



ISTISAN CONGRESSI 18 | C6

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

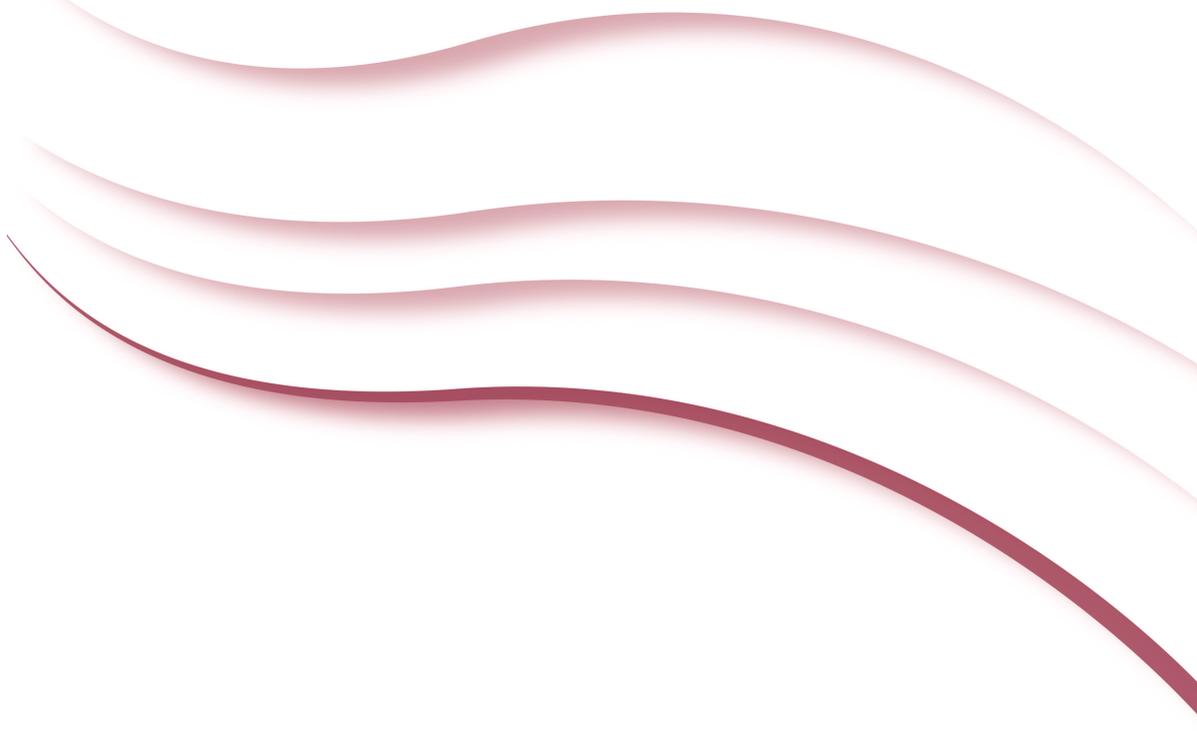
XXVII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10-11 dicembre 2018

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXVII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10-11 dicembre 2018

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
18/C6

Istituto Superiore di Sanità

XXVII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 10-11 dicembre 2018. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2018, vii, 115 p. ISTISAN Congressi 18/C6

Nel presente volume sono riportati gli abstract che sono presentati nel Seminario, sotto forma di poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventisettesima edizione, si svolgerà in due giornate. La relazione introduttiva, tenuta da Marco Geddes da Filicaia, proporrà alcune riflessioni sull'importanza del Servizio Sanitario Nazionale, a 40 dalla sua costituzione. Seguiranno alcuni contributi relativi all'appropriatezza d'uso dei farmaci. Nella ripresa pomeridiana, il Direttore dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Luca Li Bassi, discuterà le priorità da affrontare per una nuova governance del farmaco. Seguirà una sessione con due opinioni a confronto su un tema che presenta ampi margini di incertezza nella pratica clinica: le raccomandazioni nell'uso della vitamina D. La seconda giornata si aprirà con un intervento di Marco Vignetti sull'evoluzione delle terapie in onco-ematologia, in ricordo di Franco Mandelli. L'ultima sessione sarà dedicata alle presentazioni orali in tema di valutazione della sicurezza dei farmaci.

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

Istituto Superiore di Sanità

XXVII National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Rome, December 10-11, 2018. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2018, vii, 115 p. ISTISAN Congressi 18/C6 (in Italian)

This book includes the abstracts that will be presented during the Seminar as either oral communication or poster. This year, the twenty-seventh edition of the Seminar will cover two days. In the opening lecture, Marco Geddes da Filicaia will propose a reflection on the National health service, 40 years after its foundation. A session on the appropriateness of drug use will take place in the remaining part of the morning. In the afternoon, the Director General of the Italian Medicines Agency (AIFA) will discuss the priorities faced by the governance of the drug sector in Italy. In the following session, two experts will debate on the recommendations concerning the use of vitamin D, an area of great uncertainty in clinical practice. The second day will open with an intervention by Marco Vignetti on the evolution of therapies in onco-hematology, in memory of Franco Mandelli. The last session will be dedicated to oral presentations on the evaluation of drug safety.

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.). *XXVII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10-11 dicembre 2018. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2018 (ISTISAN Congressi 18/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: *Patrizia Mochi, Katia Colombo e Cristina Gasparrini*

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

© Istituto Superiore di Sanità 2018

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vii
Riassunti	1
Indice degli autori	111

PROGRAMMA

Lunedì 10 dicembre 2018

- 10.00 Registrazione dei partecipanti
- 10.30 Saluto di benvenuto
W. Ricciardi
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
P. Popoli
Direttore CNRVF, Istituto Superiore di Sanità
- 10.50 Presentazione del Seminario
M. Maggini
- 11.00 40 anni del SSN
M. Geddes da Filicaia

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Coordinano: **R. Raschetti, S. Spila Alegiani**

- 11.40 *Concorrenza limitata ed efficienza delle gare regionali:
il caso degli acquisti dei vaccini obbligatori da parte del SSN*
F. Milozzi
- 12.00 *Deprescrizione per un uso più appropriato e sicuro degli inibitori
di pompa protonica*
M. Codeluppi
- 12.20 *Inappropriatezza prescrittiva in pazienti adulti di due regioni italiane:
dati preliminari del progetto EDU:RE.DRUG*
M. Casula
- 12.40 *Uso dei farmaci anti-VEGF e desametasone per patologie neovascolari retiniche:
uno studio multiRegionale italiano*
G. Scondotto
- 13.00 *Strategie di analisi della variabilità ed appropriatezza dell'uso dei farmaci
nella sclerosi multipla*
L. Ubertazzo

- 13.20 Discussione
- 13.30 Intervallo e visione poster
- 14.40 *Le priorità nella governance del farmaco*
L. Li Bassi

Seconda sessione

QUESTIONI APERTE SULL'USO DELLA VITAMINA D

Coordina: G. Traversa

- 15.10 *L'uso della vitamina D in Italia*
R. Da Cas
- 15.30 Punti di vista a confronto:
S. Gonnelli, E. Maestri
- 17.00 Discussione
- 17.30 Chiusura della giornata

Martedì 11 dicembre 2018

- 9.00 Caffè di benvenuto
- 9.30 *L'evoluzione delle terapie in onco-ematologia, in ricordo di Franco Mandelli*
M. Vignetti

Terza Sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Coordinano: F. Menniti Ippolito, C. Santuccio

- 10.10 *Vigierbe: nuovo tool per la segnalazione online di eventi avversi legati a prodotti naturali, omeopatici o integratori alimentari*
U. Moretti
- 10.30 *Efficacia e sicurezza dei Nao rispetto agli Avk. Studio multicentrico in Italia*
U. Kirchmayer
- 10.50 *Potenziati interazioni tra colecalciferolo e altri farmaci nel paziente anziano*
L. M. Azzarà

- 11.30 Intervallo
- 12.00 *Sclerosi multipla e farmacovigilanza attiva*
G. Gatta
- 12.20 *Uso di antibiotici in ambito territoriale e insorgenza di resistenze: studio caso-controllo nella PA di Bolzano*
G. Ferrante
- 12.40 Discussione
- 13.00 Chiusura dei lavori

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXVII 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

TERAPIA DI SUPPORTO: FOCUS SUI CANNABINOIDI

Alicchio Viviana (a), De Bello Federica (a), Blotta Cecilia (b), Ziccardi Maria Valeria (b), Antonacci Stefania (b)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Aldo Moro, Bari*

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

Introduzione. La DGR del 19/04/2006 n. 512 individua nuovi impieghi terapeutici rimborsabili in Puglia per la cannabis terapeutica. Le vie di approvvigionamento della cannabis sono duplici: la prima mediante importazione estera (ordinanza del 18/07/2006 GU n. 183), la seconda con richiesta allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, autorizzato alla produzione della cannabis Flos con DL 36/2014. Scopo del lavoro è valutare la modifica delle prescrizioni a base di cannabis per pazienti afferenti ad una Farmacia territoriale della ASL nei periodi gennaio-giugno 2017, luglio-dicembre 2017 e gennaio-giugno 2018 a seguito della DGR 512/2006.

Metodi. Sono stati estrapolati i Piani Terapeutici dei pazienti afferenti al Servizio Farmaceutico ASL, nei tre semestri succitati da gennaio 2017 a giugno 2018, analizzando le diverse indicazioni terapeutiche e varietà di cannabis erogata.

Risultati. Nel primo semestre del 2017 avevamo 4 pazienti, il 60% delle prescrizioni aveva come indicazione la spasticità associata a dolore e il 40% l'analgesia del dolore cronico. Nel secondo semestre è stato erogato il farmaco a 10 pazienti, al 54,5% di essi per spasticità associata a dolore, al 45,5% per analgesia del dolore cronico. Nel primo semestre del 2018 l'erogazione ha riguardato 74 pazienti, il 47,1% per spasticità associata a dolore, il 39,1% per analgesia del dolore cronico, il 6,9% per l'effetto anticinetosico e antiemetico e il 6,9% per l'effetto stimolante dell'appetito. L'impiego di cannabis di importazione nel primo semestre del 2017 rappresenta il 100% delle prescrizioni, nel secondo semestre il 90% delle preparazioni galeniche prevedeva l'utilizzo di cannabis FM2, nel primo semestre del 2018 l'88,2% delle preparazioni è a base di cannabis d'importazione.

Conclusioni. Le indicazioni maggiormente prescritte nei tre semestri esaminati sono state: coadiuvante nella spasticità associata a dolore resistente alle terapie convenzionali e analgesia del dolore cronico. Nel primo semestre 2018 si rilevano nuove indicazioni come nausea e vomito (da chemio e radioterapia), terapia per l'Hiv, anoressia etc. Relativamente alle varietà di cannabis impiegate, l'uso dell'FM2 seppur presenta un lieve incremento non risulta percentualmente significativo, probabilmente riconducibile ad una non sempre puntuale fornitura da parte dell'Istituto Farmaceutico Militare. Complessivamente si può affermare che il trend prescrittivo della cannabis, presso una Farmacia territoriale della ASL, è in notevole aumento, con un ampliamento delle indicazioni terapeutiche.

INIBITORI DI TNF E NEOPLASIE: SEGNALAZIONI DAL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA SARDEGNA

Ambrosiani Luca, Baggiani Gioia, Decannas Francesca, Deidda Arianna, Sanna Maria Vittoria, Chillotti Caterina, Stochino Maria Erminia
Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna, Unità Complessa Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari

Introduzione. Attualmente sono in commercio 5 inibitori del *Tumor Necrosis Factor* (TNF): infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab. Sono autorizzati per il trattamento di numerose patologie tra cui artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondiliti assiali, psoriasi, morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo d'azione comune è rappresentato dall'inibizione della attività biologica del TNF α , citochina coinvolta nella fisiopatologia di diversi disturbi infiammatori. Modulando il sistema immunitario, gli inibitori del TNF potrebbero influenzare anche la risposta immunitaria dell'ospite nei confronti delle neoplasie. Il possibile aumentato rischio di sviluppo di neoplasie in pazienti trattati a lungo termine con questa classe di farmaci è tuttora controverso. Di seguito descriviamo i casi ricevuti dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) Sardegna, confrontandoli con i dati a livello europeo.

Metodi. A ottobre 2018 le segnalazioni di tumori benigni, maligni e non specificati relative a inibitori del TNF sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per la Regione Sardegna e dal database EudraVigilance per l'Europa.

