni di infliximab e del suo biosimilare in ambito gastroenterologico da ottobre 2016 ad aprile 2017. L'intervallo dello studio è stato di 6 mesi. Il progetto ha previsto l'implementazione delle prescrizioni informatizzate per singolo paziente sul sistema di gestione in uso presso l'azienda. L'analisi ha riguardato le prescrizioni relative a infliximab originator e infliximab biosimilare, generate dalle UU.OO. di Fisiopatologia Digestiva e Gastroenterologia. I dati sono stati elaborati sulla base dei seguenti criteri: genere, fasce di età, numero di dispensazioni e dosi unitarie erogate per patologia nel periodo ottobre 2016-aprile 2017. Dall'ottobre 2016 sono stati arruolati 15 pazienti di cui l'80% è di genere maschile e il 20% femminile. Tutti i pazienti trattati con infliximab biosimilare risultavano *naive*. Un confronto delle DDD mostra una dispensazione per l'*originator* del 73% e per il biosimilare del 27% sul totale. La patologia più trattata è il morbo di Crohn (73%) meno la rettocolite ulcerosa (27%). Le due unità operative coinvolte nello studio osservazionale sono state la Fisiopatologia digestiva e la Gastroenterologia. La variazione del costo del trattamento e il numero di flaconi utilizzati è dimostrata dal diverso costo medio delle DDD pari a € 4.165,70 per infliximab *originator* e € 2.967,18 per il biosimilare su una spesa complessiva di € 67.980,07. Dei 15 pazienti trattati per uno solo si è reso necessario uno *switch* (dal biosimilare verso l'*originator*) a causa di uno scarso controllo della malattia. L'accesso ai farmaci innovativi per i pazienti può essere garantito soltanto attraverso l'appropriatezza e il contenimento della spesa farmaceutica. L'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresenta un'opportunità per garantire la sostenibilità del sistema. Lo studio ha riguardato in prima istanza l'ambito gastroenterologico. L'obiettivo futuro per la UOC Farmacia, attraverso l'esperienza positiva della collaborazione con i clinici, sarà estendere il modello alle UU.OO. di reumatologia, gastroenterologia, dermatologia e la valorizzazione del risparmio economico conseguito.

DATI DEL DIPARTIMENTO FARMACEUTICO: POTENZIALITÀ NEL *MANAGEMENT* DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Panciroli Annamaria, Beneventi Elisa, Codeluppi Marco, Rinaldi Debora, Marconi Bettina, Montanari Rita, Ferrari Onorato, Cioni Anna, Boni Fabrizio
Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia comune, caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e limitazione al flusso aereo. Rappresenta attualmente la quarta causa di morte e le sue frequenti riacutizzazioni portano a numerosi ricoveri ospedalieri. I costi per la gestione di tale patologia sono molto elevati, se ne prevede un incremento legato alla continua esposizione a particelle nocive, gas e al progressivo invecchiamento della popolazione. La diagnosi strumentale e l'aderenza alla terapia rappresentano due punti molto critici per il corretto trattamento di tale patologia.

Metodi. Il Dipartimento Farmaceutico, in collaborazione con il Dipartimento Internistico e il Dipartimento Cure Primarie dell'AUSL di Reggio Emilia, ha predisposto per i medici di medicina generale, un questionario relativo alla diagnosi e alla stadiazione della BPCO nei pazienti in trattamento con i farmaci R03AK e R03AL. Al fine di verificare l'aderenza alla terapia, al questionario è stato abbinato il *report* contenente il numero di confezioni ritirate dai singoli pazienti, in distribuzione diretta e/o in convenzionata, durante l'anno 2016. Sono stati considerati aderenti i pazienti che hanno ritirato un minimo di 8 confezioni, secondo quanto indicato dalla letteratura internazionale.

Risultati. Il progetto sul territorio di Reggio Emilia ha coinvolto in totale 3 distretti; a oggi i dati disponibili sono relativi al distretto di Scandiano mentre negli altri due la raccolta è in fase di ultimazione. Nel distretto di Scandiano i pazienti trattati con i farmaci in esame sono stati 828: di questi il 51% aveva diagnosi di BPCO e il 49% diagnosi di asma. Nel sottogruppo di pazienti con diagnosi di BPCO la spirometria era stata eseguita nel 73% dei pazienti. I pazienti aderenti sono risultati essere il 46,5% e tra questi, quelli più gravi (stadio GOLD 3-4) risultavano aderenti nel 58,9% dei casi.

Conclusioni. I dati di consumo dei farmaci elaborati dal Dipartimento farmaceutico, sono stati determinanti nello studio dei pazienti con BPCO, dal punto di vista diagnostico-terapeutico. La scarsa aderenza alla terapia emersa può rappresentare la base per lo studio e l'elaborazione di percorsi assistenziali creati *ad hoc* sui pazienti affetti da BPCO. L'aderenza alla terapia con conseguente riduzione delle riacutizzazioni e dei ricoveri ospedalieri rappresenta a oggi l'obiettivo primario per il miglioramento della qualità di vita di questi pazienti. L'inappropriatezza in ambito sanitario comporta rischi e costi rilevanti pertanto è necessario intervenire in modo multidisciplinare. I risultati ottenuti con questo metodo ne incoraggiano la trasferibilità anche ad altre patologie croniche.

BIOSIMILARI: UTILIZZO E PENETRAZIONE NEL TERRITORIO DELL'AGENZIA TUTELA SALUTE BRIANZA

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

(a) Dipartimento Cure Primarie, Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza Brianza

(b) Scuola di Specialità Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano

Introduzione. La competizione proposta dai biosimilari offre vantaggi economici liberando risorse da reinvestire nelle terapie innovative. Attraverso l'analisi delle prescrizioni si monitorizza il consumo e si evidenzia la propensione alla loro scelta. Oltre a valutare la penetrazione sul territorio attraverso il confronto delle prescrizioni dei farmaci a brevetto scaduto (biosimilari e originator) con quelli a brevetto non scaduto di eritropoietine, fattori di stimolazione delle colonie e somatropina.

Metodi. Analisi e valutazione dei consumi in DDD dei farmaci biologici erogati dalle farmacie territoriali (Fonte: DB_Regionale Farmavision); Piani Terapeutici (PT) 2016 con focus ai pazienti *drug-naive*; e penetrazione dei biosimilari. Periodo: anni 2013-2016.

Risultati. Epoietine: la prescrizione di molecole a "brevetto scaduto" sull'intera classe è stata 23% nel 2013; 26% nel 2014; 30% nel 2015 e 37% nel 2016. Penetrazione 2013: 17,8%; 2014: 39,2%; 2015: 51,7%; 2016: 45,7%. I biologici a brevetto non scaduto rappresentano nel 2016 il 62 % dei consumi; darbepoetina-alfa è tra le molecole a brevetto non scaduto long-acting costantemente più prescritta. La prescrizione di biosimilari nei pazienti *naive* è pari al 25% (PT). Fattori stimolanti colonie: la prescrizione di molecole a "brevetto scaduto" sull'intera classe è stata 15% nel 2013; 22% nel 2014; 23% nel 2015 e 25% nel 2016. Penetrazione 2013: 64,7%; 2014: 86,9%; 2015: 83,6%; 2016: 89,0% la più alta in assoluto. Nel 2016 il principale biosimilare prescritto è Zarzio® in riduzione la prescrizione dell'originator (Granulokine 2,9%), costante il consumo di pegfilgrastim (74,2%) molecola long-acting. La prescrizione di biosimilari nei pazienti *naive* è pari al 60% (PT). Somatropina: la prescrizione di molecole a "brevetto scaduto" sull'intera classe è stata 24% nel 2013; 27% nel 2014; 31% nel 2015 e 29% nel 2016. Penetrazione 2013: 11,1%; 2014: 13,4%; 2015: 32,2%; 2016: 17,0%. Il consumo di biosimilari nel 2016 ha registrato una riduzione rispetto al 2015 interrompendo un trend positivo. Anche per il 2016 è costante l'impiego del farmaco originator Genotropin® 24% e dei farmaci a brevetto non scaduto quali Norditropin® 28,6% e Humatrope® 22,9%. Non risultano prescrizioni di biosimilari nei pazienti *naive* (PT).

Conclusioni. La penetrazione del biosimilare è in costante aumento nell'area dei fattori stimolanti colonie con seppur lenta crescita per le epoietine; si riscontra una riduzione % nella somatropina, dopo tre anni di continua crescita. Nonostante gli sforzi da parte delle istituzioni, a supporto dell'efficacia e sicurezza dei biosimilari permane nei clinici del territorio ancora diffidenza verso i biosimilari. Sarà compito dell'ATS tramite progetti dedicati aumentare la conoscenza fra i clinici, strumento necessario per una prescrizione consapevole.

USI OFF LABEL DEI MACROLIDI IN ETÀ PEDIATRICA

Pastore Maria Teresa, Amendolagine Sabrina, De Rosa Stefania, Mingolla Grazia,
Digiorgio Paola

Area Gestione Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi

Introduzione. La promozione dell'uso appropriato degli antibiotici, quale contributo alla riduzione delle resistenze batteriche, nonché alla razionalizzazione della spesa farmaceutica, è realizzata da quest'Area attraverso il monitoraggio delle prescrizioni e l'attività di formazione/informazione. La Deliberazione Regionale n. 177/2017 ribadisce la raccomandazione di utilizzo razionale di antibiotici ad ampio spettro ai fini del contenimento del consumo, in particolare nell'età pediatrica. I macrolidi rappresentano una delle classi più prescritte di questa ASL dai pediatri nel 2016, in particolare azitromicina (confezioni 7.690) e claritromicina (confezioni 6.628); la spesa lorda, è stata rispettivamente del 11,93% (€ 65.191,58) e 15,56% (€ 85.019,94) sul totale della spesa per gli antiinfettivi a uso sistemico (€ 546.517,31). Il monitoraggio ha analizzato gli utilizzi *off label* delle prescrizioni pediatriche dei due principi attivi.

Metodi. Sono state estratte dal sistema informatico regionale le prescrizioni effettuate in età pediatrica (gennaio/dicembre 2016) degli sciroppi di azitromicina (confezione da 1.500 mg totali) e claritromicina (confezioni al 2,5 e 5%) e sono state analizzate quelle potenzialmente inappropriate per posologia/durata per entrambi i principi attivi e certamente improprie per età per la claritromicina, poiché non indicata nei bambini al di sotto dei 6 mesi. Tali prescrizioni sono quindi state trasmesse agli Uffici Distrettuali preposti per i successivi adempimenti.

Risultati. Nel 2016, su una popolazione totale di 398.661 abitanti, sono state effettuate prescrizioni di azitromicina a 5.292 pazienti pediatrici (1.836 di questi hanno effettuato più trattamenti in diversi mesi dell'anno). Il 3,53% degli assistiti (187) ha ricevuto prescrizioni non conformi alla scheda tecnica, stilate dal 79,31% dei prescrittori. I pazienti pediatrici che hanno ricevuto claritromicina sono stati 4.733, 131 (il 2,77% degli assistiti) hanno ricevuto prescrizioni potenzialmente inappropriate per posologia/durata mentre 318 assistiti (il 6,72%) sono stati sottoposti a una terapia inappropriata per età (inferiore a 6 mesi), di questi l'11,32% (36 pazienti) ha ricevuto trattamenti ripetuti. Le prescrizioni non conformi a posologia/durata ed età rispetto alla scheda tecnica, sono state rispettivamente stilate dal 55,17% e 86,21% dei prescrittori.

Conclusioni. A causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze (e di comparsa di ADRs specifiche nei neonati esposti), l'impiego dei macrolidi nei pazienti pediatrici è potenzialmente inappropriato come trattamento di prima linea. In particolare, si è visto che l'azitromicina seleziona quantitativamente un maggior numero di ceppi resistenti mentre la claritromicina seleziona qualitativamente germi con un grado maggiore di resistenza. Pertanto il monitoraggio, che ha già evidenziato alcuni usi *off label*, sarà ampliato, pur con il limite di non conoscere la diagnosi, controllando l'eventuale prescrizione di antibiotici di prima linea.