Risultati. In Sardegna sono state segnalate 59 reazioni avverse (ADR) per il principio attivo etanercept, di cui 10 neoplasie (17%); 38 per adalimumab, di cui 9 neoplasie (23,7%); 32 per infliximab, di cui 3 neoplasie (9,4%); 9 per golimumab, di cui 2 neoplasie (22,2%) e 1 sola per certolizumab. Delle 139 ADR da inibitori del TNF in Sardegna, solo 3 segnalazioni derivano da studi. Le reazioni comprendono diversi tipi di tumori, tra cui 3 casi di melanoma e 4 nevi melanocitici, 4 tumori cutanei non melanomi (2 carcinomi squamocellulari, 1 basocellulare e 1 cheratosi seborroica), 1 linfoma cutaneo, 1 leucemia mieloide cronica e 11 casi di tumori solidi (3 carcinomi della mammella, 2 tumori polmonari, 1 microcitoma, 1 epatocarcinoma, 1 adenocarcinoma del colon, 1 adenocarcinoma gastrico, 1 tumore della vescica e 1 tumore delle corde vocali). Le percentuali di neoplasie segnalate a livello europeo sono 11,4% per etanercept; 14,6% per adalimumab; 10,5% per infliximab; 7,1% per golimumab; 5,7% per certolizumab.

Conclusione. Nonostante diversi tipi di tumori siano riportati nelle schede tecniche degli inibitori di TNF e i numerosi dati di letteratura derivati da *case reports* e *trials* clinici, studi osservazionali *post-marketing* e meta-analisi non sono riusciti a confermare l'aumentato rischio di sviluppo di neoplasia. Nonostante l'esiguo numero di segnalazioni raccolte dal CRFV Sardegna, la percentuale di neoplasie è considerevole e suggerisce una verosimile sensibilizzazione degli operatori verso il tema.

DETERMINANTI PER IL TRATTAMENTO DI PRIMA-LINEA CON FARMACI BIOLOGICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Angelici Laura, Addis Antonio, Agabiti Nerina, Kirchmayer Ursula, Davoli Marina, Belleudi Valeria

Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma

Introduzione. Le linee guida EULAR (*European League Against Rheumatism*) per il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR) raccomandano l'uso di farmaci sintetici antireumatici (cs-DMARDs) all'esordio della malattia e solo in caso di fallimento terapeutico l'aggiunta di farmaci biologici (b-DMARDs). La possibilità di un trattamento con biologico sin dall'esordio è un tema dibattuto. Lo scopo è indagare nella pratica clinica i determinati riguardanti l'uso in prima-linea con farmaci biologici in pazienti con AR.

Metodi. Una coorte di pazienti, assistiti nel Lazio, con AR e almeno una prescrizione di DMARD tra il 2010-2016 è stata selezionata usando i Sistemi Informativi Sanitari. Sono stati inclusi i soli pazienti nuovi utilizzatori (1 anno di *wash-out*) ed è stato identificato il trattamento di prima scelta cs-DMARD o b-DMARD. Attraverso modelli di regressione logistica multivariati (OR; IC 95%) sono stati indagati come determinanti della terapia: età, comorbidità e uso di altri farmaci. L'analisi è stata condotta sull'intera popolazione testando la possibile modificazione d'effetto del genere. Inoltre, tra chi iniziava con un cs-DMARDs, è stato analizzato l'uso di biologico nel primo anno.

Risultati. Nel Lazio tra il 2010 e il 2016 i nuovi utilizzatori di farmaci antireumatici con AR erano 5.391, il 5,5% (n=344) in trattamento con b-DMARD (di cui il 14,0% in combinazione con il sintetico). Considerando l'anno di dispensazione dell'inizio della terapia tale percentuale oscillava tra il 3,6% (2015) e il 7,4% (2011). Tra i cs-DMARD il principio attivo più prescritto era il metotressato (59,0%), mentre tra i b-DMARD l'etarnecept (32,4%) seguito dall'adalimumab (22,0%). La coorte presentava un'età media di 51 anni con il 77,0% di donne; la prevalenza di patologie quali: ipertensione, diabete, ipotiroidismo e patologie cerebro-cardiovascolari era rispettivamente del 43,4%, 18,7%, 16,8% e 12,1%. Nei 6 mesi precedenti l'inizio della terapia il 61,3% utilizzavano Fans e il 62,1% corticosteroidi. I determinanti dell'uso in prima-linea di farmaci biologici nell'AR risultano essere: età (OR<30 vs <65=6,0; 4,0-9,1), tumori (OR=2,9; 1,5-5,3), patologie cerebro-cardiovascolari (OR=1,8; 1,3-2,6). Il *pattern* di associazione risultava sostanzialmente simile tra maschi e femmine. Infine, tra i nuovi utilizzatori di cs-DMARDs, la percentuale di pazienti che iniziavano un biologico nei 12 mesi successivi l'inizio della terapia con sintetico era del 7,0% (66,8% di questi entro 6 mesi).

Conclusioni. Nella pratica clinica circa il 6% dei pazienti con AR che iniziano una terapia con DMARDs presenta un uso in prima linea di farmaci biologici. Tale opzione terapeutica, anche se non supportata da evidenze scientifiche, risulta strettamente legata all'età e al profilo clinico dei pazienti. Implementare un sistema di monitoraggio attivo, basato sui SIS, sulle diverse scelte terapeutiche nell'AR e i loro determinanti permetterebbe di valutarne gli andamenti nel tempo e l'appropriatezza.

PROFILO DI UTILIZZO DEL COLECALCIFEROLO NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA: ANNI A CONFRONTO

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

Introduzione. Negli ultimi anni si è assistito ad un forte incremento nelle prescrizioni e nel consumo di colecalciferolo (ATC A11CC05). Con circolare n. 289668 del 29.08.2018 la Regione Calabria ribadisce il rispetto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) in relazione a: 1) indicazioni terapeutiche quali Prevenzione e Trattamento nella carenza di vitamina D; 2) Indicazioni posologiche (dose max 600.000.UI/anno salvo diverso parere del medico, che comunque deve essere corredato di una relazione clinica da inviare al Servizio Farmaceutico e deve essere effettuato un accurato monitoraggio sui trattamenti che superino le 1.200.000 UI/anno). Obiettivo del lavoro è valutare il *trend* prescrittivo negli anni a confronto e analizzare le prescrizioni farmaceutiche al fine di valutare l'appropriatezza d'uso.

Metodi. Analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche SSN di colecalciferolo presenti nel database aziendale dell'ASP di Reggio Calabria (CONSIG) dal 2014 al 2017. A seguito della Circolare regionale sono state anche analizzate e confrontate le prescrizioni del I semestre 2017 vs I semestre 2018 sul rispetto dell'indicazione posologica da RCP. I dati sono stati elaborati con Excel.

Risultati. Nel 2017, i pazienti in trattamento con colecalciferolo sono 51.696 (+147,2% rispetto al 2014); le femmine costituiscono negli anni più dell'80% e la fascia d'età più rappresentata è quella >75 anni, anche se nel corso degli anni si assiste ad un incremento di utilizzo nelle fasce d'età più giovani (fascia 35-44: nel 2014 2,6%; nel 2017 4,6%). Nel 2014 le confezioni prescritte sono 120.520, nel 2017 337.169 (+179,8%) con un aumento del numero dei prescrittori dell'8,6% (638 prescrittori nel 2014, 693 nel 2017); il dosaggio più prescritto è quello da 25.000 UI (71,6% sul totale) seguito da 50.000 UI (20,7%). Di pari passo aumenta anche la spesa lorda: nel 2014 il colecalciferolo si posizionava al 51° posto in termini di spesa (€ 656.030,83), nel 2017 al 5° posto con una spesa lorda di € 2.737.090,76. Riguardo l'analisi delle prescrizioni, nel I semestre 2018 il 3,4% dei pazienti (1.691) (vs il 2,8% 1.082 pazienti del 1° semestre 2017) consuma più di 600.000 UI/ anno; tra questi, 204 pazienti consumano più di 1.200.000 UI/anno. 755 pazienti con iperprescrizione nel 2017 continuano la terapia in sovradosaggio anche nel 2018.

Conclusioni. L'analisi evidenzia un utilizzo di colecalciferolo crescente negli anni, non sempre nel rispetto del RCP. Il monitoraggio continuerà coinvolgendo i Distretti e i singoli prescrittori al fine di correggere abitudini prescrittive non corrette.

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI NEL PAZIENTE ANZIANO

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

Introduzione. Gli anziani rappresentano una popolazione fragile anche per le modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche legate all'età, di conseguenza sono gli individui maggiormente a rischio di incorrere in potenziali interazioni tra farmaci. Dato il forte incremento di utilizzo di colecalciferolo nell'ASP di Reggio Calabria, si è voluto inserire, all'interno di un Progetto AIFA-Regione Calabria di farmacovigilanza e nell'ambito dell'analisi delle interazioni nel paziente anziano che il Servizio Farmaceutico ha consolidato nel corso degli anni, anche l'uso di colecalciferolo concomitante ad altri farmaci, al fine di fornire sempre più al prescrittore un supporto mirato per una corretta prescrizione.

Metodi. Utilizzando le informazioni presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nella banca-dati del Modulo Interazioni "Mario Negri", sono state estrapolate dal Database aziendale (CONSYS) le prescrizioni farmaceutiche SSN 2017 relative a prescrizioni concomitanti di colecalciferolo e idroclorotiazide, colestiramina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, magaldrato, relative a pazienti ≥ 65 anni. I dati sono stati analizzati ed elaborati con Excel.

Risultati. Sono in trattamento con farmaci potenzialmente interagenti con colecalciferolo 1.113 pazienti (pz), 85,3% di sesso femminile. Tutte le concomitanze analizzate sono classificate come potenziali interazioni di tipo B (rilevanza critica moderata). La concomitanza più rappresentata è colecalciferolo-magaldrato (835 pz, possibili effetti: aumento del rischio di tossicità da alluminio; se necessaria, monitorare la tossicità da alluminio ed eventualmente aggiustarne la dose). La concomitanza tra colecalciferolo e anticonvulsivanti può portare ad induzione del catabolismo di colecalciferolo, quindi è importante monitorare l'eventuale carenza di vitamina D: colecalciferolo-fenobarbital (122 pz); colecalciferolo-carbamazepina (111 pz); colecalciferolo-fenitoina (18 pz); 18 pz sono trattati contemporaneamente con colecalciferolo e due diversi anticonvulsivanti. Altre associazioni riguardano colecalciferolo-idroclorotiazide (46 pz, possibili effetti: ipercalcemia, quindi usare cautela nella cosomministrazione); colecalciferolo-colestiramina (19 pz, possibili effetti: ridotta biodisponibilità sistemica di colecalciferolo, quindi monitorare il dosaggio di vitamina D).

Conclusioni. Per potere prevenire eventuali interazioni farmacologiche è necessario un rapporto costante di informazione e formazione con i prescrittori, che favorisce interventi efficaci e mirati per migliorare l'identificazione, il trattamento e la prevenzione delle potenziali interazioni farmacologiche. Il lavoro proseguirà infatti, come di routine, con l'invio al medico di medicina generale di un report dettagliato per paziente riferito alle concomitanze prescrittive di colecalciferolo rilevate nell'attività di monitoraggio della prescrizione.

USO DELLA VITAMINA D IN ITALIA

Ciabattini Marco (a), D'Alò Gian Loreto (a), Cangini Agnese (b), Fontanella Marco (b), Trotta Francesco (b), Traversa Giuseppe (c), Da Cas Roberto (c)

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

(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(c) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. La vitamina D è un pro-ormone coinvolto nel metabolismo del calcio, la cui forma attiva ne favorisce l'assorbimento a livello intestinale ed osseo. Le linee guida di istituzioni nazionali e internazionali raccomandano l'assunzione di vitamina D per le persone anziane nella prevenzione delle fratture osteoporotiche. Tuttavia, recenti meta-analisi mostrano come queste indicazioni non siano supportate dagli studi clinici randomizzati. L'obiettivo di questo studio è analizzare il consumo della vitamina D a livello nazionale e di descrivere l'esposizione per classe d'età e sesso.

Metodi. I dati di consumo nazionali relativi alla prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata, e all'acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche, sono stati ricavati dal database dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) (periodo 2013-2017). L'approfondimento dell'uso della vitamina D nella popolazione è stato condotto attraverso le informazioni registrate nel sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche della Provincia Autonoma di Bolzano (periodo 2011-2016), nel quale sono registrate tutte le ricette a carico del Servizio Sanitario Nazionale, compresa la distribuzione diretta e per conto. Il livello di consumo è stato valutato attraverso la *Defined Daily Dose* (DDD), ovvero la dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto, e la prevalenza d'uso nella popolazione, ovvero la proporzione di utilizzatori del farmaco sulla popolazione residente.