VACCINI E FARMACIA: RUOLO DEL FARMACISTA IN QUANTO COUNSELOR E POTENZIALE VACCINATORE

Pignata Irene, Ravetto Enri Lorenzo, Baratta Francesca, Brusa Paola
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi, Torino

Introduzione. I vaccini sono una delle più grandi scoperte in campo medico e della sanità pubblica. La scarsa fiducia nei confronti dei vaccini è probabilmente riconducibile alla ridotta capacità comunicativa della comunità scientifica verso il cittadino che, sempre di più, si affida al web, che però spesso fornisce notizie incomplete o errate. Queste ultime riguardano soprattutto la sicurezza dei vaccini portando a una notevole confusione tra la popolazione. Da tempo i farmacisti sono coinvolti nelle campagne vaccinali migliorando la conoscenza di questa pratica e individuando i pazienti a rischio che dovrebbero ricevere a esempio il vaccino antinfluenzale. Da anni in diversi Paesi è stata data la possibilità ai farmacisti di somministrare alcune vaccinazioni direttamente in farmacia, contribuendo al loro corretto utilizzo tra la popolazione. Attraverso il presente studio è stato possibile valutare l'opinione della clientela delle farmacie di una ASL della provincia di Torino sulla possibilità che il farmacista sia autorizzato alla somministrazione dei vaccini. Inoltre, dopo aver registrato l'opinione della clientela sui vaccini, sono state valutate le variabili che potrebbero influenzarla.

Metodi. La raccolta dati è avvenuta tramite un'intervista diretta attraverso l'utilizzo di questionari in otto farmacie, reclutando 320 soggetti.

Risultati. L'85% dei soggetti intervistati si è dichiarato favorevole all'introduzione del servizio di vaccinazione in farmacia. Tra questi il 31% dichiara di aver un anziano a carico, percentuale che scende al 15% fra i contrari. Il 76% degli intervistati pensa che i vaccini siano sicuri ed efficaci e di questi la maggior parte (88%) è a favore della nascita della figura del farmacista vaccinatore. Per quanto riguarda l'utilizzo delle fonti di informazione solo l'8% dei rispondenti si affida al farmacista per ricevere indicazioni sui vaccini.

Conclusioni. Sin da subito, in conclusione, il farmacista dovrebbe fornire un maggiore contributo per migliorare la conoscenza e la propensione verso i vaccini tra la popolazione grazie alla confidenza che solitamente ha con il cliente e alla distribuzione capillare delle farmacie sul territorio. Gli intervistati si sono mostrati particolarmente favorevoli alla possibilità che il farmacista di comunità somministri i vaccini, confermando quanto riscontrato in altri Paesi in cui gli è stata già affidata questa mansione e inoltre, secondo i dati raccolti, il farmacista potrebbe avere un ruolo importante nella gestione del calendario vaccinale soprattutto dell'anziano. L'introduzione di questo servizio potrebbe però incontrare ostacoli economici e l'opposizione di altre figure sanitarie. Infine sarebbe interessante ripetere lo studio in una metropoli per un'eventuale conferma dei risultati ottenuti.

POLIFARMACOTERAPIA E PRESCRIZIONI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATE NEL PAZIENTE ANZIANO IN MEDICINA GENERALE

Pivaro Federica

Federazione Italiana Medici di Medicina Generale Piemonte, Società Italiana Medicina Generale Piemonte, Torino

Introduzione. La prescrizione farmacologica nell'anziano è diventata nel tempo sempre più complessa: polifarmacoterapia e Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate (PPIs) hanno un'alta prevalenza, incrementano il rischio di reazioni avverse a farmaci e di interazioni farmaco-farmaco. L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare la presenza di polifarmacoterapia e il rischio di Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate nel paziente anziano in due diversi setting assistenziali in Medicina Generale.

Metodi. Lo studio è stato condotto durante tre mesi su pazienti ultrasessantacinquenni afferenti a due *setting* assistenziali: ambulatorio di Medicina Generale e RSA. È stata indagata la presenza di PPIs utilizzando i criteri di Beers 2015 con l'obiettivo di definire: 1) PPIs indipendentemente dalle condizioni cliniche di ciascun paziente; 2) PPIs solo in alcune condizioni cliniche; 3) farmaci "da usare con cautela" nell'anziano; 4) interazioni farmaco-farmaco 5) farmaci da evitare nell'insufficienza renale.

Risultati. Il campione si componeva di 262 pazienti (RSA, n=120; ambulatorio, n=142). Il tasso di polifarmacoterapia sul totale del campione era del 59,5%. Il 39% dei pazienti assumeva almeno un PPIs, (RSA=45,8%; ambulatorio=33,8%) ed i PPIs maggiormente prescritti sono state le benzodiazepine. È risultata statisticamente significativa la prevalenza di PPIs in RSA nei pazienti affetti da demenza (RSA=37,5%; ambulatorio=8,5%) e con anamnesi positiva per cadute e fratture (RSA=21,7%; ambulatorio=7,7%). I principali farmaci classificati secondo i criteri di Beers come farmaci "da usare con cautela" nell'anziano sono stati i diuretici e gli antipsicotici. Il numero di pazienti che assumeva almeno una delle interazioni farmaco-farmaco da evitare nell'anziano secondo i criteri di Beers era maggiore in RSA (RSA=22,5%; ambulatorio=13,4%). Le principali interazioni riscontrate sono state quelle tra farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale. Solo nel 3% del campione sono stati prescritti dei farmaci senza aggiustare il dosaggio in base ai valori di filtrato glomerulare.

Conclusioni. In questo studio si evidenziano due criticità strettamente associate tra loro: elevato tasso di polifarmacoterapia e numerose PPIs prevalentemente in RSA. Questi dati offrono l'opportunità di ribadire, anche alla luce di quest'ultima revisione dei criteri di Beers, l'importanza di una continua revisione farmacologica, individualizzazione terapeutica e comunicazione tra MG e specialisti per ottimizzare le terapie nei pazienti anziani. D'altro campo è d'obbligo un continuo processo formativo per i medici prescrittori associato a una campagna efficace di educazione sanitaria per togliere il "timore" della deprescrizione.

DEPRESCRIZIONE IN MEDICINA GENERALE: UN APPROCCIO EVIDENCE BASED

Pizzini Andrea

Federazione Italiana Medici di Medicina Generale Piemonte, Società Italiana Medicina Generale Piemonte, Torino

Il progressivo invecchiamento della popolazione, determina la necessità di assistere soprattutto pazienti anziani, spesso affetti da multiple patologie croniche e in trattamento plurifarmacologico. Un dato rilevante che emerge dalla letteratura scientifica, è che la popolazione anziana è esposta a un aumentato rischio di reazioni avverse a farmaci (ADRs), che, a loro volta, si associano al rischio di importanti *outcome* negativi quali: accessi in pronto soccorso, ospedalizzazioni, morbilità e mortalità. Tale maggior rischio della popolazione anziana è legato alla presenza di polipatologia e di politerapia, alla quale spesso si associa l'uso di farmaci inappropriati. Infatti, la politerapia (uso contemporaneo di 5 o più farmaci), rappresenta il primo fattore di rischio di reazioni avverse a farmaci nella popolazione anziana. Circa l'80% delle ADR sono potenzialmente prevedibili e quindi evitabili e le evidenze scientifiche degli ultimi anni indicano un'aumentata prevalenza di prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani. I principali fattori predittivi di inappropriata prescrizione sono l'età, le comorbilità e la politerapia e, quindi, il paziente anziano è ad alto rischio di prescrizioni inappropriate. In letteratura sono descritti diversi criteri per poter identificare e valutare l'inappropriata prescrizione nella popolazione anziana; quelli più utilizzati a livello internazionale sono i criteri di Beers e i criteri STOPP e START. I numerosi dati riguardanti gli effetti negativi della politerapia, supportano indirettamente la necessità di dover ridurre il numero di prescrizioni nell'anziano. A tal proposito, alcuni autori propongono una guida alla de-prescrizione e in tale ambito l'applicazione dei criteri suddetti rappresenta una componente fondamentale. Recentemente sono state pubblicate delle *Flow-Chart* (JAMA, 2015 *Reducing Inappropriate Polypharmacy - The process of deprescribing*) e sono disponibili alcune prime indicazioni per farmaci e situazioni specifiche (*Deprescribing Guidelines and Algorithms - Deprescribing.org*) che possono essere indicate come l'inizio di un percorso che porterà le Linee Guida a inserire nelle loro indicazioni anche dei principi di de-prescrizione. In conclusione, è importante che il medico di medicina generale sviluppi un atteggiamento pro-attivo alla de-prescrizione e all'uso dei farmaci appropriati, con l'obiettivo di ridurre il rischio clinico nel paziente anziano.

USO DI ANTIDEPRESSIVI E RISCHIO DI ICTUS: RISULTATI DELLO STUDIO LONGITUDINALE TORINESE

Ricceri Fulvio (a,b), Trajkova Slavica (b,c), Carnà Paolo (b), Sacerdote Carlotta (c), Costa Giuseppe (a,b), d'Errico Angelo (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi, Torino*

(b) *Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASLTO3, Grugliasco, Torino*

(c) *Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino*

Introduzione. L'ictus rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale. I fattori di rischio principali sono l'obesità, l'inattività fisica, il fumo, l'abuso di alcol, il diabete, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia. È stato inoltre osservato un rischio aumentato nei soggetti con depressione. La terapia della depressione prevede principalmente l'utilizzo di due tipologie di farmaci: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). Studi recenti hanno evidenziato un possibile effetto paradossale: da un lato la depressione aumenta il rischio di ictus, dall'altro la cura farmacologica della depressione sembra essere essa stessa legata a un aumento del rischio. I dati a supporto di quest'ultima evidenza sono però basati su campioni piccoli o nei quali l'effetto della depressione non è distinguibile da quello dell'uso di antidepressivi.

Metodi. L'analisi è stata condotta nell'ambito dello Studio Longitudinale Torinese, che combina i dati amministrativi e censuari degli abitanti di Torino con dati provenienti dai database sanitari (schede di dimissione ospedaliera, registro delle prescrizioni farmaceutiche e registro di mortalità). Sono stati inclusi nello studio i soggetti maggiorenni (esclusi quelli con diagnosi prevalente di ictus) residenti a Torino il 1° gennaio 2004 con un *follow-up* fino al 2013. L'esposizione è stata attribuita in due modi: un approccio "esposizione prevalente", considerando esposti tutti i soggetti che avevano avuto almeno una prescrizione di antidepressivo nel periodo 1997-2003, e un approccio "esposizione incidente" eliminando tutti i soggetti con esposizione prevalente e i soggetti sono stati considerati esposti se e quando hanno avuto una prescrizione di antidepressivo nel periodo di *follow-up*. Le analisi sono state condotte con i modelli di Cox aggiustati per le principali variabili confondenti, con esposizione fissa o dipendente dal tempo.

Risultati. Dei 769.395 soggetti inseriti nelle analisi, il 12,5% aveva un'esposizione prevalente, cui era associato un aumento significativo di rischio di ictus di circa il 20% sia per esposizione a SSRI, sia a TCA. Tale rischio rimaneva significativo anche restringendo le analisi ai soli soggetti con un ricovero per depressione ed era più elevato nei soggetti più giovani. Considerando invece le esposizioni incidenti, il rischio mostrava un aumento significativo pari a circa il 50%.

Conclusioni. L'uso di antidepressivi è un fattore di rischio per l'ictus, indipendentemente dalla depressione. Questa osservazione andrebbe presa in considerazione soprattutto in quei casi di lieve o moderata depressione, nei quali non è atteso un grande beneficio dalla terapia farmacologica.

TEMPO ALL'INTENSIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO NEI PAZIENTI IN DUPLICE TERAPIA PER IL DIABETE TIPO 2

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

(a) Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

(b) Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara

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

(d) Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara

(e) Centro Nazionale Ricerca Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(f) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Campania, Seconda Università degli Studi, Napoli

(g) Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi

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

(i) Unità Operativa di Diabetologia Massa-Carrara, USL Toscana Nordovest, Massa

Introduzione. Ad oggi, non è chiaro se gli inibitori del DPP4 (iDPP4) e gli analoghi del GLP1 (GLP1a), quando aggiunti alla monoterapia con metformina per il trattamento del diabete tipo 2, forniscano un vantaggio rispetto alle alternative non-insuliniche di seconda linea in termini di tempo necessario alla successiva intensificazione della terapia (IT).