Risultati. In Italia nel 2017 la spesa *pro capite* della vitamina D è stata di 4,30 Euro (pari a 260mln di Euro, con un aumento del 23% rispetto all'anno precedente), di cui 3,86 relativi al colecalciferolo. Il dato di consumo passa, nel periodo 2013-2017, dalle 6,2 alle 12,6 DDD/1000 ab/die (un incremento del 104%). A livello regionale il consumo varia dalle 8,4 DDD/1000 ab/die della Sicilia alle 18,7 del Veneto. La prevalenza d'uso a Bolzano passa dal 5,2% del 2011 al 10,8% del 2016 (+108%), con un'età media degli utilizzatori di 62 anni (Deviazione standard (DS)=19,5 anni) e un maggior utilizzo nelle donne rispetto agli uomini (17% vs 4,7%). Va comunque sottolineato l'aumento dell'uso nella popolazione maschile, che in proporzione passano dal 13,5% degli utilizzatori del 2011 al 21% del 2016; un aumento che si riscontra anche nel numero di nuovi utilizzatori: nel 2016 il 33% erano uomini. La quantità di vitamina D assunta dai singoli utilizzatori rimane stabile negli anni, con un valore mediano annuo di 300.000 Unità Internazionali (Range Interquartile: 200.000-600.000). Si riduce gradualmente l'età media dei nuovi utilizzatori che passa da 59 anni (DS=20) nel 2012 a 51 (DS=22) nel 2016; nello stesso periodo, la proporzione di utilizzatori ultrasessantenni scende dal 55% del 2012 al 38% del 2016.

Conclusioni. Negli ultimi anni si è registrato un aumento costante della spesa farmaceutica legata all'utilizzo della vitamina D e dei suoi analoghi, dovuto prevalentemente a un incremento del consumo. Il colecalciferolo appare il principio attivo più utilizzato. Dall'analisi dei dati relativi alla Provincia Autonoma di Bolzano, il cui andamento di spesa e consumo è simile alla media nazionale, si può desumere che l'incremento osservato è dovuto principalmente ad un incremento dei pazienti trattati piuttosto che ad un aumento delle dosi per utilizzatore. La diminuzione dell'età media alla prima utilizzazione fa pensare a un uso crescente della vitamina D per la prevenzione primaria, mentre proprio in questo contesto l'efficacia della supplementazione è dibattuta. Le raccomandazioni fornite negli ultimi anni da alcune società scientifiche in merito alla somministrazione di vitamina D a scopo preventivo hanno probabilmente determinato un aumento dell'uso. Deve essere ulteriormente verificata l'appropriatezza d'uso della supplementazione con vitamina D, in particolare nella prevenzione primaria, anche alla luce delle evidenze scientifiche disponibili.

UTILIZZO DI FARMACI ANTIDIABETICI NELL'AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI PALERMO NEGLI ANNI 2011-2017: ADERENZA ALLE NUOVE LINEE GUIDA, EFFECTIVENESS E SAFETY

Crisafulli Salvatore (a), Ingrasciotta Ylenia (b), Ientile Valentina (a), Bertuccio Maria Paola (b), Alibrandi Angela (c), Pastorello Maurizio (d), Uomo Ilaria (d), Scondotto Salvatore (e), Scorsone Alessandro (f), Provenzano Vincenzo (f), Trifirò Gianluca (a,b)

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

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

(c) *Dipartimento di Economia, Sezione di Scienze Statistiche e Matematiche, Università degli Studi, Messina*

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

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

(f) *Centro Regionale di Riferimento Diabetologia ed Impianto Microinfusori Sicilia, Ospedale Civico di Partinico, Palermo*

Introduzione. Recenti linee-guida di terapia del Diabete Mellito di Tipo 2 (T2DM) raccomandano l'utilizzo della metformina come prima linea. In presenza di patologie cardiovascolari, farmaci di seconda linea sono analoghi del GLP1 (aGLP1) o inibitori del SGLT2 (iSGLT2). Tale studio ha valutato aderenza a recenti linee-guida, *effectiveness* e sicurezza dei farmaci antidiabetici nella popolazione generale dell'Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Palermo in anni recenti.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo tramite dati amministrativi integrati, laddove disponibili, con registri ambulatoriali diabetologici dell'ASP di Palermo negli anni 2011-2017. Per i pazienti con T2DM che iniziavano terapia con antidiabetici sono stati valutati: a) aderenza a linee-guida di terapia; b) *effectiveness* [delta valori medi di emoglobina glicata (ΔHbA1c) entro 6 mesi dal *baseline*]; c) sicurezza calcolata come tasso crudo (100 persone/anno) e rischio aggiustato (tramite regressione logistica multivariata) di ipoglicemia, causa di accesso in pronto soccorso/ospedalizzazione, durante il primo anno di terapia con antidiabetici. Questo studio ha ricevuto un contributo non condizionante da AstraZeneca.

Risultati. Su circa 1,4 milioni di assistiti, 52.896 (3,9%) pazienti con T2DM ricevevano primo antidiabetico negli anni in studio. Tra questi, soltanto il 64% iniziava la terapia con metformina, seguiti dal 15% con sulfaniluree/glinidi, e 10% con insulina. Quasi il 60% dei pazienti in trattamento con sulfaniluree aveva più di 65 anni e quindi a rischio di ipoglicemia. Tra i pazienti con storia di patologie cardiovascolari, soltanto il 13,4% veniva trattato con iSGLT2/aGLP1. Tra i pazienti con dati ambulatoriali (27,4%), il ΔHbA1c nei primi 6 mesi di trattamento è risultato più marcato negli utilizzatori di insulina ($\Delta\text{HbA1c}=-1,5$) o iSGLT2 ($\Delta\text{HbA1c}=-0,9$). L'insulina ha riportato il più elevato tasso crudo di

ipoglicemia (1,1 casi per 100 persone/anno), seguita da glinidi (0,9 per 100 persone/anno) e sulfaniluree (0,8 per 100 persone/anno). Nell'analisi multivariata i fattori predittivi statisticamente significativi di ipoglicemia sono stati età (OR=1,1; IC 95%: 1,0-1,2), HbA1c al baseline (OR=1,5; 1,1-2,2) e trattamento con sulfaniluree (OR=7,2; 1,1-45,9).

Conclusioni. Negli anni 2011-2017 in una larga popolazione del Sud Italia è stata riscontrata una bassa aderenza alle raccomandazioni delle linee-guida di terapia del T2DM. In particolare, si è registrato un elevato utilizzo anche in prima linea di vecchi farmaci quali sulfaniluree e glinidi, soprattutto in pazienti anziani, nonostante tali farmaci siano associati ad elevato rischio di ipoglicemia. Tale quadro è addebitabile in parte alla restrizione di utilizzo di farmaci quali GLP1 e iSGLT2 agli specialisti, con limitate possibilità prescrittive da parte dei medici di medicina generale (MMG). Sono auspicabili interventi educazionali su terapie antidiabetiche rivolti a MMG e rivalutazione modello Italiano di prescrizione antidiabetici.

REAZIONI AVVERSE AI MEDICINALI DOVUTE A INTERAZIONI: STUDIO OSSERVAZIONALE DALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Cupelli Amelia, Baldelli Ilaria, Pimpinella Giuseppe, Santuccio Carmela, Marra Anna
Rosa, Melchiorri Daniela
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Introduzione. Le interazioni farmacologiche (*Drug-Drug Interaction* - DDI) derivanti dalla somministrazione concomitante di due o più farmaci rappresentano un importante problema di sicurezza. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), già operante dal 2001, è stata recentemente adeguata alle nuove disposizioni europee, con l'inclusione, tra l'altro, del campo "farmaco interagente" che dà la possibilità al segnalatore di indicare che la reazione avversa sia correlabile ad una sospetta interazione. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare i casi di DDI della RNF per descriverne natura e caratteristiche, individuare possibili segnali di farmacovigilanza, valutare la necessità di implementare campagne informative.

Metodi. È stata condotta un'estrazione relativamente al periodo di inserimento delle segnalazioni dal 22/07/2012 al 22/07/2017, per ottenere le schede che riportano il campo "interazione farmacologica". Tali schede sono state analizzate per studiarne il numero, le caratteristiche, la distribuzione per età, genere, gravità delle ADR segnalate, numero e tipo di farmaci coinvolti, il tipo di segnalatore, distribuzione delle ADR riferite alle DDI. Inoltre è stato condotto un focus sul possibile meccanismo d'azione e un confronto con i Riassunti delle Caratteristiche del prodotto dei medicinali coinvolti e con il sistema on line Micromedex, per verificare che l'interazione fosse già nota.

Risultati. Le schede che riportano il campo "interazione farmacologica" nel periodo considerato sono 2.281, pari al 1,01% del totale, recanti un totale di 4.207 ADR. Dei 2.281 casi, 1.135 sono riferiti a pazienti di sesso femminile, 1.089 di sesso maschile. Il 69% dei casi è stato segnalato da specialisti o medici ospedalieri. Dei 2.281 casi, 1.149 sono classificati come gravi, 10 dei quali hanno avuto come esito il decesso del paziente. La maggior parte delle ADR riguarda la classe organo sistemica delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (24,7%), seguita dalle patologie gastrointestinali (8,2%), patologie del sistema emolinfopoietico (7,5%), e disturbi del sistema nervoso (6,5). I farmaci più segnalati come coinvolti in DDI sono gli antiinfettivi (18%), seguiti dai farmaci del sistema nervoso (15,6%) e del sistema cardiovascolare (11,8%). Sono state successivamente esaminate le ADR dovute a possibili DDI per i primi dieci principi attivi maggiormente segnalati come interagenti. Tra i farmaci interagenti più segnalati vi sono quelli della classe degli anticoagulanti, in particolare il warfarin (warfarin-Fans, warfarin-PPI, warfarin-levofloxacina).

Conclusioni. I dati confermano che la RNF è una risorsa utile per rilevare le interazioni tra farmaci. Inoltre, sono state individuate aree di approfondimento ai fini di eventuali azioni regolatorie e di informazione sanitaria.

SVILUPPO DI PROTOCOLLI OPERATIVI STANDARD PER L'OTTIMIZZAZIONE DI PREPARAZIONI GALENICHE ALLESTITE CON CANNABIS "FM2"

Baratta Francesca (a), Simiele Marco (b,c), Pignata Irene (a), Iozzino Beatrice (a), De Pellegrini Irene (a), Torta Riccardo (d), De Luca Anna (e), Collino Massimo (a), D'Avolio Antonio (b,c), Brusa Paola (a)

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

(b) *Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino*

(c) *Spin off Accademico CoQua Lab Srl, Torino*

(d) *Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino*

(e) *Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino*

Introduzione. Le preparazioni galeniche a base di Cannabis ad uso medico attualmente previste dalla normativa vigente sono il decotto e l'olio; per l'allestimento sono, da anni, disponibili tipologie di Cannabis importabili dall'estero. Dal 2016, lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ha messo in commercio un tipo di Cannabis nazionale denominata FM2. La collaborazione tra Università di Torino la AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ha portato all'istituzione di una rete multidisciplinare per lo studio della Cannabis. Uno degli obiettivi è ottimizzare le formulazioni galeniche allestite con FM2 per ottenere formulazioni standardizzate ad alto contenuto di cannabinoidi.

Metodi. Sono state sviluppate diverse procedure per l'allestimento con FM2 del decotto e dell'olio (modificato il rapporto droga/solvente, tempi e temperature di trattamento delle infiorescenze). La valutazione della concentrazione e stabilità in diverse condizioni ambientali delle preparazioni ottenute è stata eseguita utilizzando un test rapido di cromatografia su spettrometria di massa accoppiata a cromatografia liquida ad altissime prestazioni (UHPLC-MS/MS).

Risultati. I risultati di oltre 200 test hanno constatato che, variando alcuni parametri in fase di allestimento, è possibile ottenere decotti più ricchi in molecole attive di quelli allestiti con le indicazioni standard del Ministero della Salute (DM 09/11/15). L'estrazione oleosa è più efficiente e permette di ottenere prodotti fino a 100 volte più concentrati e, con le metodiche di allestimento sperimentate, è stato possibile estrarre esaustivamente il materiale vegetale di partenza e i cannabinoidi di interesse risultano presenti nella preparazione finita praticamente solo nella forma decarbossilata e quindi assorbibile.

Conclusioni. Dal momento che le preparazioni sono state allestite a partire da una matrice vegetale e dunque non completamente standardizzabile, nonostante l'applicazione di rigidi protocolli operativi per l'allestimento della formulazione, non è attualmente possibile prescindere dalla titolazione dell'olio, come previsto dalla normativa vigente. I test di stabilità, attualmente in corso, hanno dato ottimi risultati; in autunno sarà avviato un protocollo di studio clinico, di recente approvazione da parte del Comitato etico competente, che prevedrà la somministrazione di alcuni dei preparati sviluppati nel corso del presente lavoro di ricerca.