Metodi. Sarà effettuato uno studio di coorte retrospettivo multi-database. Saranno utilizzati i database amministrativi di tre Regioni (Piemonte, Toscana e Umbria) e di un'ASL (Caserta). Saranno inclusi i pazienti che tra febbraio 2008 e giugno 2015 hanno ricevuto: 1) iDPP4, 2) aGLP1, 3) sulfoniluree, 4) glinidi o 5) glitazoni. La prima dispensazione di uno di questi farmaci rappresenterà la data indice (DI). Saranno inclusi i pazienti che alla DI erano maggiorenni, registrati nella banca dati da ≥ 1 anno, e già in monoterapia con metformina da ≥ 60 giorni. Saranno esclusi i pazienti che, nell'anno precedente la DI, erano non-persistenti alla metformina (interruzione ≥ 90 giorni) o utilizzavano altri antidiabetici. La coorte sarà seguita dalla DI fino al primo dei seguenti eventi: non-persistenza alla metformina o al farmaco indice, *switch*, tumore, morte, uscita dalla banca dati, fine del periodo di osservazione (31/12/2016), o IT (esito di studio). Quest'ultimo corrisponderà all'aggiunta di un terzo antidiabetico non-insulinico o all'inizio della terapia insulinica. Le IT osservate entro 180 giorni dalla DI saranno censurate. Il rischio di sviluppare IT sarà stimato attraverso un modello multivariato di Cox utilizzando

una delle cinque categorie d'esposizione come riferimento. I pazienti in ciascuna delle restanti categorie saranno rispettivamente appaiati 1:1 per sesso, età, durata della farmacoterapia per il DT2, anno di entrata nello studio e database, con la categoria di riferimento. Il modello sarà aggiustato per comorbidità, e utilizzo di prestazioni diabeto-specifiche misurate precedentemente alla DI.

Risultati. I risultati preliminari relativi alla Toscana consentono una valutazione della fattibilità dello studio. I pazienti reclutati sono stati 11.224: GLP1a=422, glitazoni=1.963, iDPP4=2.434, glinidi=2.246, sulfonilurea=4.158. La frequenza cumulativa di IT è risultata del 10% (1.122). Lo studio potrà pertanto stimare, con una potenza dell'80% e una significatività del 95%, un HR di 1,3 con un campione di 2.000 esposti appaiati a 2.000 non esposti (e.g. DPP4 vs sulfoniluree). Supponendo che la coorte raddoppi aggiungendo i tre rimanenti database, e mantenendo costanti tutti i parametri, sarà possibile stimare un HR di 1,2.

Conclusioni. Questo studio fornirà evidenze utili al confronto tra i diversi antidiabetici non-insulinici di seconda linea in termini di vantaggio clinico complessivo.

VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE IN PAZIENTI TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI NELLA REGIONE CALABRIA

Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), Virno Roberta (a), Carbone Claudia (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Maione Maria Rosaria (c), Fersini Giuseppina (d)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria, Catanzaro

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Farmacia Territoriale, ASP Catanzaro, Lamezia Terme, Catanzaro

(d) Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. I farmaci biologici, prodotti biotecnologici utilizzati per la cura di diverse patologie, sono in crescente aumento; ciò rende necessaria un'attenta valutazione *post-marketing* per ampliarne il profilo di sicurezza. Scopo dello studio è analizzare l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse (ADRs) segnalate in Regione Calabria ai fini della valutazione dell'appropriatezza e sicurezza d'uso dei trattamenti con i suddetti farmaci.

Metodi. Le segnalazioni ADR, inserite nel periodo gennaio 2016-giugno 2017 relative ai farmaci biologici usati in dermatologia, reumatologia e gastroenterologia, sono state estrapolate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Con l'ausilio del nuovo applicativo Vigisegn, mediante l'analisi OLAP, si è effettuata un'interrogazione mirata a ottenere dati di sintesi. L'elaborazione complessiva è stata effettuata su files excel.

Risultati. Nella Regione Calabria da gennaio 2016 a giugno 2017 sono state registrate 91 segnalazioni ADR regolarmente inserite in RNF, corrispondenti a 200 casi elaborati da Vigisegn. Il 99,5% dei casi proviene da segnalazioni spontanee, non gravi (88%), che interessa adulti (76,5%) e in prevalenza donne (59,5%). Fonti delle segnalazioni: farmacisti 59,5%, medici ospedalieri 27%. I principi attivi maggiormente segnalati nelle ADR gravi sono stati: infliximab (110 casi, 55%), adalimumab (85 casi, 42,5%), etanercept (44 casi, 22%), golimumab (32 casi, 16%) e certolizumab (8 casi, 4%). Gli eventi avversi più frequenti, già noti e riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sono rappresentati dalle reazioni locali nel punto d'iniezione (49%), a carico della cute e del tessuto sottocutaneo (16,5%) e a livello del sistema nervoso (10,5%). Interessante è l'inefficacia terapeutica segnalata in 18 schede inserite in RNF (1 nell'anno 2016 e 17 nel primo semestre del 2017): 6 segnalazioni di mancata efficacia interessano infliximab, 5 etanercept, 3 adalimumab, 2 certolizumab e 1 golimumab. I pazienti trattati sono donne nel 77,78% dei casi, di età media di 52 anni, in terapia per artrite reumatoide (44,44%).

Conclusioni. Le ADR segnalate per i farmaci di interesse sono di numero esiguo rispetto al loro ampio impiego in pratica clinica. Nessuna ADR, relativa ai rispettivi farmaci biosimilari, è segnalata. Ciò rispecchia uno scarso utilizzo terapeutico di questi ultimi, a favore degli *originators*, con incidenza anche sulla spesa farmaceutica. Obiettivo futuro del Centro Regionale di Farmacovigilanza Calabria sarà di incrementare le ADR relative ai farmaci biosimilari per definirne meglio il profilo di sicurezza.

RISCHIO DI MORTALITÀ TRA UTILIZZATORI DI BIOSIMILARI E ORIGINATORI DI EPOIETINA ALFA IN ONCOLOGIA: UNO STUDIO ANCILLARE

Salvitti Tommaso, Trotta Francesco, Addis Antonio, Belleudi Valeria
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma

Introduzione. L'aumento della mortalità nei pazienti oncologici trattati con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato in una meta-analisi di studi randomizzati. La differenza di rischio sulla mortalità tra i diversi tipi di ESA (biosimilari o non) non è stata però studiata. Un recente studio comparativo osservazionale ha evidenziato un minor rischio di mortalità dei biosimilari rispetto agli originatori per un periodo di *follow-up* di sei mesi. Con questa nuova analisi è stato confrontato il rischio di mortalità fra utilizzatori *naïve* di ESA biosimilari verso ESA coperti da brevetto.

Metodi. I dati sull'utilizzo degli ESA sono stati acquisiti attraverso i Piani Terapeutici Regionali (2012-2014) nei pazienti con cancro. Per controllare il potenziale confondimento residuo, le informazioni su tumore e terapie antitumorali sono state desunte tenendo conto delle caratteristiche dei pazienti identificate al *baseline*. Lo stadio è stato stimato attraverso un algoritmo sviluppato sulla base del sistema informativo sanitario. L'*outcome* è stato ottenuto dal registro di mortalità che include le cause di morte definite secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (IX revisione). I pazienti sono stati considerati esposti a partire dalla prima dispensazione di ESA fino a un anno di *follow-up*; i rischi di mortalità stimati attraverso modelli di Cox.

Risultati. L'analisi è stata condotta su una coorte di 2.070 utilizzatori incidenti di epoietina alfa. Il 21,9% dei pazienti utilizzava biosimilari. Gli utilizzatori di biosimilari e di originatori erano confrontabili per le caratteristiche basali tranne l'età (68,5 vs 67,1), numero di ospedalizzazioni (83,9% vs 79,9%), prevalenza di tumori linfatici (22,1% vs 18,1%) e uso di farmaci antineoplastici *targeted* (19,9% vs 15,5%). Replicando l'analisi a sei mesi e aggiustando per i nuovi confondenti è stato osservato un HR di 0,85 (IC 95% 0,72-1,00) con valore confrontabile all'analisi precedente. Considerando un anno di *follow-up* il rischio stimato è diventato sovrapponibile tra i gruppi (HR 0,95 IC95% 0,83-1,09). Considerando la mortalità causa specifica a un anno di *follow-up*, il rischio osservato è stato 0,94 (IC95% 0,81-1,09) per cause tumorali e 1,07 (IC95% 0,33-3,39) per malattie cardiovascolari. Le curve di sopravvivenza per tutte le cause di mortalità e specificatamente per tumore, dopo un anno di *follow-up*, tendono ad avere un andamento sovrapponibile.

Conclusioni. I risultati dello studio hanno evidenziato un rischio di mortalità simile tra i due gruppi. Il contributo delle malattie cardiovascolari sulla mortalità complessiva è residuo. Per confermare ulteriormente tali risultati occorrerebbero analisi *as treated*.

TERAPIA CON MEBENDAZOLO IN ALLATTAMENTO E RIDUZIONE DELLA GALATTOPOIESI: CASE REPORT

Sangiovanni Anna, Gallo Mariapina, Bedussi Francesca, Butera Raffaella, Chiara Francesca, Eleftheriou Georgios, Falchi Maria Giovanna, Faraoni Lorella, Giampreti Andrea, Lorenzi Federica, Bacis Giuseppe
Centro Antiveleni e Tossicologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. Il mebendazolo è un farmaco indicato per il trattamento della parassitosi intestinale; è ben tollerato e i più comuni effetti avversi segnalati durante la terapia sono addominalgia e diarrea. Il suo meccanismo d'azione non è completamente definito. È stato ipotizzato che inibisce irreversibilmente l'*uptake* di glucosio negli elminti a livello intestinale provocando il deterioramento dei microtubuli, con conseguente blocco del transito intracellulare di granuli secretori, accumulo di sostanze idrolitiche e proteolitiche e citolisi. I dati di letteratura sull'uso di mebendazolo in allattamento sono scarsi, tuttavia viene considerato un farmaco sicuro poiché ha uno scarso assorbimento orale (5-10%) ed un elevato legame alle proteine plasmatiche (90-95%), caratteristiche che determinano una trascurabile escrezione nel latte.

Case report. Una donna di 36 anni caucasica in allattamento esclusivo al seno di un lattante di 40 giorni, in pieno benessere e senza terapie concomitanti, ha assunto un'unica dose di mebendazolo 200 mg per ossiuriasi. Dopo circa 12 ore dall'assunzione del farmaco ha notato una riduzione della produzione di latte, evidenziata da una minore tensione mammaria e una ridotta secrezione spontanea di latte. L'effetto è stato reversibile e la produzione di latte è ripresa dopo 4 giorni dall'assunzione del farmaco. Ha inoltre riferito cefalea dopo circa 24 ore dall'assunzione, risoltasi spontaneamente.

Conclusioni. Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche l'escrezione di mebendazolo nel latte materno è ritenuta trascurabile, pertanto viene considerato un farmaco compatibile in allattamento. Non sono note segnalazioni di effetti avversi nei lattanti. L'effetto da noi descritto è regredito dopo 4 giorni dall'assunzione, tempo in correlazione con la completa eliminazione del farmaco (emivita 2,8-9 ore). I sintomi riportati dalla paziente sono di difficile correlazione con il meccanismo d'azione del mebendazolo; l'ipotesi da noi avanzata è suffragata dalla correlazione temporale e dalla regressione completa dei sintomi alla sospensione della terapia. Purtroppo non è stato possibile dosare il mebendazolo nel latte. In letteratura sono presenti solo due segnalazioni di riduzione della produzione di latte associata al mebendazolo. Sono necessari ulteriori studi per valutare il possibile effetto sulla lattazione al fine di definire meglio la sicurezza di tale farmaco in donne che allattano al seno.

VACCINOVIGILANZA: ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE NELLA REGIONE CALABRIA

Saullo Francesca (a), Virno Roberta (a), Carbone Claudia (a), Salerno Valentina (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Maione Maria Rosaria (c), Fersini Giuseppina (d)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria, Catanzaro

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Unità Operativa Farmacia Territoriale, ASP CZ, Lamezia Terme, Catanzaro

(d) Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. La valutazione dei segnali di farmacovigilanza è uno strumento indispensabile per monitorare in modo continuo e sistemico il profilo di sicurezza di farmaci e vaccini dopo la loro registrazione. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Calabria ha avviato uno studio di Farmacovigilanza Attivo volto ad analizzare le sospette ADR a vaccini segnalate in Regione, con lo scopo di fornire una panoramica sull'impatto delle vaccinazioni sulla popolazione valutando il profilo rischio-beneficio.

Metodi. Sono stati estratti, attraverso il portale VigiSegn, tutti i casi di ADR relativi a vaccini segnalati in Regione Calabria nel periodo gennaio 2015 - settembre 2017. I dati, elaborati su cartella di lavoro Excel, sono stati analizzati col fine di valutare la tipologia di reazione, la gravità e il tipo di vaccino coinvolto.