VALUTAZIONE DEGLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI NEL TRATTAMENTO DI BPSD ASSOCIATI A DEMENZA

Basadonna Olivia, Salvador Alessia, Trionfo Annamaria, Bin Anna, Selva Natalie, Rigato Mariachiara, Aldisio Alessandro, Zardo Susanna
Unità Operativa Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 3 Serenissima, Venezia

Introduzione. Le persone affette da demenza presentano, oltre alla perdita delle funzioni cognitive, sintomi non cognitivi comunemente definiti BPSD (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*), che includono aggressività fisica e verbale, agitazione, sintomi psicotici come allucinazioni e idee maniacali, disturbi del sonno, depressione e vagabondaggio. Per tale sintomatologia, gli antipsicotici atipici sono comunemente prescritti *off-label* ed erogati in distribuzione diretta, secondo il programma di Farmacovigilanza attiva AIFA (comunicati AIFA 21/7/2005 e 28/12/2006).

Metodi. La prescrizione *off-label* dei farmaci antipsicotici di seconda generazione per il controllo dei BPSD nei pazienti con demenza, è stata valutata attraverso l'analisi delle schede di inizio terapia e di monitoraggio inviate, nei primi 8 mesi del 2018, dai Centri prescrittori individuati dalla Regione Veneto all'Unità Operativa Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale dell'ULSS 3 Serenissima.

Risultati. Sono pervenute le schede di inizio terapia relative a 300 pazienti. Il 67% dei pazienti è di sesso femminile e sono principalmente grandi anziani (55% ha 80-89 anni e il 22% ha 90-99 anni). Il farmaco più prescritto è la quetiapina (86%), mediamente a un dosaggio di 75-100 mg/die, seguito dall'olanzapina (11%) ad un dosaggio medio di 5 mg/die. L'aloperidolo è prescritto al 2% dei pazienti. Nella metà delle schede, il prescrittore non specifica la tipologia di demenza. Dove specificata, le diagnosi principali sono demenza di Alzheimer, vascolare, corpi di Lewy e nel 5% dei pazienti la demenza è associata a morbo di Parkinson. Nel 50% dei pazienti la diagnosi di demenza è recente (ultimi 2 anni), riscontrando un impiego precoce di questi farmaci. Dalle schede di monitoraggio, pervenute per meno della metà dei pazienti, sono stati presi in considerazione sia sintomi psichiatrici, come delirio, allucinazioni o depressione, che valutazioni comportamentali, come disturbi del sonno o dell'attività motoria. Dai dati pervenuti nei *follow up*, i prescrittori riportano una situazione di stabilità dei pazienti (80%), con un miglioramento, nel 10% dei pazienti, dei sintomi agitazione e disturbi del sonno. Non sono pervenute segnalazioni di interruzione della terapia per comparsa di reazioni avverse ai farmaci.

Conclusioni. L'erogazione dei farmaci antipsicotici da parte del farmacista, attraverso la distribuzione diretta, rappresenta l'occasione per un approccio integrato nella gestione dell'aderenza alla terapia nel paziente con demenza, nella rilevazione di eventuali reazioni avverse ai farmaci oltre che di una maggiore collaborazione con i centri prescrittori, al fine di un più puntuale utilizzo delle schede di monitoraggio.

PROGETTO DI MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FANS NEL NUCLEO N. 46 CURE PRIMARIE DEL DISTRETTO DI GUASTALLA

Bassi Elena (a), Zoboli Daniela (a), Liotti Anna (a), Germani Paolo (b)

(a) Servizio Farmaceutico, Area Nord, AUSL, Reggio Emilia

(b) Nucleo 46, Distretto di Guastalla, Reggio Emilia

Introduzione. Dall'analisi dei dati di prescrizione anno 2016 del nucleo 46 è emerso un consumo di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) superiore sia alla media aziendale che distrettuale. Parallelamente si è notato un incremento degli inibitori della pompa protonica (PPI).

Metodi. È stata effettuata una prima formazione con i medici di medicina generale del nucleo, con presentazione delle note AIFA 66-1-48 e illustrazione dei recenti studi che confermano i rischi cardiovascolari e gli effetti collaterali per i pazienti che assumono Fans e PPI. Contemporaneamente il servizio Farmaceutico ha consegnato a ciascun medico gli elenchi di tutte le proprie prescrizioni del secondo semestre 2016, sia di Fans che di PPI, ottenuti attraverso incrocio di banche dati differenti. In ciascun tabulato sono stati riportati il numero di pezzi prescritti, le relative note AIFA e l'età degli assistiti, al fine di valutare l'appropriatezza prescrittiva rispetto alle note AIFA. Dall'elaborazione sono state escluse le prescrizioni con esenzione per patologia (045 e 006). Si è organizzato quindi un secondo incontro in cui ciascun medico ha discusso i propri casi di iperprescrizione e non conformità alle note AIFA.

Risultati. A seguito della discussione e analisi di vari casi clinici con elevate prescrizioni di Fans e PPI, i medici hanno condiviso un comportamento prescrittivo più omogeneo tra loro che ha determinato maggior appropriatezza prescrittiva nel rispetto delle note AIFA.

Conclusioni. Dopo valutazione dei dati di prescrizione del secondo semestre 2017, effettuata con le stesse modalità adottate per il secondo semestre 2016, è emerso che le prescrizioni di Fans sono diminuite del 25%, non solo rispetto al dato distrettuale, storicamente alto, ma anche a quello aziendale.

RACCOMANDAZIONI ED EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO DEL VALORE E SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE DTPA-IPV IN ETÀ PRESCOLARE

Bechini Angela, Zanella Beatrice, Mandò Tacconi Francesco, Bonanni Paolo, Boccalini Sara
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze

Introduzione. Difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono malattie infettive vaccino-prevenibili per le quali risulta necessario limitare la perdita di immunità in età pediatrica. Per il richiamo prescolare sono disponibili diverse formulazioni vaccinali: una formulazione pediatrica (DTPa-IPV) con concentrazioni antigeniche maggiori e una destinata ai soggetti più grandi (dTpa-IPV) a dosaggio ridotto. Lo scopo è valutare le raccomandazioni internazionali/nazionali e le evidenze scientifiche a supporto del richiamo prescolare.

Materiali. Una ricerca di letteratura è stata condotta utilizzando i termini: DTaP-IPV *vaccine, preschool, safety* e *immunogenicity*. Sono stati raccolti i dati italiani di Copertura Vaccinale (CV) in età prescolare e adolescenziale e le raccomandazioni internazionali/nazionali sul richiamo prescolare.

Risultati. Nei bambini vaccinati con schedula “3+1” con vaccino a formulazione piena DTPa, l’OMS indica la possibilità di somministrare dosaggi ridotti come richiamo a partire dai 4-7 anni di età. I Paesi europei adottano schedule diverse. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 raccomanda una schedula a 3 dosi (2+1) per l’immunizzazione primaria con dosaggio pediatrico DTPa e un *booster* prescolare con vaccini quadrivalenti DTPa-IPV. In Italia nel 2017 le CV per il richiamo prescolare e adolescenziale, a lungo insoddisfacenti, sono salite, rispettivamente, all’89% e al 68%, per effetto della legge dell’obbligo. La valutazione dell’immunogenicità in studi condotti sui vaccini DTPa/dTpa come *booster* in età prescolare ha mostrato una non-inferiorità immunogenica in bambini riceventi il dosaggio ridotto rispetto ai riceventi la formulazione pediatrica. Tuttavia, i titoli geometrici medi anticorpali un mese dopo il *booster* risultavano essere maggiori nei bambini riceventi DTPa. Più elevati livelli anticorpali in età prescolare possono garantire una maggiore protezione fino all’età adolescenziale. Le frequenze degli eventi avversi sia locali che sistemici tendono ad essere più basse nei bambini riceventi il *booster* a dosaggio ridotto per l’adulto, ma non sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le percentuali di eventi avversi locali o generali.

Conclusioni. Nel contesto italiano, dove si è registrato un calo delle coperture vaccinali in età pediatrica e scarsi livelli di adesione alla vaccinazione in età adolescenziale, risulta una priorità garantire un’adeguata protezione nella popolazione pediatrica. Inoltre, poiché il richiamo prescolare offre l’ultima occasione di ricevere la quarta dose di vaccino a dosaggio pieno, come raccomandato dall’OMS, la somministrazione di DTPa-IPV a 5-6 anni può essere un’ottima opportunità per garantire questa protezione in conformità alle indicazioni del PNPV 2017-2019, e alle

raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e delle società scientifiche (Società Italiana Farmacologia, Società Italiana Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale e Federazione Italiana Medici Pediatri).

VARIABILITÀ QUALI-QUANTITATIVA NELLE PREPARAZIONI GALENICHE A BASE DI CANNABIS SATIVA

Bettiol Alessandra (a), Lombardi Niccolò (a), Crescioli Giada (a), Bonaiuti Roberto (a), Baronti Roberto (b), Gallo Eugenia (c), Maggini Valentina (c), Mugelli Alessandro (a), Firenzuoli Fabio (c,d), Vannacci Alfredo (a,e)

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

(b) *Tossicologia Clinica e Antidoping, Azienda Sanitaria, Firenze*

(c) *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Firenze*

(d) *Centro di Riferimento Regionale per la Fitoterapia, AO Universitaria Careggi, Firenze*

(e) *CiaoLapo Onlus, Tutela della Gravidanza e della Salute Perinatale, Prato*

Introduzione. In Italia, le preparazioni magistrali di Cannabis Terapeutica (CT) sono preparate dai laboratori galenici delle farmacie a partire da materie prime standardizzate importate dall'Olanda (Bedrocan®, Bediol®, Bedrobinol® o Bediol®) o a partire dall'FM2, prodotto dallo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze. Ad oggi, non esiste un unico protocollo standardizzato per la preparazione magistrale di CT. Si propone di valutare la variabilità nelle concentrazioni dei principi attivi in diverse preparazioni galeniche di CT.

Metodi. Analizzati 219 campioni di Bedrocan, Bediol, Bedrolite e FM2 in olio alle concentrazioni di 70mg/ml e 100mg/ml, provenienti da 3 laboratori galenici dell'Area Metropolitana Fiorentina. I campioni sono stati analizzati tramite cromatografia (HPLC-DAD) presso il Dipartimento di Tossicologia Clinica e Antidoping dell'ASF di Firenze. Le concentrazioni dei principi attivi (cannabidiolo - CBD, cannabinolo - CBN, tetraidrocannabinolo - THC, e acido tetraidrocannabinolico - THCA) nelle diverse preparazioni sono state espresse come mediana e *range* in mg/ml, e sono state comparate tra le diverse farmacie impiegando il test di Kruskal Wallis.

Risultati. Nei 23 campioni di Bediol 70mg/ml provenienti da 2 farmacie, è emersa una variabilità significativa nelle concentrazioni di CBD (5,4 (4,8-6,6) vs 6,1 (4,9-7,2), $p=0,033$) e THC (3,6 (3,1-3,9) vs 4,0 (2,6-5,1), $p=0,020$); per entrambe le farmacie, la concentrazione mediana di CBN e THCA era sotto il limite di quantificazione (<LOQ). Anche nei 21 preparati di Bediol 100mg/ml, è emersa una variabilità significativa nelle concentrazioni di THC tra le 3 farmacie (5,7 (-) vs 4,2 (1,5-4,8) vs 5,2 (4,2-6,9), $p=0,030$). Nelle preparazioni di Bedrocan e Bedrolite, non è emersa variabilità significativa per nessuno dei principi attivi. Di particolare rilievo, le concentrazioni di CBD, CBN e THC erano <LOQ in tutti i campioni di Bedrocan, mentre CBN e THCA erano <LOQ in tutti i campioni di Bedrolite. Nelle 55 preparazioni di FM2 70mg/ml o 100mg/ml, è emersa una variabilità significativa nelle concentrazioni di CBD (6,2 (2,7-7,2) vs 7,0 (3,3-8,2), $p=0,001$; 8,9 (3,8-9,8) vs 10,1 (9,8-10,4), $p=0,028$).

Conclusioni. La variabilità quali-quantitativa nelle preparazioni magistrali di CT può comprometterne in maniera significativa l'efficacia e la sicurezza. Risulta necessaria la creazione di un protocollo univoco standardizzato per i preparatori, che assicuri la disponibilità di un prodotto omogeneo e la continuità terapeutica ai pazienti.