Risultati. Nel periodo considerato sono stati segnalati 80 casi di reazioni avverse a vaccini, nello specifico: 15 nel 2015, 19 nel 2016 e 46 nel 2017. I vaccini più segnalati appartengono alla classe ATC J07A "Vaccini Batterici" il maggior numero di segnalazioni è attribuito al vaccino anti meningococco B multicomponente. Le reazioni gravi sono state 30 pari al 37,5% del totale, le non gravi 41 (51,3%) mentre per 9 casi (12,3%) il dato non è disponibile. Le manifestazioni più comuni sono state nel 27,7% dei casi patologie e condizioni relative alla sede di somministrazione, nel 22% patologie del sistema nervoso, nel 9,4% patologie gastrointestinali e patologie della cute e del sottocute, mentre, nel 6,2% infezioni ed infestazioni. Si è osservato: nel 36,3% dei casi la risoluzione completa delle ADR, nel 16,3% un miglioramento, nell'1,3% risoluzione con postumi, nel 10% dei casi la reazione non risulta essere risolta al momento dell'inserimento in rete della segnalazione, mentre, nel 36,3% dei casi il dato relativo all'esito non risulta disponibile. I segnalatori sono stati nel 42,5% dei casi medici specialisti, nel 20% medici ospedalieri, nel 22,5% pazienti/cittadini, mentre, nel rimanente 15% dei casi le reazioni avverse sono state segnalate da altre figure.

Conclusioni. I dati evidenziano un incremento del 206,6% del numero di segnalazioni a vaccini rispetto al 2015, che dimostra maggiore attenzione da parte dei clinici e dei cittadini riguardo il profilo di sicurezza dei vaccini e una crescente consapevolezza dell'importanza della segnalazione. Un ruolo fondamentale è da attribuire alla nuova piattaforma di segnalazione online Vigifarmaco, che consente di semplificare l'inserimento in rete delle segnalazioni, e ai progetti di Farmacovigilanza attivi presenti sul territorio regionale.

SCLEROSI MULTIPLA: ANALISI E MONITORAGGIO DEI TRATTAMENTI NELLA REGIONE CALABRIA

Saullo Francesca (a), Carbone Claudia (a), Salerno Valentina (a), Virno Roberta (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Maione Maria Rosaria (c), Fersini Giuseppina (d)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria, Catanzaro

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Unità Operativa Farmacia Territoriale, ASP CZ, Lamezia Terme, Catanzaro

(d) Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa demielinizante, caratterizzata da lesioni a carico del Sistema Nervoso Centrale, di frequente è causa di disabilità acuta e cronica in persone di giovane e media età. Negli ultimi anni la ricerca ha fatto grandi passi avanti, sono migliorate, infatti, le conoscenze sui meccanismi patogenetici della malattia, permettendo così, di arrivare a una diagnosi e a un trattamento precoce che consentono alle persone con SM di mantenere una buona qualità di vita per molti anni. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la scelta della terapia nella Regione Calabria, monitorare l'attività dei centri prescrittori calabresi ed evidenziare l'eventuale migrazione sanitaria.

Metodi. Il settore 13 del Dipartimento Tutela della Salute ha effettuato un censimento, relativo al biennio 2015/2016, per il monitoraggio dei trattamenti effettuati in Regione, con particolare attenzione ai Piani Terapeutici provenienti da centri extraregionali. I dati pervenuti sono stati inseriti ed elaborati tramite applicativo Excel.

Risultati. Nel 2015 i trattamenti sono stati in totale 1.533, nel 19,7% dei casi le diagnosi e le prescrizioni sono state effettuate da centri extraregionali. I principi attivi più utilizzati sono stati: interferone beta 1 (592 trattamenti); fingolimod (278 trattamenti) e dimetil-fumarato (216 trattamenti), tutti principalmente prescritti per la forma recidivante-remittente. Nel 2016 i trattamenti sono stati 1.797, nel 18,9% dei casi le diagnosi e le prescrizioni sono state effettuate da centri extraregionali. I principi attivi maggiormente prescritti, anche nel 2016 sono stati: interferone beta 1 (603 trattamenti); fingolimod (329 trattamenti) e dimetil-fumarato (311 trattamenti), tutti maggiormente prescritti per la forma recidivante-remittente. Le ASP con una maggiore migrazione verso centri extra regionali sono quelle di Reggio Calabria e Cosenza, in particolare nella prima si è osservato un incremento dal 43% del 2015 al 47% del 2016, nonostante il numero dei trattamenti sia rimasto pressoché invariato; invece per l'ASP di Cosenza la percentuale di migrazione si è mantenuta costante intorno al 29% sia nel 2015 che nel 2016, mentre il numero dei trattamenti ha subito un significativo aumento passando da 385 a 459.

Conclusioni. Dal confronto dei due anni si evince che il numero dei trattamenti è aumentato del 14,7%, analogamente alla migrazione che ha registrato un incremento dell'11,1%. Il principio attivo più prescritto nel biennio è stato l'interferone, mentre l'incremento più significativo è stato osservato per il dimetil-fumarato, le cui prescrizioni sono aumentate del 30%, anche grazie alla maggiore compliance dovuta alla somministrazione orale.

ANALISI MULTIDISCIPLINARE SUI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Scalpello Silvia, Galante Maddalena, Giacometti Roberta, Monciino Rossana, Pisterna Alessia

Struttura Complessa Farmaceutica Territoriale ASL VC, Vercelli

Introduzione. Nell'ambito delle azioni di monitoraggio della spesa, la Regione Piemonte con Circolare n. 9760/A1404A del 28 aprile 2017 chiedeva alle singole Aziende Sanitarie di chiarire la grande variabilità prescrittiva interaziendale per alcune classi di farmaci, tra cui quella degli anticoagulanti orali. In questa ASL era evidenziata la più alta incidenza di *shift* da Antagonisti Vitamina K (AVK) a Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) e il costo maggiore *pro capite* per NAO. L'obiettivo dello studio è l'analisi aggiornata dei dati regionali, finalizzata a condividere, con i clinici, possibili azioni di miglioramento.

Metodi. Sono stati analizzati: i dati di consumo (DDD x1.000 abitanti residenti/*die*) e di spesa dei NAO per l'ASL nel periodo 1° semestre 2017 (vs 1° semestre 2016), utilizzando il *database* QuintilesIMS; le prescrizioni per singolo paziente in trattamento con NAO, nel periodo gennaio 2016-giugno 2017, utilizzando il *database* amministrativo delle ricette; le segnalazioni di reazioni avverse (ADRs) da NAO, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel periodo gennaio 2016-giugno 2017.

Risultati. Nel 2015 si sono registrate prescrizioni di AVK per 3.074 pazienti, 589 dei quali hanno *shiftato* a NAO nei 18 mesi successivi. Al 1° semestre 2017 per l'ASL si osservano: incidenza del 25% della spesa NAO sul totale spesa in distribuzione per conto (DPC); aumento della spesa lorda dei NAO vs 1° semestre 2016 del 37%; incremento del 37% delle DDD x1.000 abitanti residenti/*die*. Nel periodo gennaio 2016-giugno 2017, 2.388 pazienti hanno ricevuto prescrizioni di NAO, 88 hanno *shiftato* da un NAO a un altro, 5 hanno avuto 2 *shift*. Il 50% degli *shift* è stata verso apixaban, 18% verso edoxaban, 16% verso dabigatran e 16% verso rivaroxaban. Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state inserite, nel periodo considerato, 14 ADRs da NAO (57% dabigatran, 21,5% rivaroxaban, 21,5% apixaban).

Conclusioni. Al fine di dare un riscontro alla Regione Piemonte, verificando se i cambi di terapia derivassero da prescrizioni ASL (dato non acquisibile mediante estrazione da piattaforma AIFA dei piani terapeutici), con i cardiologi si è deciso, dal 1 agosto 2017, di registrare in Excel tutte le prescrizioni per NAO effettuate in ambulatorio e non tracciabili completamente nei flussi, inserendo anche gli eventuali *shift* da AVK a NAO e quelli di classe, con le motivazioni. Inoltre è stata attivata la Distribuzione Diretta in dimissione da visita ambulatoriale cardiologica, con *counselling* al paziente per implementare l'aderenza (informazione e consegna di scheda esplicativa della terapia domiciliare). Tali dati saranno analizzati in *report* periodici e discussi in ASL.

PROFILO DI TOLLERABILITÀ DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE NEOPLASTICHE ED IMMUNO-MEDIATE NELLA *REAL LIFE* IN REGIONE CAMPANIA: RISULTATI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE BIO-CAM

Scavone Cristina, Sportiello Liberata, Sullo Maria Giuseppa, Ferrajolo Carmen, Ruggiero Rosanna, Sessa Maurizio, Berrino Pasquale Maria, di Mauro Gabriella, Berrino Liberato, Rossi Francesco, Rafaniello Concetta, Capuano Annalisa, BIO-Cam Group*
Sezione di Farmacologia L. Donatelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Oggigiorno le conoscenze sul profilo di tollerabilità dei farmaci biotecnologici provengono dai Randomized Clinical Trial (RCT), che non sempre forniscono informazioni che possano essere traslate alla popolazione generale. Per tale terapie, dunque, i dati sulla sicurezza provenienti dal mondo reale sono complementari a quelli ottenuti dai classici RCT. Al fine di valutare il profilo di tollerabilità dei farmaci biotecnologici in un contesto di real life, è stato condotto uno studio di farmacovigilanza attiva in Regione Campania. Lo studio ha valutato la comparsa di qualsiasi evento avverso (con particolare attenzione agli eventi avversi gravi) in pazienti *naïve* presi in cura presso i reparti di onco-ematologia, epato-gastroenterologia, reumatologia, dermatologia e neurologia. Sono stati arruolati 775 pazienti (53,81% di sesso femminile) con età media di 56 anni. Il numero medio di *follow-up*/paziente è stato pari a 3,48. Circa l'85% dei pazienti è stato arruolato presso i reparti di onco-ematologia e reumatologia e le diagnosi più frequenti sono risultate quelle correlate a patologie neoplastiche (neoplasie ematologiche, cancro del colon-retto e cancro al seno) e reumatiche (artrite reumatoide e psoriasica). I farmaci biotecnologici più utilizzati dalla popolazione in studio sono stati: rituximab, bevacizumab, infliximab, trastuzumab, adalimumab e cetuximab. 320 hanno presentato almeno un evento avverso; la maggior parte dei pazienti ha presentato un evento dopo assunzione di cetuximab, rituximab e trastuzumab. Una differenza di genere statisticamente significativa è stata riscontrata nel numero di eventi avversi correlati alle terapie con adalimumab ed etanercept, risultati più frequenti nelle donne che negli uomini (rispettivamente, 35,90% vs 7,41%, $p < 0,001$; 27,59% vs 10,00%, $p = 0,023$). Considerando tutti i farmaci biotecnologici, è stato osservato un picco di comparsa degli eventi avversi nella categoria di *follow-up* 91-180 giorni. Bevacizumab, brentuximab, rituximab, trastuzumab e cetuximab sono risultati più frequentemente associati alla comparsa di eventi avversi gravi. Sono stati osservati 3 casi di infezioni gravi. I risultati dello studio dimostrano che la maggior parte degli eventi avversi comparsi sono risultati non gravi e attesi. Nell'ambito degli eventi avversi gravi sono stati riscontrati 3 soli casi di infezione, mentre non è stato riscontrato alcun caso di neoplasia. Complessivamente il profilo di tollerabilità dei farmaci biotecnologici nella popolazione in studio è risultato simile a quello osservato nel corso degli RCT.

Ciononostante, alcune problematiche di sicurezza rimangono irrisolte; per tale ragione, occorre promuovere la raccolta e l'analisi di ulteriori dati proveniente dalla pratica clinica di sicurezza.

** BIO-Cam Group: Valentini Gabriele, Romano Marco, Lo Schiavo Ada, Morgillo Floriana, Nuzzetti Rosa, D'Aniello Roberta, Aiezza Maria Luisa, Bizzarro Emilia, Dello Stritto Anna, Di Renzo Gianfranco, Trimarco Valentina, Valente Valerio, Lombardi Grazia, Spatarella Micaela*

REAL WORLD EVIDENCE SULL'USO DI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI PER IL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI POPOLAZIONE

Scondotto Giulia (a), Ingrasciotta Ylenia (b), Giorgianni Francesco (a), Ientile Valentina (a), Pizzimenti Valeria (a), Cananzi Pasquale (c), Pollina Addario Sebastiano Walter (d), Scondotto Salvatore (d), Pastorello Maurizio (e), Fattore Luciano (f), Tari Daniele Ugo (f), Trifirò Gianluca (a,b)

(a) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina*

(b) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Dentali ed Immagini Morfofunzionali, Università degli Studi, Messina*

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

(d) *Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Assessorato alla Salute Regione Sicilia, Palermo*

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

(f) *Azienda Sanitaria Locale, Caserta*

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), quali dabigatran, rivaroxaban, apixaban, in commercio a partire dal 2008, sono autorizzati per la prevenzione di Tromboembolismo Venoso (TEV), ictus ed embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) nonché per il trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP), Embolia Polmonare (EP) e prevenzione delle recidive. Sebbene tali farmaci siano più maneggevoli del warfarin, studi osservazionali hanno mostrato criticità relative all'appropriatezza d'uso di tali farmaci in diversi Paesi. Obiettivo di tale studio è stato quello di valutare persistenza e aderenza alla terapia e *switching pattern* dei NAO in pazienti affetti FANV negli anni 2012-2015 in due larghe popolazioni generali del Sud Italia.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo multicentrico negli anni 2012-2015, utilizzando i flussi amministrativi dell'Azienda Sanitaria Locale di Caserta e dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo che coprono una popolazione complessiva di circa 2,2 milioni di assistiti. Gli utilizzatori incidenti di NAO (no dispensazioni nell'anno precedente all'inizio della terapia) con FANV sono stati caratterizzati al baseline. Sono state condotte analisi sul dosaggio prescritto alla data indice, persistenza (massimo gap tra due dispensazioni di NAO=60 giorni) durante tutto il *follow-up*, aderenza (calcolata come medication possession ratio-MPR: <40%; 40-80%; >80) al trattamento e frequenza di *switch* tra i diversi anticoagulanti orali durante il primo anno di terapia. Inoltre, è stata valutata la frequenza di eventi di sanguinamento dopo il trattamento con NAO e le eventuali azioni intraprese.

Risultati. Tra il 2012 e il 2015, 11.764 assistiti risultavano in trattamento con NAO; di questi, il 67,8% erano utilizzatori incidenti di NAO trattati per FANV, prevalentemente con rivaroxaban (47%). L'età media di inizio terapia era di 75 anni e la metà dei pazienti era già

stata trattata con warfarin e il 90% dei pazienti in studio mostrava un elevato rischio tromboembolico (CHA2DS2-Vasc score ≥ 2). I dosaggi di NAO ai quali si iniziava il trattamento più frequentemente erano: apixaban: 5 mg; dabigatran: 110 mg; rivaroxaban: 20 mg. Durante il primo anno di trattamento, 482 (12,4%) soggetti hanno ricevuto almeno uno *switch* ad altro anticoagulante orale, principalmente verso warfarin (58% degli *switcher* totali). Considerando un *follow-up* di circa 6 mesi, il 23,0% dei pazienti ha interrotto il trattamento, soprattutto con dabigatran (37% vs 19% con rivaroxaban vs 15% con apixaban). Gli utilizzatori di dabigatran mostravano anche un maggior tasso di bassa aderenza (MPR<40%: 20%) rispetto agli utilizzatori di rivaroxaban (9%) o apixaban (8%) durante il primo anno di terapia. Durante il trattamento con NAO, 198 (2,5%) pazienti hanno manifestato almeno un episodio di sanguinamento, principalmente di tipo gastrointestinale, che ha richiesto ospedalizzazione e, di questi, l'8% di soggetti switchava verso warfarin e il 69% continuava il trattamento con un NAO, mentre il 23% ha interrotto il trattamento con NAO, switchando verso un'eparina (N= 16; 60%) nei sei mesi successivi all'evento.

Conclusioni. Un'elevata proporzione di pazienti con FANV presenta un elevato rischio tromboembolico, così come risulta elevata la proporzione di pazienti che ha interrotto la terapia con NAO dopo l'insorgenza di un evento di sanguinamento; la minore aderenza e persistenza al trattamento è stata registrata per il dabigatran. È necessario migliorare l'aderenza e la persistenza ai NAO, ottimizzando i benefici da una parte e dall'altra minimizzando il rischio di sanguinamento.

AAA: ANTIBIOTICI, ACQUACOLTURA, AMBIENTE

Scoppetta Fausto (a), Giusepponi Danilo (b), Galarini Roberta (b), Capucella Marinella (a)
(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza Veterinaria, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia*
(b) *Centro Sviluppo e Validazione Metodi, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia*

Introduzione. La farmacovigilanza veterinaria ha tra i suoi obiettivi la valutazione della sicurezza dei farmaci veterinari nei confronti degli animali, dell'uomo e dell'ambiente in un'ottica *One Health*. Infatti, sebbene gli impianti zootecnici dispongano di strumenti di gestione per minimizzare l'impatto ambientale del farmaco, piccole quantità di antibiotico possono riversarsi nell'ambiente con conseguenze per l'ecosistema e con potenziale selezione di batteri resistenti. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il possibile impatto ambientale dei trattamenti farmacologici in acquacoltura nel fiume Nera in termini di presenza di residui.

Metodi. Sono stati effettuati 5 prelievi di acqua fluviale a cadenza mensile da marzo a luglio 2017 in 3 punti di campionamento (Borgo Cerreto, Scheggino, Arrone) precedentemente selezionati sulla base degli indirizzi produttivi delle aziende di trotticoltura (avannotterie e/o ingrassi). Come controllo negativo sono stati prelevati campioni sul fiume Chiascio, dove non impattano trotticolture. I campioni sono stati sottoposti a cromatografia liquida interfacciata a spettrometria di massa tandem in alta risoluzione per la ricerca di 63 molecole antibiotiche. Il consumo di antibiotico è stato valutato mediante calcolo delle DDD prescritte da gennaio a luglio 2017, negli impianti ittici del bacino ombro del fiume Nera.

Risultati. Sono stati valutati 54 trattamenti antimicrobici, corrispondenti a 1.798,80x10⁴ DDD. I trattamenti più frequenti sono stati effettuati con sulfadiazina+trimetoprim (SDZ/TMP: 1.391,57x10⁰⁰⁰ DDD), florfenicolo (193x10⁰⁰⁰ DDD), ossitetraciclina (182,73x10⁰⁰⁰ DDD) e flumechina (31,5x10⁰⁰⁰ DDD). La maggior parte dei trattamenti è avvenuta tra aprile e giugno 2017. Le analisi chimiche rilevano principalmente l'associazione SDZ/TMP (dai 322 ng/L di SDZ e i 44 ng/L di TMP riscontrati a Borgo Cerreto a maggio ai 34 ng/L e 3 ng/L rispettivamente riscontrati ad Arrone a luglio). Altri farmaci rilevati sono il florfenicolo, la flumechina, l'ossitetraciclina e raramente e a concentrazioni molto basse l'acido nalidixico e l'eritromicina. Molecole diverse vengono identificate nelle acque del Chiascio (lincomicina, sulfaguanidina e sulfamidici diversi dalla sulfadiazina), non registrati per l'uso in acquacoltura ma di frequente utilizzo in suinicoltura, che maggiormente impatta sulla zona.

Conclusioni. I residui di farmaci evidenziati, in virtù della localizzazione degli indirizzi produttivi degli impianti e dei consumi valutati, sono probabilmente riconducibili a trattamenti fatti nelle trotticolture della Valnerina. Le concentrazioni rilevate nelle acque fluviali sono minime (ng/L): ciò sottolinea un basso impatto ambientale dell'antibiotico nel fiume Nera ma non esclude la possibilità di selezione di resistenze nei germi ambientali. La quantificazione dei fenomeni di resistenza rappresenterà una nuova fase dello studio presentato.

EVIDENZE FARMACOEPIDEMIOLOGICHE A FAVORE DI UN RIDOTTO ACCESSO ALLA CURA DEL DOLORE IN PAZIENTI TRATTATI CON INIBITORI DELLE COLINESTERASI E MEMANTINA NEL TERRITORIO DELL'AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI COSENZA

Scuteri Damiana (a), Piro Brunella (b), Morrone Luigi Antonio (a), Corasaniti Maria Tiziana (c), Vulnera Marilù (b), Bagetta Giacinto (a)

(a) *Sezione di Farmacologia Preclinica e Traslazionale, Dipartimento di Farmacia e Scienza della Salute e della Nutrizione, Università degli Studi della Calabria, Rende, Cosenza*

(b) *Unità Operativa Complessa Servizio Farmaceutico Territoriale, Ufficio Aziendale Farmacovigilanza, Cosenza*

(c) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Campus di Germaneto, Catanzaro*

Introduzione. Si calcola che in Italia circa un milioni di individui soffre di demenza di cui più del 50% è affetto da morbo di Alzheimer. Evidenze suggeriscono che fino all'80% dei soggetti con demenza soffre di dolore che verosimilmente origina da comorbidità età-dipendenti come osteoartrite, traumi, tumori, neuropatia diabetica e post-erpetica. Il deficit cognitivo di questi pazienti rende estremamente difficile, ma non impossibile, la diagnosi di dolore. Quest'ultimo è ritenuto essere alla base del disturbo comportamentale e psicologico osservato nel 40-60% dei soggetti con demenza e che più frequentemente viene trattato con farmaci antipsicotici atipici che aumentano il rischio di morte e di cui sono noti i gravi effetti collaterali prevalentemente di tipo cardiovascolare. Di seguito vengono riportati i dati preliminari di uno studio farmacoepidemiologico che suggeriscono come il dolore nei soggetti con demenza sia sottotrattato.

Metodi. La presente indagine preliminare è stata condotta nel territorio di competenza del Servizio Territoriale di Farmacovigilanza di Cosenza. In particolare, sono stati analizzati i dati di consumo di farmaci inibitori delle colinesterasi (AChI), memantina e analgesici di pazienti assistiti in comunità (Medici di Medicina Generale) o nelle residenze sanitarie assistite e le cui prescrizioni sono state erogate dal Sistema Sanitario Nazionale in distribuzione per conto e in convenzionata nel biennio 2014-2015. I dati sono stati raccolti a giugno 2017.

Risultati. I risultati ottenuti dimostrano che su 2.166 pazienti (di cui 2.078 di età superiore a 65 anni) trattati con farmaci AChEI e memantina solo 86 (il 3,9%) hanno ricevuto prescrizioni a base di analgesici oppiacei come morfina, fentanil, codeina e associazioni, tramadolo, tapentadolo, buprenorfina, idromorfone, ossicodone e associazioni, o acido acetilsalicilico.

Discussione. In accordo con i dati ottenuti è possibile concludere che i pazienti con demenza, contrariamente a quanto stabilito dalla legge 38/2010, hanno limitato accesso alla

terapia del dolore nella Provincia di Cosenza e ciò, verosimilmente, dipende dalla mancanza di valutazione del dolore e revisione della terapia. Pertanto, i risultati suggeriscono: 1) la mancanza di appropriatezza prescrittiva, 2) il fallimento dell'investimento pubblico in formazione professionale, almeno nella Provincia di Cosenza, che ha accompagnato la legge 38/2010. Pertanto, è necessario sviluppare adeguati programmi formativi per la diagnosi e la valutazione del dolore da parte dei medici di medicina generale, neurologi e geriatri per migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci analgesici per il trattamento del dolore cronico di grado moderato e severo e migliorare la qualità di vita del paziente con demenza.

I BIOLOGICI NELLA *REAL LIFE*: PROGETTO MULTIREGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Simiele Felice (a,b), Spinosi Marco (a,c), Logreco Andrea (a,d), Fratto Donatella (e), Maris Pamela (f), Maione Maria (f), Rongioletti Franco (g), Palazzo Daniele (h), Mela Quirico (i), De Stefano Giuseppina (e), Stochino Maria Erminia (j), Deidda Arianna (j), De Francesco Adele Emanuela (h), Romero Marilena (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti*

(b) *Farmacia Ospedaliera, ASL Lanciano-Vasto-Chieti*

(c) *Farmacia Ospedaliera, ASL, Teramo*

(d) *Farmacia Ospedaliera, AUSL, Pescara*

(e) *Unità Operativa Farmacia Distrettuale, Soverato, Catanzaro*

(f) *Centro Regionale Farmacovigilanza, Lamezia Terme, Catanzaro*

(g) *Dermatologia, Azienda Universitaria Ospedaliera, Cagliari*

(h) *Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro*

(i) *Medicina Interna, Azienda Universitaria Ospedaliera, Cagliari*

(j) *Centro Regionale Farmacovigilanza, Cagliari*

Introduzione. I farmaci biologici agiscono attraverso meccanismi di immunosoppressione. Sono farmaci efficaci ma con rapporto beneficio/rischio non molto elevato e profilo di tossicità non completamente noto. La valutazione della loro sicurezza nella pratica clinica corrente è prioritaria per definirne il rischio reale e per valutare eventuali differenze tra singole molecole. Il programma di Farmacovigilanza attiva, denominato SOSBio: Studio Osservazionale sulla Sicurezza dei farmaci Biologici, promosso dalla Regione Abruzzo e supportato da AIFA, ha come obiettivo rilevare e valutare la frequenza e la tipologia di Eventi Avversi (EA) in pazienti trattati con tali farmaci nella *real life*. Il progetto è in corso e il presente lavoro si è focalizzato sugli Eventi Avversi alla prima somministrazione (EAs) del farmaco biologico.