PROFILO DI SICUREZZA DEI VACCINI ANTI HPV: ANALISI POST-MARKETING DEL DATABASE VAERS

Bonaldo Giulia, Vaccheri Alberto, Motola Domenico
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna

Introduzione. Il Papilloma Virus, anche noto come HPV (Human Papilloma Virus), si trasmette prevalentemente per via sessuale ed è responsabile dello sviluppo di numerose infezioni nonché dell'insorgenza di diverse tipologie di carcinomi, primo fra tutti quello alla cervice uterina. Dall'inizio degli anni '80 ad oggi, grazie prima alle campagne di *screening* preventivo (pap-test) ed in seguito alla introduzione in commercio di vaccini anti HPV, il numero di nuovi casi di tumore del collo dell'utero si è ridotto notevolmente. I vaccini attualmente disponibili sono tre: Gardasil® (ceppi 6/11/16/18), Cervarix® (16/18) e Gardasil 9® (6/11/16/18/31/33/45/52/58) e sebbene la loro efficacia sia stata sottolineata da diversi studi, negli ultimi anni molteplici sono state le perplessità nei confronti del loro rapporto beneficio-rischio a causa degli eventi avversi successivi all'immunizzazione (AEFI, *Adverse Events Following Immunization*). Lo scopo di questo studio è quello di fornire un contributo alla discussione sul profilo di sicurezza dei vaccini HPV sulla base dei dati provenienti dalla segnalazione spontanea di reazioni avverse contenute nel database VAERS - *Vaccine Adverse Events Reporting System*.

Metodi. Si è proceduto alla raccolta di tutti i *reports* di sospetti AEFI conseguenti a vaccinazioni con vaccini Gardasil, Cervarix, Gardasil 9 o con brand-name non specificato (HPV X), relativi agli ultimi 10 anni (gennaio 2007 - dicembre 2017). Oltre ad una valutazione qualitativa, è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità usando il *Reporting Odds Ratio* (ROR) con intervallo di confidenza al 95% e *p value* $\leq 0,05$.

Risultati. Nel periodo in esame sono stati individuati 55.356 *reports* di AEFI conseguenti alla somministrazione di vaccini HPV, corrispondenti a 224.863 coppie vaccino-reazione. Il più alto numero di report era relativo al Gardasil ($n = 42.244$). I due eventi riportati più frequentemente e risultati essere statisticamente significativi (ROR >1) per ciascun vaccino sono stati: vertigini ($n = 5.053$) ROR = 1,28 (CI95% 1,24-1,31) e sincope (4.808) ROR = 1,21 (1,17-1,25) per Gardasil, dolore al sito di iniezione (305) ROR = 1,40 (1,25-1,57) ed eritema al sito di iniezione (297) ROR = 1,88 (1,67-2,10) per Gardasil 9 ed infine per Cervarix, cefalea (672) ROR = 1,14 (1,06-1,23) e perdita di coscienza (528) ROR = 1,71 (1,57-1,87).

Conclusioni. L'analisi degli AEFI ha mostrato che gli eventi riportati più frequentemente sono noti e non gravi. In aggiunta, sono emersi nuovi segnali che meriterebbero ulteriori approfondimenti come iperacusia, alopecia e parosmia.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA POST INFARTO MIocardico ACUTO: UN CASO STUDIO NELLA PROVINCIA DI BOLZANO

Bonetti Mirko, Fanolla Antonio, Melani Carla, Zuech Paola
Osservatorio per la Salute, Assessorato Salute, Provincia Autonoma, Bolzano

Introduzione. Numerosi studi hanno dimostrato come l'aderenza alle linee guida, basate sulla somministrazione dei betabloccanti sia alla dimissione che nel periodo successivo ad un episodio di Infarto Miocardico Acuto (IMA), si traduca in una migliore prognosi sia a breve che a lungo termine. Il presente lavoro ha come obiettivo verificare quale sia la percentuale di pazienti residenti in provincia con un primo episodio di IMA (data di dimissione dal 01.07.2015 al 30.06.2017), a cui siano stati prescritti betabloccanti entro 30 giorni dalla dimissione e quanti di questi abbiamo continuato ad aderire alla terapia nel periodo successivo tra 30 e 180 giorni.

Metodi. L'aderenza alla terapia é stata calcolata attraverso la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier (KM). I pazienti sono stati suddivisi sulla base del comprensorio di residenza, della fascia di età e della tipologia di IMA (STEMI o non STEMI); le curve associate a questi gruppi sono state confrontate attraverso il *log rank test* ($p < 0,05$).

Risultati. I dati hanno evidenziato come al 78% dei pazienti considerati, siano stati prescritti betabloccanti entro 30 giorni dalla dimissione; tale valore si riduce al 67% se si osserva la loro successiva aderenza alla terapia tra i 30 e 180 giorni. Il confronto tra le curve di sopravvivenza ha mostrato differenze significative rispetto al fattore età ($p=0,0084$), ma non sulla base del comprensorio di residenza o la tipologia di IMA.

Conclusioni. In conclusione, i dati evidenziano un livello positivo di aderenza alla terapia dei betabloccanti dopo un episodio di IMA, sia nel breve che nel lungo termine, a conferma di un comportamento prescrittivo in accordo con le linee guida scientifiche mondiali sia a livello di medico specialistica che successivamente di medico di base.

COXIB E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: VIENE POSTA LA GIUSTA ATTENZIONE?

Caccavo Iolanda, Mingolla Grazia, Sgarangella Angelica, Santoro Michela, Digiorgio Paola
Area Gestione Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Locale Brindisi, Brindisi

Introduzione. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a febbraio 2005 ha emanato una nota informativa importante in merito alle specialità contenenti i principi attivi: etorixoxib e celecoxib. Nella nota viene espressa controindicazione all'uso di Coxib in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare e insufficienza cardiaca congestizia. I pazienti con queste condizioni devono essere trasferiti a trattamenti alternativi. Per i pazienti invece con importanti fattori di rischio per eventi cardiovascolari come ipertensione, iperlipidemia e diabete mellito, deve essere effettuata la valutazione dei rischi prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2. L'AIFA sottolinea inoltre che per limitare il rischio occorre utilizzare questi farmaci per il più breve tempo possibile.

Metodi. Attraverso l'estrapolazione delle prescrizioni emesse dai MMG operanti in questa ASL (popolazione: 400.721) sono stati selezionati i pazienti in trattamento con farmaci Coxib nel 2017. I dati ottenuti sono stati poi incrociati con le esenzioni di interesse, al fine di identificare i pazienti con importanti fattori di rischio o con controindicazioni all'utilizzo dei suddetti farmaci. Per i pazienti in trattamento con Coxib, nonostante la controindicazione, è stata effettuata anche una verifica del numero di confezioni prescritte al fine di valutare la durata del trattamento.

Risultati. Dall'analisi è emerso che nell'anno 2017, sono stati trattati con Coxib 13.961 pazienti, tra questi il 26,3% presenta almeno una condizione di rischio e il 2,4% è affetta da una delle patologie controindicate nella nota AIFA. In particolare 197 dei pazienti con patologia controindicata presentano contemporaneamente anche un fattore di rischio. È emerso inoltre, da una analisi specifica, che al 17,1% dei pazienti con controindicazione, sono state prescritte più di 3 confezioni nel periodo analizzato.

Conclusioni. Considerata la nota informativa AIFA emessa nel 2005, lo studio evidenzia ad oggi, un valore non trascurabile di pazienti ai quali vengono prescritti Coxib nonostante presentino controindicazione all'assunzione di questa classe di farmaci (2,4%). Si nota anche un utilizzo cronico e continuativo di questi farmaci: lo 0,9% ha ricevuto infatti prescrizioni per più di 10 confezioni nel 2017. La decisione di prescrivere un Coxib deve essere basata su una valutazione per ogni singolo paziente del rischio cardiovascolare. Rischio che può aumentare in relazione al dosaggio e al tempo di esposizione, per cui deve essere rivalutato periodicamente.

ANALISI DELLA DISTRIBUZIONE DIRETTA AI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE NELLA ASL ROMA 3

Cargnino Paola, Di Turi Roberta

Unità Operativa Complessa Farmacia Territoriale ASL Roma 3, Roma

Introduzione. Nella ASL Roma 3 è presente dal 2002 la CoVaTeSp - Commissione Valutazione Terapie Speciali (prima CAFI) per rispondere ai bisogni terapeutici degli utenti per i quali le normative nazionali e regionali non prevedevano alcuna forma di erogazione gratuita. Il Decreto del presidente del consiglio sui nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), è stato pubblicato nella GU n. 65 del 18 marzo 2017. Il provvedimento prevede un ampliamento dell'elenco delle malattie rare, realizzato mediante l'inserimento di più di 110 nuove entità tra singole malattie rare e gruppi di malattie. Le Malattie Rare (MR) sono patologie gravi, invalidanti, che colpiscono un numero ridotto di persone, con una prevalenza inferiore al limite stabilito a livello europeo di 5 casi su 10.000 abitanti. A causa della rarità, sono spesso difficili da diagnosticare e prive di terapie specifiche. Si è voluta analizzare la dispensazione per patologie rare in DD nella ASL Roma 3.

Metodi. Sono stati estrapolati tramite il sistema informatico Areas i trattati per patologie rare nella ASL Roma 3 nei quattro distretti (Municipio X-XI-XII e comune di Fiumicino) nell'anno 2017 e nel primo semestre del 2018.

Risultati. I trattati risultano essere il 43,94% maschi e il 56,06% femmine. Di questi il 26% sono scomparsi al *follow up* a sei mesi. L'analisi delle fasce d'età ha evidenziato una differenza tra i due campioni, per le femmine la fascia d'età con maggiore percentuale di trattati risulta essere 45-65 (33,78%) mentre nel campione maschile la maggior percentuale di trattati si rileva nella fascia d'età 15-44 (39,66%). Nel campione maschile le patologie maggiormente trattate risultano essere RF0100 (9,92%)-SLA RCG040 (2,29%)-difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi RF0060 -epilessia mioclonica progressiva e RN0950 -sindrome di Kartagener (1,53%) mentre nel campione femminile RJ0030 -cistite interstiziale (19,85%) RF0100 (6,11%) RF0060 (3,05%) RCG040 (2,29%). I maggiori centri prescrittori risultano il Policlinico Gemelli (22,14%) il Policlinico Umberto I (18,32%) e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (16,03%).

Conclusioni. I pazienti affetti da malattie rare sono proporzionalmente distribuiti nei municipi della ASL. Le patologie maggiormente trattate risultano la SLA, la cistite interstiziale, i difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi, l'epilessia mioclonica progressiva e la sindrome di Kartagener. Molti rimangono gli aspetti ancora da chiarire per poter garantire un adeguato servizio al cittadino affetto da MR ma i percorsi per il trattamento delle patologie rare si stanno affinando sia grazie all'attività delle singole realtà sia grazie alle iniziative regionali che alla nuova normativa nazionale.

INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN PAZIENTI ADULTI DI DUE REGIONI ITALIANE: DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO EDU:RE.DRUG

Casula Manuela (a), Galimberti Federica (a), Olmastroni Elena (a), Menditto Enrica (b), Russo Veronica (b), Tragni Elena (a), Catapano Alberico Luigi (a,c)

(a) *Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano*

(b) *Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi Federico II, Napoli*

(c) *IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano*

Introduzione. L'intervento farmacologico è essenziale nella promozione della salute. Tuttavia, molti farmaci vengono spesso usati in modo inappropriato, specialmente nei pazienti anziani. La valutazione della prescrizione inappropriata è comunemente basata su criteri espliciti, che richiedono che ogni prescrizione sia confrontata con una serie di standard pubblicati. Tali indicatori sono utili per analizzare e sintetizzare le prestazioni di un sistema e per monitorare l'efficacia di eventuali interventi correttivi. L'obiettivo della presente analisi era la valutazione retrospettiva di alcuni indicatori di inappropriata prescrizione utilizzando database amministrativi regionali di prescrizione farmaceutica.

Metodi. L'analisi presenta i dati basali del progetto EDU:RE.DRUG, finanziato da AIFA, comprendenti le prescrizioni di tutti i medici di medicina generale a pazienti adulti (>40 anni) di quattro unità sanitarie locali (LHU) in Lombardia e Campania. È stato selezionato un insieme di criteri espliciti, aggiornati e adattati al contesto italiano, tra cui potenziali interazioni farmaco-farmaco (pDDI), duplicati terapeutici (TD), farmaci inappropriati negli anziani (lista ERD, basata su criteri di Beers, criteri STOPP e lista EU-(7)-PIM), farmaci con carico anticolinergico (ACB) e farmaci con carico sedativo (SL). Per ciascun indicatore, la prevalenza è stata misurata come percentuale di pazienti con almeno un criterio (pDDI, TD, ERD) o con score sufficiente (per ACB e SL) durante l'anno 2016.