Metodi. Studio osservazionale, multicentrico con la partecipazione di 4 Regioni, che include pazienti con malattie infiammatorie autoimmuni trattati con biologici, reclutati nei reparti durante le visite di *routine* o in farmacia al ritiro del farmaco. Per ogni paziente, seguito per un anno, si raccolgono dati su: patologia, trattamenti precedenti e attuali, EA alla prima somministrazione e durante i *follow-up*.

Risultati. Attualmente i pazienti inclusi nello studio sono 458. I farmaci biologici utilizzati sono 14. Il 59% dei pazienti è trattato con 2 farmaci: adalimumab ed etanercept (rispettivamente 28 e 31%). 49 pazienti (11%) hanno avuto un EAs. Il 26% (17/49) ne ha avuti due o più. Un EAs si è verificato più frequentemente tra le donne (15%) e tra i pazienti con 36-55 anni (14%). Relativamente ai farmaci, adalimumab ed etanercept mostrano una bassa percentuale di EAs (9,4% dei pazienti). Tra i pazienti trattati con gli altri farmaci la frequenza di EAs è molto variabile con valori fino al 19/20%. Complessivamente sono stati registrati 20 diversi EA. I più frequenti sono noti e lievi (es. disturbi al sito di iniezione, 31%; cefalea, 14%). In alcuni casi sono non noti e seri (es. *shock* anafilattico/crisi respiratoria, 1 paziente; sindrome di Gorlin, 1 paziente).

Conclusioni. Questi risultati indicano che gli EAs da farmaco biologico sono frequenti o comuni (1-10%) di cui pochi sono non noti e seri. Esaminando i singoli farmaci la frequenza è confermata bassa per i farmaci “vecchi” ma non per quelli nuovi (>10%, classificabile come molto frequente). I pazienti adulti e le donne sembrano più a rischio. Questo studio SOSBio di farmacovigilanza attiva ha evidenziato le situazioni critiche, bisognose di attenzione sia nella quotidianità assistenziale che nella ricerca comparativa a lungo termine.

SAFETY DI FARMACI IMMUNOTERAPICI IN ONCOLOGIA: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

Spini Andrea (a,b), Moscatelli Valentino (a,b), Cucherat Michel (c), Roberto Giuseppe (d), Gini Rosa (d), Raschi Emanuel (e), Ziche Marina (a), Salvo Francesco (b)

(a) Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi, Siena

(b) Centro di Ricerca sulla Salute della Popolazione di Bordeaux, Team di Farmacoepidemiologia, INSERM UMR1219, Università degli Studi, Bordeaux, Francia

(c) Laboratori di Biometria e Biologia Evolutiva UMR CNRS 5558, Università degli Studi, Lione, Francia

(d) Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

(e) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. Gli Inibitori dei *Checkpoint* Immunitari (ICI) sono anticorpi monoclonali che agiscono come *on-switch* delle cellule T e aumentano la risposta del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Risultati promettenti da studi clinici nel trattamento di tumori avanzati hanno portato alla loro approvazione nel melanoma metastatico, cancro al collo della testa, NSCLC, cancro alla prostata, cancro renale e linfoma Hodgkin. Tuttavia, aumentare la risposta immunitaria potrebbe aumentare il rischio di *immune-related Adverse Drug Reactions* (irADR), in particolare a livello gastrointestinale, pelle, fegato, polmone, ghiandole endocrine e sistema cardiovascolare.

Obiettivo. L'obiettivo di questo studio è quello di riportare i risultati preliminari della revisione sistematica per valutare l'incidenza e il rischio relativo di irADR correlate all'utilizzo di ICI attraverso una meta-analisi diretta e indiretta.

Metodi. Una revisione sistematica sulle irADR associate agli ICI è stata eseguita attraverso PubMed, *Web of Science* e *Scopus* per selezionare tutti gli studi clinici sui seguenti farmaci: atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab e tremelimumab. L'ultima ricerca nelle banche dati è avvenuta in data 10/03/2017. Tutti gli studi inclusi sono stati utilizzati per calcolare l'incidenza di irADR, mentre gli studi comparativi saranno utilizzati per confrontare il rischio di irADR associato a ciascuno dei diversi farmaci studiati. Il *Cochrane tool for assessing risk of bias* sarà utilizzato per la valutazione della qualità degli studi comparativi.

Risultati. Da un totale di 2.965 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati, la selezione del titolo e del testo integrale, sono stati inclusi un totale di 115 studi clinici (45 di fase I, 10 fase I/II, 41 fase II, 1 fase II/III, 18 fase III, 26 studi comparativi di cui 22 studi hanno confrontato i farmaci di interesse a una terapia non ICI, 4 hanno confrontato due o più terapie ICI tra di loro) per un totale di 19.240 pazienti. Tra questi 14.185 risultano trattati con ICI (758 atezolizumab, 88 avelumab, 102 durvalumab, 6.334 ipilimumab, 3.502 nivolumab, 2.030 pembrolizumab, 114 pidilizumab, 1.257 tremelimumab) e 5.055 pazienti trattati con comparatori non-ICI o placebo. Un'analisi preliminare evidenzia un'incidenza di irADR di grado ≥ 3 maggiore nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 (27%) rispetto ai pazienti trattati con anti-PD-1 (22%).

Conclusioni. La revisione sistematica ha identificato una notevole quantità di studi clinici su ICI. Ciò consentirà una meta-analisi molto robusta per valutare il rischio di irADR che porterà ad una caratterizzazione più precisa del profilo rischio/beneficio dei singoli ICI.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DELLE EPOETINE BIOSIMILARI NEI PAZIENTI EMODIALIZZATI

Stoppa Giovanna (a), D'Amore Carmen (b), Conforti Anita (a), Traversa Giuseppe (c), Venegoni Mauro (a), Tagliatela Maurizio (d), Leone Roberto (a)

(a) *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Policlinico G.B. Rossi, Verona*

(b) *Unità di Epidemiologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

(c) *Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza, Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi Federico II, Napoli*

Introduzione. L'immissione in commercio nel 2007 delle epoetine biosimilari ha offerto un valido strumento terapeutico ai medici prescrittori, consentendo al tempo stesso un notevole risparmio nella spesa farmaceutica. Nonostante siano trascorsi ormai dieci anni, vengono sollevati ancora dubbi circa la loro sicurezza. Scopo di questo studio prospettico multicentrico è stato realizzare un confronto diretto, basato su dati clinici, tra l'epoetina alfa originator e i biosimilari disponibili.

Metodi. Lo studio è stato condotto in quattro Regioni italiane tra il 1 ottobre 2013 e il 30 giugno 2015. I pazienti arruolati, soggetti adulti emodializzati, sono stati suddivisi in due coorti "utilizzatori di epoetina alfa originator" e "utilizzatori di epoetina alfa biosimilare" definite sulla base del primo trattamento ricevuto. Gli eventi avversi insorti durante l'osservazione, durata al massimo 12 mesi, sono stati riuniti in tre categorie: "problemi legati ai dispositivi di dialisi", "eventi cardio-cerebrovascolari" e "infezioni". Per confrontare il tasso di incidenza degli eventi nelle due coorti è stata usata la regressione di Cox mentre la probabilità di sopravvivenza libera da evento è stata valutata tramite le curve di Kaplan-Meier.

Risultati. Complessivamente sono stati inclusi nello studio 867 soggetti, di cui 423 in trattamento con originator (48,8%) e 444 in trattamento con biosimilari (51,2%). I soggetti esposti ai biosimilari erano più anziani (76 vs 74 anni), con una frequenza più elevata di aritmie (29,3% vs 22,5%) e di diabete (34,9% vs 28,6%), con ricorso più frequente al catetere venoso centrale (34,9% vs 19,1%) ma meno candidati al trapianto di rene (3,8% vs 18,2%). La regressione di Cox, corretta per i fattori confondenti, ha mostrato che non vi è alcuna differenza tra i due trattamenti sia valutando gli eventi nella loro totalità (HRadj: 0,9 IC95% 0,7-1,2) che suddivisi nelle diverse categorie: problemi legati ai dispositivi di dialisi (HRadj: 1,0 IC95% 0,6-1,7), eventi cardio- cerebrovascolari (HRadj: 1,1 IC95% 0,7-1,7), infezioni (HRadj: 1,0 IC95% 0,6-1,5). Non si sono osservate differenze tra le due coorti anche per quanto riguarda le curve di sopravvivenza libera da evento.

Conclusioni. Lo studio indica che, nella pratica clinica, la sicurezza d'uso dei biosimilari dell'epoetina alfa è sovrapponibile a quella del farmaco *originator*.

GRAZAX E ORALAIR, APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E ADERENZA TERAPEUTICA

Toteda Diana, Ippoliti Gloria, Pellecchia Giovannimaria, Botta Daniela, Nicotra Maria Grazia, Vasselli Loredana

Area Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 2 (EX RM B), Roma

Introduzione. Grazax e Oralair sono due estratti allergenici di polline di graminacee impiegati per il trattamento di rino-congiuntiviti allergiche. Con determina n° 1057 e 109/2015 se ne dispone la distribuzione da parte delle Aziende Sanitarie. La prescrizione avviene attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico AIFA redatto da specialisti operanti in strutture autorizzate. L'efficacia del trattamento e la sua prosecuzione va valutata dallo specialista al termine della prima stagione pollinica, compilando la scheda di rivalutazione AIFA dopo sette mesi dall'inizio della terapia. Il trattamento, di dodici mesi per Grazax e sette per Oralair, deve iniziare quattro mesi prima della stagione pollinica.

Metodi. Sono stati raccolti e analizzati i dati delle prescrizioni nel biennio 2015-2017. Grazie al confronto con allergologi e allo studio delle concentrazioni polliniche annuali della Regione Lazio, è stato possibile individuare il periodo della stagione pollinica da marzo a giugno. Sono stati suddivisi i trattamenti in base al periodo di inizio: corretto (novembre-febbraio), piena stagione pollinica (marzo-giugno), inappropriato (luglio-ottobre). Rispetto alla copertura terapeutica i pazienti sono stati definiti costanti se non hanno interrotto la terapia, non costanti se sono presenti interruzioni.

Risultati. I pazienti trattati con Grazax sono 86, 39 dei quali hanno effettuato la terapia nel 2015/2016; 11 (di cui 5 con *follow-up*) hanno continuato nell'anno successivo con 47 nuovi pazienti. I pazienti trattati con Oralair sono 126, 75 dei quali hanno effettuato la terapia nel 2015/2016; 42 (di cui 2 senza *follow-up*) hanno continuato nell'anno seguente insieme a 50 nuovi pazienti. I trattamenti iniziati nel periodo corretto rispettivamente per Grazax e Oralair sono 64 (74,4%) e 101 (80,1%), in piena stagione pollinica 10 (11,6%) e 16 (12,7%), nel periodo inappropriato 12 (13,9%) e 9 (7,14%). I pazienti costanti trattati con Grazax sono 44, con Oralair 69. I non costanti sono 42 per Grazax e 57 per Oralair. Di questi 6 pazienti per Grazax e 6 per Oralair hanno interrotto per un mese, 4 per Grazax e 14 per Oralair per due mesi, 6 per Grazax e 8 per Oralair per tre mesi. I pazienti aderenti al trattamento, con copertura terapeutica $\geq 80\%$, sono 54 (62,8%) per Grazax e 73 (57,9%) per Oralair.

Conclusioni. Dai dati esposti si evidenzia come l'aderenza costituisce una criticità, come per altre classi di farmaci. Dato l'evidente aumento della prevalenza di allergie alle graminacee è auspicabile un maggior controllo nell'appropriatezza prescrittiva. Inoltre un approccio multidisciplinare, che metta al centro l'informazione del paziente, da parte di medici e farmacisti, porterebbe ad un miglioramento dell'aderenza terapeutica.

VIENE SEMPRE ESEGUITA LA CONTA LEUCOCITARIA DURANTE LA TERAPIA CON CLOZAPINA?

Ucciero Arealuna (a), Cena Tiziana (b), Salvi Virginio (c), Magnani Corrado (b), Barone Adesi Francesco (a)

(a) Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

(b) Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

(c) Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Introduzione. La clozapina è un farmaco antipsicotico atipico, utilizzato per la terapia della schizofrenia resistente al trattamento con altri antipsicotici. Nonostante la comprovata efficacia, l'uso di questo farmaco è limitato dal rischio elevato di insorgenza di diversi effetti avversi. Il più grave di questi è l'agranulocitosi, una condizione potenzialmente fatale che insorge nell'1% degli utilizzatori. Per questo motivo la prescrizione di clozapina è associata all'obbligo, da parte del medico, di eseguire il monitoraggio periodico della conta leucocitaria durante tutta la durata della terapia. Nonostante tali disposizioni siano ampiamente note e documentate, non è certo che vengano rispettate nella pratica clinica quotidiana. Obiettivo dello studio è stato quello di indagare l'aderenza al monitoraggio periodico della conta leucocitaria nei pazienti in trattamento con clozapina, utilizzando le fonti sanitarie correnti.

Metodi. La popolazione in studio è costituita da pazienti in trattamento con clozapina in Piemonte (periodo 2013-2016). I soggetti sono stati individuati tramite il flusso dell'erogazione diretta e per conto. Abbiamo poi cercato gli stessi pazienti nel flusso della specialistica ambulatoriale per valutare quanti di questi avessero eseguito la conta leucocitaria periodica durante la terapia. Sulla base delle limitazioni d'uso del farmaco, abbiamo considerato appropriata la presenza di almeno una conta settimanale nel corso delle prime 18 settimane di terapia e di almeno una conta mensile nel periodo successivo, fino all'eventuale cessazione della terapia. Modelli di regressione a effetti misti sono stati utilizzati per valutare possibili predittori di aderenza al monitoraggio.

Risultati. Nel periodo in studio, 3.700 soggetti erano in terapia con clozapina. Di questi, solo il 2,5% ha eseguito il monitoraggio ematico con cadenza settimanale durante le prime 18 settimane di terapia. Il 50% dei pazienti ha eseguito 3 o meno conte durante questo periodo iniziale. Nel corso del periodo di mantenimento, solo il 12% dei pazienti ha eseguito la conta mensile. Il 50% di loro ha eseguito 5 o meno conte all'anno. Il numero di conte non differiva sostanzialmente con l'età e il sesso dei soggetti, né vi erano segni di eterogeneità associati alla ASL di erogazione della terapia.

Conclusioni. La presente ricerca rappresenta, a nostra conoscenza, il primo tentativo di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva di clozapina attraverso lo studio dell'andamento del monitoraggio ematico periodico. I risultati ottenuti suggeriscono un'aderenza molto bassa alle limitazioni d'uso del farmaco. Se confermato, ciò costituirebbe uno scenario potenzialmente pericoloso che, con le conoscenze ormai acquisite sugli effetti collaterali di questo farmaco, potrebbe essere facilmente evitato.

VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA SUI TRATTAMENTI AVVIATI CON BEVACIZUMAB NEI TUMORI SOLIDI

Veraldi Marianna (a), Vero Ada (a), Esposito Stefania (b), Zito Mariacristina (b), Naturale Maria Diana (c), De Francesco Adele Emanuela (b)

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

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Il bevacizumab è un inibitore del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF). Il farmaco è utilizzato per il carcinoma del colon-retto mCRC, carcinoma mammario mBC, carcinoma polmonare non a piccole cellule NSCLC, carcinoma ovarico epiteliale e carcinoma renale. Per tutte le indicazioni terapeutiche è previsto un diverso registro AIFA Web *based*. In questo studio è stata valutata l'aderenza al trattamento dei pazienti arruolati alla terapia con bevacizumab nel periodo luglio 2015-maggio 2017, il costo relativo all'acquisto del farmaco e i rimborsi ottenuti a seguito del monitoraggio sui Registri AIFA. Sono state analizzate le schede di prescrizione interne predisposte dalla farmacia e compilate dagli oncologi, dove vengono sintetizzati i dati anagrafici del paziente, lo schema farmacologico adottato, l'intervallo dei cicli di somministrazione, le terapie coadiuvanti. I dati sono stati inseriti in un database e analizzati. Tenendo conto delle indicazioni cliniche sono stati individuati 4 gruppi di pazienti: Gruppo A: pazienti affetti da mCRC; Gruppo B: pazienti affetti da mBC; Gruppo C: pazienti affetti da carcinoma ovarico; Gruppo D: pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare. Sulla piattaforma Registri AIFA sono stati contabilizzati tutti i rimborsi ottenuti a seguito della chiusura dei trattamenti effettuati con bevacizumab nell'arco temporale oggetto di studio. Da luglio 2015 sono stati arruolati con bevacizumab complessivamente 46 pazienti (32,6% maschi e 67,4% femmine). La stratificazione per anno mostra un trend in aumento: 7 pazienti anno 2015, 27 pazienti anno 2016 e 12 pazienti nei primi 5 mesi dell'anno 2017. Sul totale del campione il 60,7% appartiene al gruppo A, l'8,6% al gruppo B, il 28,6% al gruppo C e il 2,1% al gruppo D. L'età media dei pazienti è 58,3 anni per le femmine e 57 per i maschi. La durata media del trattamento è stata pari a 8,6 mesi con un dosaggio medio di farmaco richiesto di 700,48 mg e un costo medio di euro 2.274,64 per singolo ciclo di trattamento per una spesa complessiva di euro 1.786.120,17 pari al 40% della spesa sostenuta nel periodo per terapie oncologiche. Sono stati chiusi 9 trattamenti monitorati nel Registro AIFA per un rimborso complessivo di euro 55.440,68. L'Avastin è stato approvato la prima volta nel 2005, in Europa, per il trattamento del cancro del colon-retto. Da allora ha ottenuto numerose indicazioni in monoterapia o in associazione mantenendo un notevole costo per terapia. L'appropriatezza prescrittiva e il controllo della spesa farmaceutica, attraverso i Registri AIFA sono strumenti indispensabili per consentire la sostenibilità.

VALUTAZIONE SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DEL CASE MIX DEI FARMACI INTRAVITREALI NEL TRATTAMENTO DELL'EDEMA MACULARE SECONDARIO A OSTRUZIONE VENOSA RETINICA

Vero Ada (a), Veraldi Marianna (a), Esposito Stefania (b), Zito Mariacristina (b), Naturale Maria Diana (c), De Francesco Adele Emanuela (b)

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

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Negli ultimi anni si sono susseguiti notevoli cambiamenti nel campo della gestione delle patologie retiniche vascolari che rappresentano un'importante causa di cecità nella nostra società. I farmaci attualmente approvati e utilizzati per uso intravitreale sono gli anti-VEGF e gli impianti cortisonici a rilascio controllato. La Farmacia dell'A.O.U. "Mater Domini" di Catanzaro ha condotto un'analisi di sostenibilità e appropriatezza prescrittiva per razionalizzare la spesa farmaceutica e privilegiare l'utilizzo di farmaci con il miglior costo/beneficio per il trattamento delle malattie retiniche. Scopo dello studio osservazionale retrospettivo è stato quello di valutare e monitorare le prescrizioni dei farmaci aflibercept (Eylea), ranibizumab (Lucentis) e desametasone impianto (Ozurdex) nell'edema maculare secondario all'occlusione venosa retinica. Per l'analisi dei dati è stato attenzionato il database dell'U.O. Oculistica per valutare l'utilizzo e la spesa in pratica clinica dei farmaci aflibercept, ranibizumab e desametasone nel periodo gennaio 2016-aprile 2017 per l'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO). Nel periodo gennaio 2016-aprile 2017 sono affluiti, al Policlinico di Catanzaro, 65 pazienti aventi edema maculare secondario a retinopatia venosa ostruttiva. Di questi, il 78,66% sono stati trattati con desametasone, il 3,37% con aflibercept e il 17,97% con ranibizumab per una spesa complessiva di € 69.840,95. Lo schema posologico da scheda tecnica dei tre farmaci è differente: per desametasone impianto a rilascio controllato, sono previste due iniezioni intravitreali l'anno, mentre per aflibercept e ranibizumab lo schema può variare da 8 a 12 somministrazioni l'anno. Sono stati utilizzati 70 impianti di desametasone per una spesa di € 58.699,90, 3 falconi di aflibercept per una spesa di € 1.763,13, 16 falconi di ranibizumab, per una spesa di € 9.377,92. Ranibizumab è l'unico dei tre farmaci ad aver avuto, nel periodo osservato, una riduzione di prezzo per un totale di spesa € 9.377,92. La scelta dei clinici di trattare con desametasone una quota maggiore di pazienti rispetto agli anti VEGF per uso intravitreale ha consentito un miglior impatto organizzativo, sostenibilità economica e compliance per il paziente.

INTERAZIONE FARMACI-FITOTERAPICI: QUALI RISCHI?

Virno Roberta (a), Carbone Claudia (a), Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), De Francesco Adele Emanuela (b), Maione Maria Rosaria (c), Fersini Giuseppina (d)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria, Catanzaro

(b) Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini, Catanzaro

(c) Unità Operativa Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale, Lamezia Terme, Catanzaro

(d) Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. Il ricorso a prodotti fitoterapici come cure alternative o da associare a terapie farmacologiche, attualmente risulta in aumento a causa dell'errata convinzione che un prodotto naturale non può essere nocivo. Di conseguenza si osservano spesso nella pratica clinica reazioni avverse dovute alle interazioni farmaco-fitoterapico. Obiettivo del lavoro è evidenziare alcune di queste interazioni riportate in letteratura.

Metodi. Utilizzando le principali banche dati è stata revisionata la letteratura scientifica relativa alle interazioni tra le sostanze vegetali e i farmaci, prestando maggiore attenzione a quelle meno note, ma non per questo meno importanti.

Risultati. Nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici, o con anticoagulanti è sconsigliata l'associazione con fitoterapici a base di bromelina per l'aumentato rischio di sanguinamento. La bromelina è uno dei principali componenti enzimatici ad azione proteolitica presente nel frutto e nel gambo dell'Ananas Comosus. Viene ampiamente utilizzata per la sua azione antinfiammatoria svolta tramite l'inibizione della trombassano sintetasi, enzima responsabile della formazione di prostaglandine proinfiammatorie e trombassani. La bromelina può inoltre aumentare l'assorbimento di antibiotici, quali tetracicline e amoxicillina. Anche l'estratto di Ginkgo Biloba causa l'insorgenza di episodi emorragici spontanei se associato a farmaci quali: aspirina, warfarin, vitamina E, analgesici contenenti caffeina, anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici. Il Ginkgo Biloba è noto per migliorare le funzioni cognitive nell'insufficienza cerebro-vascolare, attività probabilmente dovuta al contenuto in flavonoidi e derivati triterpenici, che hanno effetti antiossidanti e di antagonismo con il fattore attivante le piastrine, inoltre ad alte dosi riduce l'efficacia degli antiepilettici carbamazepina e acido valproico. Riducono l'effetto anticoagulante Passiflora, Ginepro, Verbena e Ginseng. Gli estratti a base di Fuco (*fucus vesiculosus*), molto usati come dimagranti, sono ricca fonte di iodio che può interferire con le terapie tiroidali sostitutive. L'Echinacea largamente impiegata per la sua attività immunostimolante potrebbe causare epatotossicità quando usata oltre le otto settimane, pertanto non si dovrebbe associare a farmaci quali steroidi anabolici, chetoconazolo, metotressato, amiodarone dal noto effetto epatotossico. Il biancospino impiegato sia come infuso che come estratto secco, ha un'azione inotropica positiva e batmotropa negativa sul cuore, pertanto potenzia gli effetti della digitale, amplifica la risposta ai farmaci coronarodilatatori e può interferire con i farmaci antiaritmici e cardiotonici.

Conclusioni. I pazienti, spesso non comunicano al proprio medico di far uso di fitoterapici, sottovalutandone i rischi; d'altronde a questo si aggiunge la carenza di una formazione specifica degli operatori sanitari. Sarebbe opportuno implementare sia l'informazione ai cittadini sui rischi associati alla fitoterapia che le conoscenze degli operatori sanitari in materia.