Risultati. I GP selezionati dalle quattro LHU coinvolte (Lecco, Bergamo, Napoli 1 Centro e Napoli 2 Nord) erano 205, 661, 744 e 794, rispettivamente. Per le LHU in Lombardia, la prevalenza di pDDI e TD era rispettivamente del 15,3% e del 2,3% per Lecco e del 16,9% e del 2,8% per Bergamo. Per le LHU in Campania, questi valori erano circa due volte superiori. Riguardo gli anziani (≥ 65 anni), il 37,6% per Lecco e il 43,0% per Bergamo e circa il 60% per entrambe le LHU campane avevano almeno una prescrizione di farmaci nella lista ERD. Un alto score ACB è stato riscontrato nel 6,1-8,0% dei pazienti appartenenti alle quattro LHU, mentre è stato osservato uno score SL elevato in meno dell'1% dei pazienti inclusi.

Conclusioni. Questi risultati mostrano che la prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati è diffusa nei pazienti adulti in Italia, con alcune notevoli differenze geografiche. È pertanto necessario attuare strategie locali per migliorare l'uso razionale dei farmaci, compresa l'informazione/istruzione per gli operatori sanitari e per i cittadini, per determinare un miglioramento della pratica prescrittiva e una riduzione dei costi associati a prescrizioni inappropriate/non necessarie.

MONITORAGGIO DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE AD ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI NELL'AMBITO DI UN POLICLINICO UNIVERSITARIO

Centola Rossella (a), Crecchi Irene (a), De Luca Aldo (a), Di Santi Francesca (b), Gallucci Giovanna (c), Laudisio Carolina (c), Palazzi Nadia (c), Catocci Alessandra (c), Rossi Marco (d), Bianco Maria Teresa (c)

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

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

(c) *Unità Operativa Semplice Autonoma Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

(d) *Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi, Siena*

Introduzione. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sono disponibili in Italia dal 2013. Le complicanze relative a tali medicinali sono all'attenzione degli operatori sanitari dell'SSN e sotto stretto monitoraggio regionale. Questa farmaci stanno sostituendo sempre più di frequente gli antagonisti della vitamina K. Il notevole aumento della popolazione in trattamento con DOAC necessita di un attento monitoraggio e di una migliore qualità delle segnalazioni di ADR (*Adverse Drug Reaction*), mirato a completare il profilo rischio/beneficio dei DOAC e volto ad ottimizzare le misure preventive del rischio associato a questi medicinali.

Metodi. L'analisi è stata condotta su ADR a DOAC osservate presso la nostra Azienda ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 2016 ed aprile 2018. È stato esaminato il numero di ADR derivante da MEREAFAPS (Monitoraggio di Reazioni ed Eventi Avversi a farmaci in Pronto Soccorso) e il numero di ADR derivante da segnalazioni spontanee. Il dato ottenuto è stato poi stratificato negli anni. Successivamente sono stati esaminati sesso, età, tipologia e gravità delle ADR.

Risultati. Su un totale di 65 ADR, nel 2016 è stato segnalato il 51% (33 ADR) di cui 22 segnalazioni spontanee e 11 tramite MEREAFAPS; nel 2017 è stato segnalato il 31% (20 ADR) di cui 18 spontanee e 2 tramite MEREAFAPS; da gennaio ad aprile 2018 è stato segnalato il 18% (12 ADR) di cui 1 spontanea e 11 tramite MEREAFAPS. Il 65% delle ADR riguarda gli uomini a fronte del 27% delle donne. L'età media è di 77 anni, senza significative differenze tra i sessi. Il 37% delle ADR è grave e il 63% non grave. Le ADR maggiormente osservate sono di epistassi non gravi (38%), segnalate principalmente tramite MEREAFAPS, ed eventi emorragici intestinali e cerebrali (7 casi, di cui 2 decessi).

Conclusioni. La segnalazione degli effetti avversi a DOAC nel 2016 (51%) si può ricondurre al cosiddetto effetto Weber (iper-rappresentazione di effetti avversi che si verificano tipicamente quando un nuovo farmaco entra in commercio), seguito da un calo nel 2017 (31%) e da un'importante ripresa nei primi quattro mesi del 2018. Tale incremento è correlabile al monitoraggio attivo effettuato dal personale del Centro FV Aziendale, al fine di garantire la *safety* del paziente, prevenire i rischi e favorire la crescita di conoscenza relativa a classi di farmaci innovative e con basso indice terapeutico.

IL FARMACISTA NELLO SVILUPPO DI UNA PROCEDURA SULLA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI ONJ

Chiodelli Giulia, Bettoni Daria, Bernecich Marco, Guarneri Francesco, Testa Tullio Elia
Farmacia Aziendale, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. Con la raccomandazione ministeriale n. 10, l'osteonecrosi della mascella (ONJ) da bifosfonati è classificata come evento sentinella del rischio clinico, grave ed evitabile. A tal riguardo nel nostro ospedale, è stato creato un team multidisciplinare tra i reparti di odontostomatologia e chirurgia maxillo facciale, e avviato un protocollo di screening di tutti i pazienti a rischio clinico. La farmacia, tramite l'attività di farmacovigilanza, ha evidenziato una forte sotto-segnalazione di ONJ farmaco correlate, procedendo all'inserimento in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) di oltre 55 nuove ADR (*Adverse Drug Reaction*) e constatando che le strategie di prevenzione finora messe in atto non sono risultate sufficienti. Da qui l'esigenza di sviluppare una nuova procedura condivisa.

Metodi. Lo sviluppo della procedura ha visto il coinvolgimento delle Unità Operative (UO) di odontostomatologia, chirurgia maxillo facciale e della farmacia. È stato quindi differenziato l'iter che il paziente in terapia con bifosfonati dovrebbe seguire, in funzione della gravità della patologia, eventuali co-morbilità, fattori di rischio (procedure chirurgiche invasive del cavo orale, infezioni croniche recidivanti e traumatismi), co-somministrazione di farmaci favorenti l'ONJ e terapia (paziente candidato o in corso di terapia endovenosa o orale).

Risultati. La nuova procedura è stata condivisa dalle UO artefici con i reparti prescrittori, oncologia, ematologia, radioterapia, pneumologia, nefrologia, medicina riabilitativa e radiologia e ha portato alla creazione di tre iter procedurali specifici per la tipologia di paziente. I pazienti in pre-terapia o in terapia senza ONJ con bifosfonati per via endovenosa, successivamente alla visita di valutazione verranno indirizzati presso gli Odontoiatri territoriali o presi in cura presso le UO di odontostomatologia e odontoiatria che, oltre a rilasciare il nulla osta alla terapia effettueranno anche i *follow up* necessari. Il paziente con ONJ sospetta o conclamata verrà invece seguito da un team multidisciplinare presso l'ambulatorio bifosfonati, che provvederà al trattamento opportuno. Diverso percorso è invece riservato ai pazienti in terapia con bifosfonati e antiangiogenetici per via orale che saranno indirizzati dagli specialisti di riferimento all'odontoiatria sul territorio.

Conclusioni. L'incremento della prescrizione di bifosfonati e antiangiogenetici in ambito non soltanto oncologico, ha ampliato notevolmente la platea di pazienti potenzialmente soggetti al rischio di ONJ. Da qui l'esigenza di creare una procedura di riduzione del rischio condivisa tra specialisti, in cui la figura del farmacista è risultata cruciale attraverso l'attività di farmacovigilanza attiva e di consulenza durante l'intero sviluppo della procedura stessa.

STUDIO RETROSPETTIVO DEL RISCHIO EPATOTOSSICO DEL PAZIENTE ANZIANO IN MULTITERAPIA IN RESIDENZA SANITARIA ASSISTENZIALE

Clementi Carlo (a), Gimignani Giancarlo (b)

(a) *Istituto Climatico Santo Volto, S. Marinella, Roma*

(b) *Epatologia, Azienda Ospedaliera S. Paolo, ASL RM G, Civitavecchia, Roma*

Introduzione. Il fegato, insieme ai reni, è il principale organo responsabile per l'eliminazione dei farmaci dall'organismo. In particolare svolge sia funzioni metaboliche che escretorie, attraverso l'attivazione di sistemi enzimatici che producono reazioni di biotrasformazione, di ossidazione, di riduzione, di idrolisi e di coniugazione. L'invecchiamento è un processo multifattoriale ed è pertanto plausibile che gli eventi in grado di determinare la senescenza della cellula influenzano la biodisponibilità dei farmaci somministrati.

Metodi. Sono stati studiati 617 pazienti in un arco di tempo di sette anni (1 ottobre 2005 - 31 dicembre 2012) di entrambi i sessi (202 donne, 415 uomini) età media di 74,9 anni (range 54-102 anni) affetti da poli-patologie croniche (in particolare diabete-cardiopatie-encefalopatie di varia natura e metaboliche) presenti in reparti di lungodegenza medica e RSA, sottoposti a multiterapie. La correlazione con l'eventuale tossicità da farmaci è stata studiata in rapporto alla latenza della comparsa dei segni epatici con il farmaco in uso e alla remissione dopo la sospensione. La funzionalità epatica è stata evidenziata da esame obiettivo, da analisi ematochimiche e da indagini strumentali. In questi pazienti sono stati studiati i farmaci usati nella terapia della Demenza di varia origine, del Parkinson, delle malattie cardiovascolari e inoltre terapie cicliche (antibiotici, antireumatici, ecc.). Sono stati esclusi pazienti cirrotici, neoplastici e pazienti affetti da patologie immunitarie.

Risultati. I pazienti che hanno manifestato epatopatie, riferibili all'uso (o abuso) di farmaci, sono stati 12 (1,94%), tutti affetti da patologie neurologiche con associata o meno sindrome metabolica. Nella sindrome metabolica rientra anche la steatosi epatica diagnosticata mediante ultrasuoni. Nessun paziente, nonostante la steatosi epatica presentava movimento degli enzimi epatici, nessuno era itterico e nessuno era associato ad epatite virale. La sintomatologia è iniziata con comparsa di sub-ittero e successivamente ittero franco, astenia, prurito anoressia, nausea e sindrome dispeptica è iniziata a distanza di 1-5 settimane dalla somministrazione del farmaco.

Conclusioni. Le epatopatie osservate sono state prevalentemente colestatiche/epatocellulari con aumento degli enzimi di necrosi in tutti i pazienti. Nella nostra casistica è probabile che la tossicità epatica dei farmaci documentati sia stata determinata: da una prolungata somministrazione (es. acido valproico-gabapentin-antibiotici), da interazioni tra farmaci (es. antibiotici), da un dosaggio elevato del farmaco [accumulo (carbamazepina-antibiotici-Fans)], dal metabolismo e genetica del paziente, dalle caratteristiche proprie del farmaco.

DEPRESCRIZIONE PER UN USO PIÙ APPROPRIATO E SICURO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Codeluppi Marco, Marconi Bettina, Luxardo Annachiara, Marino Nidia Patricia, Bianconi Lina, Busani Corrado

Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. I farmaci inibitori della pompa protonica hanno rivoluzionato l'approccio alla terapia dei disordini acido-correlati. Efficacia e buona tollerabilità, hanno incrementato un utilizzo in terapia più protratto e l'impiego *off-label* per indicazioni, posologia e/o durata terapeutica. La concedibilità a carico Servizio Sanitario Nazionale è regolamentata dalle Note ministeriali AIFA 1/48 che talvolta non comprendono alcune indicazioni registrate in RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e la durata della terapia, legata al quadro clinico, va dal periodo "2-8 settimane" al trattamento "in cronico". Sebbene esistano indicazioni per un'assunzione *long-term*, recenti studi osservazionali hanno associato il loro utilizzo cronico a potenziali rischi, soprattutto negli anziani, riconducibili ad infezioni respiratorie, gastrointestinali, alterazioni elettrolitiche, fratture. È quindi auspicabile (ri)-considerare periodicamente l'iter diagnostico-terapeutico del paziente in terapia cronica con inibitori della pompa protonica (PPI) (nonché il rispetto di Note AIFA e RCP).

Metodi. Ad inizio 2014 il Servizio farmaceutico ha fornito ai Medici di Medicina Generale (MMG) del Distretto di Montecchio la coorte nominale dei *chronical users* di PPI dell'anno precedente (consumo per paziente di n. confezioni/anno >20). Gli stessi hanno valutato per ogni paziente indicazioni d'uso e situazioni di inappropriately meritevoli di revisione del regime terapeutico. Prevalente è risultata la rilevazione di inappropriately sulla durata della terapia nella Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE), risolta con una corretta strategia comunicativa finalizzata a deprescrizione accettata dal paziente. A fine anno il consumo distrettuale di PPI risultava calato del 14,9% con un Nucleo Cure Primarie (NCP) che realizzava un -19,2%. Nel 2016, il monitoraggio d'uso dei PPI è stato reso disponibile per tutti i MMG su portale web, favorendo condivisione nelle Cure Primarie (CP) di un obiettivo d'appropriatezza e confronto tra pari, entrambi elementi promotori dell'imminente nascita di una Formazione Sul Campo (FSC) insieme a farmacisti ospedalieri (coinvolgente, nel 2018, tutti i 23 NCP aziendali) e la presentazione di un documento aziendale sulla gestione della MRGE ad opera di un gruppo multidisciplinare (in cui venivano proposti criteri ulteriori di rispetto Note AIFA e l'applicazione di suggerimenti di "sospensione-terapia").

Risultati. Il risultato '15 del distretto "capofila" di progetto si è mantenuto negli anni successivi: "variazione % consumo PPI" (calcolata sulle DDD/1000 asp *die*) '16 vs '15: -11,3%; '17 vs '16: -5,3%). Uno tra i distretti coinvolti successivamente, ha registrato una singolare decrescita '17 vs '16 del 20,0%.

Conclusioni. La FSC nei NCP ha prodotto ulteriore appropriatezza prescrittiva, sicurezza di cure (oltreché potenziale riallocabilità di risorse economiche). Occorre tuttavia continuare l'educazione sanitaria al cittadino: recentemente infatti, si sono ampiamente diffuse sul territorio specialità OTC a base di PPI massicciamente pubblicizzate.

ANALISI DELLA QUALITÀ DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN REGIONE LOMBARDIA NEL 2018

Congi Francesco (a), Bilancio Maria Concetta (a), Palmieri Luca (a), Cocci Alfredo (a), Leoni Olivia (a,b)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, Milano

(b) Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese

Introduzione. Tra i compiti assegnati dall'AIFA ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) è compreso il controllo qualitativo delle schede inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), con particolare riferimento alla completezza e all'accuratezza dei dati, come ribadito dalla Procedura operativa del 16 luglio 2018. Scopo della presente analisi è stato di verificare l'efficienza del sistema di gestione delle segnalazioni da parte del CRFV della Lombardia nei primi 8 mesi del 2018, in termini di numero di schede incomplete/incorrette, tipi di dati mancanti/non corretti ed andamento temporale di entrambi gli indicatori.

Metodi. Sono state verificate mensilmente le schede gravi inserite dalla Lombardia nella RNF dal 01/01/2018 al 31/08/2018, in termini di completezza e accuratezza: codifica delle reazioni avverse (ADR), verifica del rispetto dei criteri di gravità, esito della ADR e *follow up*, dati relativi al farmaco sospetto (indicazione della posologia, durata del trattamento, dechallenge e *re-challenge*, indicazione terapeutica, data inizio e fine terapia). Gli indicatori monitorati sono stati: numero di schede per cui è stato richiesto un aggiornamento per completezza e accuratezza in RNF, tipo di aggiornamento e loro andamento nel tempo. Le analisi sono state effettuate utilizzando l'applicativo VigiSegn.

Risultati. Nel periodo gennaio-agosto 2018, le strutture lombarde hanno inserito nella RNF 8.292 segnalazioni (+27,4% rispetto al 2017), di cui 3.939 relative ad ADR gravi (47,5% sul totale, +54,7 % rispetto al 2017). Le schede che hanno richiesto modifiche e integrazioni da parte del CRFV risultano in diminuzione nei mesi, passando dal 90,2% delle schede gravi (358 di 397) in gennaio al 46,9% (198 di 422) in agosto. La quota di dati incompleti sui farmaci sospetti si è ridotta nello stesso periodo: posologia (dal 22% al 18%); indicazione terapeutica (dal 20% al 13%); durata del trattamento (dal 42% al 35%); dechallenge (dal 46% al 33%); rechallenge (dal 65% al 49%); inizio terapia (dal 32% al 30%); fine terapia (dal 46% al 42%).

Conclusioni. La verifica di qualità effettuata dal CRFV si dimostra un'attività utile ed efficiente, in quanto consente una riduzione della quota di segnalazioni non corrette o incomplete. Grazie alla collaborazione tra il CRFV e i Responsabili Locali di Farmacovigilanza la qualità ha registrato un netto miglioramento che contribuisce a migliorare il profilo di sicurezza dei farmaci e a rendere più facilmente individuabili eventuali segnali di allarme.

ANALISI MODEL-BASED SU POSSIBILI COSTI E RISPARMI PER EVENTI AVVERSI A FARMACI IN TOSCANA

Convertino Irma (a), Salvadori Stefano (b), Pecori Alessandro (b), Galiulo Maria Teresa (a), Ferraro Sara (a), Leonardi Luca (a), Parrilli Maria (c), Corona Tiberio (d), Turchetti Giuseppe (e), Blandizzi Corrado (a,f), Tuccori Marco (a,f)

(a) *Sezione di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(b) *Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(c) *Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza, Regione Toscana, Firenze*

(d) *Sezione Politiche del Farmaco e Appropriatelyzza, Regione Toscana, Firenze*

(e) *Istituto di Management, Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento Sant'Anna, Pisa*

(f) *Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Introduzione. La gestione degli eventi avversi a farmaci (ADE) ha conseguenze sia sociali che economiche. Tuttavia, la rilevazione dei costi è molto eterogenea, non solo per il contesto (ospedaliero o territoriale), ma anche per le differenze tra i sistemi sanitari. Questo studio ha l'obiettivo di simulare il costo annuale per ADE in Toscana e il potenziale risparmio ottenibile attraverso la prevenzione degli ADE evitabili.

Metodi. È stata condotta una revisione sistematica secondo le linee guida PRISMA e MOOSE su studi osservazionali pubblicati dal 2006 al 2016 nei database Medline ed EMBASE. Sono stati inclusi studi in lingua inglese, condotti in Paesi sviluppati e focalizzati sui costi diretti degli ADE in ambito ospedaliero. Gli studi inclusi sono stati valutati per la qualità metodologica. I costi sono stati aggiornati e convertiti in Euro al 30 dicembre 2016. È stata stimata la probabilità media di prevenibilità degli ADE tra gli studi inclusi. È stato stimato il costo medio per ADE attraverso il metodo Monte Carlo. Sono state estratte dalla Rete Nazionale Italiana di Farmacovigilanza AIFA le ADE segnalate in Toscana nel 2016 da medici ospedalieri e specialisti. Infine, sono stati simulati i possibili costi per ADE ed il potenziale risparmio ottenibile in Toscana, assumendo lo stesso costo medio e la stessa probabilità di prevenibilità della revisione sistematica. Sono state inoltre eseguite quattro analisi di sensibilità: 1) simulazione dello scenario migliore e peggiore, 2) applicazione dell'indice di parità di potere d'acquisto, 3) applicazione dell'indice Big Mac, quale proxy della parità di potere d'acquisto, 4) stima della probabilità media di prevenibilità secondo i criteri di Schumock and Thornton.

Risultati. Su 11.936 articoli selezionati, sono stati inclusi 12 studi osservazionali. Il costo medio [\pm deviazione standard (DS)] per ADE è stato di €2.471,46 (\pm €1.214,13). La probabilità media (\pm DS) di prevenibilità è stata del 45% (\pm 21). In Toscana è stato simulato un costo di €3.406.280,63 per milione di abitanti [95% intervallo di confidenza (CI) 1.732.910,44-5.079.664,61] per ADE e un potenziale risparmio di €1.532.760,25

per milione di abitanti (IC 95% 779.776,1-2.285.750,60). Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza dei risultati.

Conclusioni. La presente simulazione suggerisce che gli ADE possono avere un impatto economico rilevante sul sistema sanitario Toscano e la loro prevenzione può apportare un risparmio economico. Tuttavia, sono necessari studi ulteriori per consentire una valutazione dei possibili interventi di prevenzione e il loro effettivo impatto sulla spesa sanitaria. Questi risultati potrebbero essere estesi ad altri sistemi sanitari.

IMPIEGO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE NELLE PATOLOGIE REUMATICHE: ESPERIENZA DELL'AOUS

Crecchi Irene (a), Cassisa Giacomina Valentina (b), Centola Rossella (a), Corzani Alice (b), De Luca Aldo (a), Di Santi Francesca (c), Monzillo Janette (a), Catocci Alessandra (b), Laudisio Carolina (b), Gallucci Giovanna (b), Palazzi Nadia (b), Bianco Maria Teresa (b)
(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Siena
(b) Unità Operativa Semplice Autonoma Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena
(c) Scuola di Specializzazione, Università degli Studi, Pisa

Introduzione. Le malattie infiammatorie autoimmunitarie si caratterizzano sia per la disabilità che arrecano ai pazienti che per gli elevati costi di trattamento a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'avvento dei farmaci biologici, sul finire degli anni novanta, e in particolare di infliximab (1999), il primo anticorpo monoclonale, inibitore del tumor necrosis factor- α (anti TNF), ha cambiato la storia del trattamento di queste patologie. In seguito alla scadenza del brevetto, si è assistito alla comparsa sul mercato dei farmaci biosimilari, che presentano un certo grado di variabilità naturale. Questi vengono approvati con procedura autorizzativa centralizzata (EMA) una volta dimostrato che tale variabilità non influisce sulla sicurezza o sull'efficacia (esercizio di comparabilità).

Metodi. Dal Flusso Erogazione Diretta (FED) in regime ambulatoriale sono stati estratti i dati di consumo dei farmaci a base di infliximab, sia *originator* che i due biosimilari transitati in Azienda, nel periodo gennaio-settembre 2018, relativamente ai pazienti trattati nel reparto di reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Risultati. Nel periodo considerato sono stati trattati 64 pazienti. Di questi:

- 20 (31%) sono stati trattati con l'*originator*, poi *switchati* in maniera sequenziale a due diversi biosimilari (in base al farmaco aggiudicato);
- 20 (31%) sono *switchati* da un biosimilare all'altro per il motivo sopra citato;
- 5 (8%) sono *switchati* dall'*originator* ad uno dei due biosimilari;
- 9 (14%) sono stati trattati solo con uno dei due biosimilari;
- 10 (16%) solamente con l'*originator* (di cui 8 a causa di ADR al biosimilare manifestata nel corso degli anni passati e 2 che hanno interrotto il trattamento per cause non note).

Nell'anno in corso, in seguito a *switch* di pazienti dal farmaco *originator* a quello biosimilare, non si sono verificati casi di ADR tali da rendere necessario il *reswitch* all'*originator*, a dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci biosimilari. L'immissione in commercio di questi ultimi ha inoltre consentito un notevole risparmio per l'Azienda, pari a circa €63.000.

Conclusioni. La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata in commercio dei farmaci "biosimilari", medicinali simili per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici *originator* di riferimento non più soggetti a copertura brevettuale. I medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica di costo inferiore per il Servizio

Sanitario Nazionale (SSN), e producono importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e sull'accesso ad altre terapie ad alto impatto economico.

ANALISI E MONITORAGGIO DI ALCUNI INDICATORI REGIONALI DI APPROPRIATEZZA FARMACEUTICA

Crescenzi Sabrina, Borino Carmela Rosa, Iadecola Alessandra, Limodio Marta, Bianchi Clara, Cosacco Augusto, Di Palma Donatella, Venditti Patrizia Filomena, Folcarelli Rocco Massimiliano, Ferrante Fulvio

Unità Operativa Complessa Farmacia, ASL, Frosinone

Introduzione. Al fine di razionalizzare la spesa farmaceutica convenzionata, la Regione Lazio con DCA n. 245/2017 ha stabilito la spesa *pro capite* annua in €150 ed individuato otto indicatori specifici per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a maggior impatto, tra cui Inibitori di Pompa Protonica (IPP), sartani, statine, colecalciferolo per via orale ed eparine, introducendo anche tre schede prescrittive regionali. Per incrementare il corretto utilizzo di tali farmaci, la nostra Unità Operativa Complessa ha effettuato un attento monitoraggio di appropriatezza prescrittiva, divulgando report analitici trimestrali e note informative ai sanitari coinvolti, anche attraverso *audit* clinici.

Metodi. Mediante il sistema informatico DWH LazioCrea è stato possibile estrapolare per l'anno 2017 i dati di spesa e consumo aziendali inerenti i primi 6 indicatori di appropriatezza prescrittiva per confrontarli con quelli regionali disponibili.