INDICE DEGLI AUTORI

Abbate Roberta	33	Busani Corrado	39; 41; 65
Abruzzese Elisabetta	28	Butera Raffaella	6; 8; 32; 82
Addis Antonio	10; 56; 81	Cagliero Elga	50; 51
Agabiti Nera	4	Calamia Giulia	21
Aiello Andrea	42	Calamia Teresa Anna	21
Alecci Umberto	54	Calzona Anna Bianca	14
Alicchio Viviana	22; 46	Campomori Annalisa	15
Aloisi Teresa	15	Cananzi Pasquale	56; 63; 88
Amendolagine Sabrina	59; 67; 73	Capatti Carlo	39
Ancona Domenica	3	Capuano Annalisa	35; 44; 86
Andretta Margherita	47	Capuccella Marinella	90
Andrianò Cristina	62; 69; 72	Caputi Achille Patrizio	54
Antifora Rosa Maria Paola	3	Carbone Claudia	17; 80; 83; 84; 102
Ariano Carmelina	25; 26	Cargnino Paola	14
Ascani Antonella	37	Carletti Chiara	61
Baccetti Fabio	78	Carletti Emanuele	61
Bacis Giuseppe	6; 8; 32; 82	Carnà Paolo	77
Bagetta Giacinto	91	Carrara Milena	32
Baldelli Sara	44	Cascini Silvia	4
Baraghini Manuela	30	Cattaneo Dario	44
Baratta Francesca	74	Cavalleri Laura	8
Barchielli Alessandro	5	Cazzola Mario	54
Bargagli Anna Maria	4	Cazzorla Caterina	30
Barone Adesi Francesco	78; 99	Cena Tiziana	99
Bartolini Claudia	5; 78	Cerù Silvia	15
Bassi Maria Beatrice	65	Cheli Stefania	44
Bazzoni Elena	38	Chiara Francesca	6; 82
Bedussi Francesca	6; 8; 32; 82	Chiesa Valentina	39
Belleudi Valeria	10; 56; 81	Chillotti Caterina	27
Beneventi Elisa	71	Chinellato Alessandro	56
Bernardini Renato	44	Cioccoloni Giorgia	19
Bernardini Sergio	19	Cioni Anna	71
Berrino Liberato	86	Cioppa Carmela	26
Berrino Pasquale Maria	86	Clementi Emilio	44
BIO-Cam Group	86	Codeluppi Marco	71
Blasi Alessandra	11; 14	Colica Carmela	19
Boni Fabrizio	71	Concetti Martina	12
Boni Margherita	15	Conforti Anita	97
Bonicatti Lavinia	12	Consiglio Antonio	21
Botta Daniela	98	Corasaniti Maria Tiziana	91
Bravaccio Carmela	44	Corgiolu Maria Bonaria	21
Brusa Paola	74	Corti Maria Chiara	47

Costa de Miranda Renata	19	Fantuzzi Sara.....	65
Costa Giorgio	47	Faraoni Lorella.....	6; 8; 32; 82
Costa Giuseppe	77	Fattore Luciano	88
Crespini Carlo.....	30	Favalli Sonia	33; 34
Cucherat Michel.....	95	Fedele Daniela.....	30
Curiale Roberta.....	30	Fedeli Ugo	47
D'Andrea Paola.....	22; 46	Ferrajolo Carmen	35; 54; 78; 86
D'Ausilio Anna	42	Ferrara Francesco.....	37
Da Cas Roberto	23; 78	Ferrara Rosarita.....	54
Dairaghi Mariangela.....	33; 34	Ferrari Lorenzo	65
Damato Felice Maro.....	61	Ferrari Onorato	71
D'Amore Carmen	97	Ferrari Sara	38
Davoli Marina	4; 10; 56	Ferraù Claudio	65
De Francesco Adele Emanuela	17; 63; 70; 80; 83; 84; 100; 101; 102	Ferretti Alessandra.....	30; 39; 41
De Francesco Adele Emanuela	93	Ferretti Eleonora	65
De Lorenzo Antonino.....	19	Ferroni Eliana	47
De Maddi Gian Marco	24	Fersini Giuseppina	17; 80; 83; 84; 102
De Rosa Stefania	67; 73	Fiocchi Roberto.....	32
De Sarro Giovambattista	63	Foglia Carlo	8
De Stefano Giuseppina.....	93	Fontana Andrea.....	54; 56
De Vecchis Renato.....	25; 26	Fonzi Elisabetta.....	15
Decannas Francesca	21	Formica Dario	42
Deidda Arianna	27; 93	Francesconi Paolo	78
Della Rosa Cristina	60	Fratto Donatella	93
Delmonte Valentina	30	Futura Bernardi Francesca	44
Denas Gentian	47	Gabbi Ermanno	39
d'Errico Angelo	77	Gagliardo Maria	46
Di Biase Giuseppina.....	25	Galante Maddalena	49; 85
Di Castri Lucio	30	Galarini Roberta.....	90
Di Giorgio Paola	67	Gallo Mariapina	6; 8; 32; 82
di Mauro Gabriella	86	Garau Donatella	27
Di Renzo Laura	19	Gennaro Nicola	47
Di Stefano Carla.....	28	Giacometti Roberta.....	49; 85
Di Turi Roberta	11; 14	Giammaria Alba.....	12
Digiorgio Paola	73	Giampreti Andrea.....	6; 8; 32; 82
Donati Monia.....	30	Giasi Anna	26
Domini Sandra	5	Gini Rosa	5; 56; 78; 95
Eleftheriou Georgios	6; 8; 32; 82	Giordanengo Cinzia	50; 51
Esiliato Mariangela	58	Giorgi Rossi Paolo	68
Esposito Francesco.....	61	Giorgi Silvano	5
Esposito Stefania.....	70; 100; 101	Giorgianni Francesco	56; 63; 78; 88
Fadda Antonella.....	30	Giraldi Eugenia	8
Faggiano Maria Ernestina	22; 46; 59	Giudice Alessandra	52
Falchi Maria Giovanna.....	6; 82	Giusepponi Danilo	90
Fantaci Giovanna	54	Gobbi Silvia.....	30
		Grattarola Mario	15

Grinta Roberto.....	53	Mazzari Martina.....	30; 38
Gualtieri Paola.....	19	Mela Quirico.....	93
Gualtieri Sonia.....	65	Mellano Stefania.....	50; 51
Guella Anna.....	15	Menniti Ippolito Francesca.....	23
Ientile Valentina.....	35; 42; 54; 56; 88	Mingolla Grazia.....	67; 73
Infante Giovanni.....	3	Molinaro Delfina.....	32
Ingrasciotta Ylenia.....	56; 88	Molteni Massimo.....	44
Ioelle Domenica.....	58	Monciino Rossana.....	49; 85
Ippoliti Gloria.....	98	Montagna Gino.....	41
Lacaita Maria Vittoria.....	59	Montanari Rita.....	41; 68; 71
Lamesta Chiara.....	30	Monti Maria Cristina.....	5
Laner Bruno.....	15	Moreno Angela.....	21
Lattuada Paola.....	60	Moretti Ugo.....	35
Leonardi Luca.....	30	Morosetti Massimo.....	14
Leone Roberto.....	97	Morrone Luigi Antonio.....	91
Leoni Olivia.....	60; 63	Moscatelli Valentino.....	5; 95
Leva Roberta.....	11; 14; 52	Mottola Maria.....	14
Liotti Anna.....	39	Murachelli Silvia.....	37
Logreco Andrea.....	93	Naturale Maria Diana.....	70; 100; 101
Lorenzani Marietta.....	39	Negri Giovanna.....	30
Lorenzi Federica.....	6; 32; 82	Nicotra Maria Grazia.....	98
Losappio Ruggero.....	3	Nisic Andrea Angelo.....	62; 69; 72
Lucchesi Simona.....	42	Oria Cristina.....	60
Lughi Sereno.....	30	Orsi Carla.....	30
Luzi Eleonora.....	61	Paciotti Francesco.....	12
Maccioni Rosella.....	6	Padayattil Seenà.....	47
Maestroni Anna Maria.....	60	Pagnozzi Eugenia.....	11
Maggini Marina.....	78	Paioli Serena.....	30
Magliozzo Francesco.....	54	Palazzi Mario.....	65
Magnani Corrado.....	78; 99	Palazzo Daniele.....	70; 93
Maione Maria.....	93	Palmieri Giorgia.....	62; 69; 72
Maione Maria Rosaria.....	17; 80; 83; 84; 102	Palombo Giuditta.....	14
Mancuso Pamela.....	68	Panciroli Annamaria.....	71
Manfredi Adele Lucia.....	62; 69; 72	Panzeri Ferdinando.....	62; 69; 72
Mangili Giovanna.....	32	Paoletti Davide.....	5
Manzotti Romano.....	41; 68	Pasqua Alessandro.....	54
Marangon Veronica.....	62; 69; 72	Pastore Maria Teresa.....	67; 73
Marchesi Cristina.....	39; 41	Pastorello Maurizio.....	56; 88
Marcianò Ilaria.....	56; 63	Pecchioli Serena.....	54
Marconi Bettina.....	65; 71	Pellecchia Giovannimaria.....	98
Marfè Gabrielle.....	28	Pelosi Marcello.....	61
Marino Claudia.....	4	Pengo Vittorio.....	47
Maris Pamela.....	93	Petrone Loredana.....	61
Marra Anna.....	30	Piccinni Carlo.....	54
Marrino Patrizia.....	66	Pieraccini Fabio.....	30
Marzo Pina.....	21	Pignata Irene.....	74

Pilloni Pier Paolo	6	Salvitti Tommaso	10; 81
Pinarelli Luigi	10	Salvo Francesco	95
Pinotti Mirco	41; 65; 68	Sangiovanni Anna	6; 32; 82
Piro Brunella	91	Sanna Maria Vittoria	27
Pisi Filippo	65	Sartori Alessia	38
Pisterna Alessia	49; 85	Saugo Mario	47
Pivaro Federica	75	Saullo Francesca	17; 80; 83; 84; 102
Pizzimenti Valeria	42; 78; 88	Scalpello Silvia	49; 85
Pizzini Andrea	76	Scanu Mariapiera	6
Poggi Laura	33; 34	Scavone Cristina	86
Pollina Addario Sebastiano Walter	63; 88	Scerbo Gaia	58
Poluzzi Elisabetta	30; 78	Scoglio Riccardo	54
Pozzi Marco	44	Scondotto Giulia	63; 88
Proscia Irene	65	Scondotto Salvatore	56; 88
Provenzi Massimo	8	Scoppetta Fausto	90
Puzo Maria Rosalia	63	Scuteri Damiana	91
Radice Sonia	44	Seccaspina Chiara	38
Radici Simonetta	30; 38	Sessa Maurizio	44; 86
Rafaniello Concetta	44; 86	Silvestro Lorena	50; 51
Ragni Pietro	39	Simiele Felice	93
Raschi Emanuel	30; 95	Sinibaldi Salimei Paola	19
Ravaglia Gianfranco	30	Sironi Giovanni	58
Ravetto Enri Lorenzo	74	Smeriglio Antonella	19
Relli Valentina	6	Sorchi Incerti Silvia	39
Ricceri Fulvio	77	Sottosanti Laura	35
Ricci Serafino	61	Spila Alegiani Stefania	78
Riccioni Giovanna	21	Spini Andrea	95
Rinaldi Debora	71	Spinosi Marco	93
Rizzica Marina	37	Sportiello Liberata	86
Roberto Giuseppe	5; 78; 95	Spurio Stefano Domenico	58
Rodolfi Rossella	41; 65	Stochino Maria Erminia	27; 93
Rodorigo Fabio	21	Stoppa Giovanna	97
Romani Sonia	39	Sullo Maria Giuseppa	86
Romero Marilena	93	Sultana Janet	42
Rongioletti Franco	93	Tagliatela Maurizio	97
Rossi Francesco	35; 44; 86	Tari Daniele Ugo	88
Rotolo Alessia	30	Tari Michele	56
Ruggieri Alessandro	38	Tirindelli Maria Cristina	58
Ruggiero Rosanna	35; 86	Toldo Chandrakala	15
Russi Elsa	30	Torrisi Salvatore	54
Sacchini Daria	38	Toteda Diana	98
Sacerdote Carlotta	77	Trajkova Slavica	77
Salerno Valentina	17; 80; 83; 84; 102	Traversa Giuseppe	56; 97
Salotti Rita	52	Trifirò Gianluca ...	35; 42; 54; 56; 63; 78;
Salvi Emanuela	23		88
Salvi Virginio	99	Trombetta Domenico	19

Trotta Francesco.....	10; 56; 81	Vero Ada.....	100; 101
Ucciero Andrealuna	99	Virno Roberta	17; 80; 83; 84; 102
Umana Elisabetta	52	Vitulo Patrizio.....	54
Urru Silvana Anna Maria	15	Vulnera Marilù.....	91
Valeriani Samanta	65	Zaccaro Giovanni.....	37
Valsecchi Valter.....	62; 69; 72	Zanetti Barbara	30
Vancheri Carlo	54	Ziche Marina	5; 95
Vasselli Loredana.....	98	Zito Mariacristina	70; 100; 101
Venegoni Mauro.....	97	Zoboli Daniela	39
Venturelli Adele.....	24	Zoppellaro Giacomo.....	47
Veraldi Marianna	100; 101		

Serie ISTISAN Congressi
Roma, ottobre-dicembre 2017 (n.4) 1° Suppl.

Stampato da 40due s.r.l. Unipersonale
Via Cluverio, 13 - 90138 Palermo
Roma, novembre 2017