Risultati. La spesa netta *pro capite* pesata della nostra ASL è stata di €156,6 per l'anno 2017 con uno scostamento dal Target del +4,4%. Il Target 1 prevede per gli IPP la prescrizione di 27 Unità Posologiche (UP) per assistibile pesato nell'anno; nonostante il nostro dato (30,5) sia risultato non in linea con il Target fissato, è stato inferiore al dato medio regionale (31,8). Forti scostamenti (-30,9%) risultano verso il Target 2, raggiunto se sul totale dei pazienti trattati con sartani non associati almeno il 60% viene trattato con candesartan o telmisartan. Consistente (+98,3%) anche la distanza dal Target 3, raggiunto se viene ridotto l'utilizzo dell'associazione fissa olmesartan/amlodipina del 90% a favore dell'estemporanea. Per quanto concerne le statine non associate, risulta una differenza del 43,2% dal Target 4, che prevede il passaggio di almeno il 50% delle unità posologiche di rosuvastatina a favore della dose di atorvastatina corrispondente. Il Target 5 pone limitazioni sulla prescrizione dell'associazione preconstituita simvastatina/ezetimibe, fissandola a 130 UP/100 Assistibili pesati: il nostro risultato (174) è stato inferiore a quello medio regionale (194). Infine, si ritiene raggiunto il Target 6 se almeno il 70% delle DDD totali di colecalciferolo per via orale viene spostato a favore della formulazione con costo/DDD più basso: il risultato aziendale è stato del 18% con un'alta variabilità distrettuale, contro una media regionale del 21,1%.

Conclusioni. Nessuna ASL ha raggiunto i Target regionali esaminati. Tuttavia, la nostra azienda sanitaria è riuscita a contenere quattro degli indicatori proposti al di sotto del dato medio regionale, conseguendo anche il miglior dato regionale per il Target 3.

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE IN PEDIATRIA DAL SISTEMA DI FITOVIGILANZA

Crescioli Giada (a), Lombardi Niccolò (a), Bettiol Alessandra (a), Maggini Valentina (b), Gallo Eugenia (b), Da Cas Roberto (c), Menniti Ippolito Francesca (c), Mugelli Alessandro (a), Firenzuoli Fabio (b,d), Vannacci Alfredo (a,e)

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

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

(c) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Centro di Riferimento Regionale per la Fitoterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

(e) *CiaoLapo Onlus, Tutela della Gravidanza e della Salute Perinatale, Prato*

Introduzione. La credenza che i prodotti della medicina integrativa siano sostanzialmente innocui è diffusa sia nella popolazione generale che fra gli operatori sanitari. Tuttavia questi prodotti sono in grado di provocare Eventi Avversi (EA) e/o di interagire con eventuali terapie mediche o condizioni patologiche del paziente. Pertanto, il loro utilizzo dovrebbe essere ancora più monitorato nelle popolazioni speciali, come quella dei pazienti pediatrici. Questo lavoro ha quindi lo scopo di identificare, caratterizzare e valutare la frequenza e la gravità degli EA che si sono manifestati nella popolazione pediatrica italiana, a seguito della somministrazione di prodotti della medicina integrativa.

Metodi. Abbiamo raccolto in un database *ad hoc* i dati contenuti nelle 206 schede di segnalazione di sospetto EA a prodotti della medicina integrativa, nel periodo febbraio 2001-gennaio 2018 all'interno del Database dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la popolazione pediatrica. I dati relativi agli EA sono stati espressi attraverso *Preferred Terms* (PT) e per *System Organ Class* (SOC). Per tutte le segnalazioni sono state registrati: gravità dell'evento, esito, presenza di farmaci ed eventuali condizioni cliniche concomitanti. I prodotti utilizzati sono stati classificati secondo la Farmacopea Ufficiale Italiana.

Risultati. Nelle 206 schede raccolte, i neonati (<1 mese di vita), gli infanti (1 mese - 2 anni) e gli adolescenti (12-16 anni) sono le fasce di età maggiormente rappresentate per le segnalazioni definite come gravi. La maggior parte delle schede coinvolge soggetti di sesso maschile, significativamente più rappresentati anche tra le reazioni gravi. Le segnalazioni che coinvolgono tre o più EA e/o che riportano almeno un farmaco concomitante con la terapia a base di prodotti della medicina integrativa sono più spesso definite come gravi. La SOC maggiormente riportata è "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", mentre la coppia prodotto-EA più segnalata è quella relativa agli integratori alimentari. La distribuzione delle diverse classi di prodotti della medicina integrativa risulta significativamente diversa tra le segnalazioni gravi e non gravi. In particolare, si riscontra una maggior frequenza di segnalazioni gravi nella classe dei prodotti omeopatici.

Conclusioni. L'analisi delle schede di segnalazione di sospetti EA a prodotti della medicina integrativa è uno strumento importante per il monitoraggio continuo della sicurezza di questi prodotti nella popolazione generale e in particolar modo in quella pediatrica. È fondamentale e auspicabile che in futuro, grazie a specifiche attività di formazione sul territorio, venga dato un nuovo impulso alla sorveglianza e alla segnalazione di EA legati all'utilizzo di questo tipo di prodotti.

MONITORAGGIO DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELLE PRESCRIZIONI DI LINEZOLID IN DIMISSIONE

Crispo Alessandra, Papa Nunzia, Spatarella Micaela

Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Farmacovigilanza, Farmacia Presidio Ospedaliero Cotugno, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

Introduzione. Linezolid è un antibiotico attivo su batteri Gram+ aerobi e anaerobi, disponibile in formulazione endovena (fascia H - exOSP1) e in formulazione orale (fascia A-PHT soggetto a RNRL). I pazienti in dimissione in trattamento con la formulazione endovena, per continuità ospedale-territorio, possono continuare la terapia antibiotica al proprio domicilio attraverso la prescrizione della formulazione orale. La terapia in dimissione spesso prevede la prescrizione di più specialità medicinali che aumenta il rischio di eventi avversi da farmaci e la prevalenza di interazioni farmaco-farmaco compromettendo sicurezza e efficacia del trattamento. Il farmacista ospedaliero, in un progetto condiviso con la Direzione Sanitaria, ha affiancato i clinici in una Unità Operativa di neuroinfettivologia, monitorando le terapie a base di linezolid prescritte in dimissione, allo scopo di rilevare possibili interazioni farmaco-farmaco e di adottare misure preventive per ridurre il rischio degli eventi avversi.

Metodi. Tra settembre e dicembre 2017, il farmacista, per ciascun paziente in degenza, ha monitorato le schede di dimissione che includevano linezolid e ha rilevato le interazioni farmaco-farmaco utilizzando il programma Micromedex. Le interazioni sono state classificate in base alla gravità come severe, moderate e minori. Le interazioni severe sono state analizzate e condivise con i clinici.

Risultati. Delle 82 schede di dimissione analizzate 5 includevano linezolid, prescritto in 4 casi per polmonite acquisita in comunità e in 1 per infezioni complicate di cute e tessuti molli. Sono state rilevate 4 interazioni farmaco-farmaco di cui 2 di grado moderato e 2 severe. Quelle severe interessavano linezolid-fentanil e linezolid-tramadolo e conducevano entrambe a un incremento del rischio di sindrome serotoninergica. Nel primo caso il meccanismo di interazione non è noto, nel secondo linezolid e tramadolo, inibendo rispettivamente MAO e *reuptake* di serotonina, provocavano un incremento dei livelli di serotonina. Il clinico in assenza di valide alternative terapeutiche confermava la terapia e programmava monitoraggi periodici del paziente. Il farmacista, al momento della distribuzione della terapia domiciliare in dimissione, informava il paziente del possibile rischio di sindrome serotoninergica, istruendolo al riconoscimento precoce dei sintomi e a una alimentazione che escludesse cibi ricchi di tiramina.

Conclusioni. La cooperazione clinici-farmacisti ha consentito di valutare in modo multidisciplinare le prescrizioni di linezolid in dimissione prevenendo possibili eventi avversi da interazioni farmaco-farmaco rilevate. In un'ottica di gestione del rischio clinico, tale approccio esteso a tutte le terapie in dimissione è utile per promuovere percorsi di qualità e di sicurezza nell'ambito della continuità ospedale-territorio.

MONITORAGGIO DEL PROFILO DI SICUREZZA DI DAPTOMICINA: ESPERIENZA IN UNA UNITÀ OPERATIVA DI NEUROINFETTIVOLOGIA

Crispo Alessandra, Papa Nunzia, Spatarella Micaela

Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Farmacovigilanza, Farmacia Presidio Ospedaliero Cotugno, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

Introduzione. Daptomicina è un antibiotico impiegato in diverse condizioni patologiche. Il suo utilizzo può essere associato a reazioni avverse (ADR - *Adverse Drug Reaction*) tra cui polmonite eosinofila e eosinofilia. Nell'ambito di un progetto che ha sperimentato la figura del farmacista ospedaliero in una Unità Operativa di neuroinfettivologia sono stati monitorati i pazienti in trattamento con daptomicina al fine di rilevare e gestire possibili interazioni farmaco-farmaco e di sensibilizzare i clinici alla segnalazione di sospette ADR.

Metodi. Da novembre 2016 a febbraio 2017, il farmacista ha affiancato i clinici durante il giro visita. Le interazioni farmaco-farmaco, rilevate attraverso Micromedex, sono state gestite al fine di prevenire possibili eventi avversi. Le ADR riscontrate sono state segnalate attraverso la scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Risultati. Sono stati trattati 98 pazienti, di cui 10 in terapia con daptomicina. È stata rilevata un'interazione tra daptomicina-simvastatina in 2 trattamenti e un'interazione in vitro tra daptomicina-tromboplastina, reagente di laboratorio impiegato nei test di coagulazione. Nel primo caso la simvastatina è stata sospesa durante il trattamento antibiotico per prevenire il rischio di rhabdomiolisi; nel secondo per evitare falsi prolungamenti del piano terapeutico e aumenti dell'INR (*International Normalized Ratio*) i prelievi di sangue sono stati effettuati in prossimità della concentrazione plasmatica a valle di daptomicina. Sono state segnalate 2 ADR di eosinofilia in pazienti maschi affetti da endocardite infettiva del cuore destro. L'eosinofilia nel primo caso (13,9% di eosinofili) si è verificata durante il trattamento (20 giorni dall'inizio terapia) e si è risolta 7 giorni dopo la sospensione di daptomicina, nel secondo (11,2% di eosinofili) è sopraggiunta a fine trattamento. I farmaci co-somministrati riguardavano furosemide, amiodarone, omeprazolo, ampicillina, ceftriaxone, acido acetilsalicilico, enoxaparina nel primo caso; ceftriaxone, albumina, furosemide, tamsulosina, warfarin, bisoprololo nel secondo. In entrambi i casi sono stati somministrati corticosteroidi ev con completa risoluzione dell'ADR.

Conclusioni. Come indicato nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto, durante gli studi clinici e la sorveglianza *post-marketing*, l'eosinofilia da daptomicina è stata segnalata con una frequenza non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). La trasmissione delle sospette ADR alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha contribuito a definire il profilo di sicurezza e il rapporto rischio/beneficio del medicinale in *real life*. La cooperazione clinici-farmacisti ha ottimizzato il percorso di cura in termini di efficacia e sicurezza, prevenendo possibili eventi avversi da interazioni farmacologiche e individuando precocemente sospette ADR. Dati i risultati raggiunti è in itinere, presso la medesima Unità Operativa, la strutturazione di un progetto analogo di durata maggiore coinvolgendo un numero più ampio di pazienti.

OBIETTIVO DI CONTENIMENTO DELLA SPESA FARMACEUTICA TERRITORIALE: ANALISI DEI RISULTATI DELLA ASSL SASSARI

Dachena Ornella (a), Fois Maria Paola (a), Daga Stefania (b), Ferrandu Francesco (b), Porcu Elena Piera (b)

(a) Azienda Tutela Salute Sardegna, Servizio Farmaceutico Territoriale, Sassari

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

Introduzione. Considerati i livelli critici della spesa farmaceutica nella Regione Sardegna, con la Direttiva 54/11 del 10/11/2015 sono stati assegnati ai Direttori Generali delle ASSL specifici obiettivi, nell'ambito dell'assistenza farmaceutica territoriale, sulle classi di farmaci con documentati livelli di inappropriatazza: inibitori della pompa acida (A02BC), vitamina D (A11CC), sartani (C09C e C09D), statine (C10AA e C10BA), Fans (M01A), adrenergici per aerosol (R03A). Per tali categorie di farmaci sono stati definiti indicatori di consumo e di efficienza prescrittiva tramite i quali valutare le azioni poste in essere dalle ASSL per contenere i consumi migliorando l'appropriatazza. Scopo del lavoro è verificare l'impatto delle iniziative adottate nella ASSL di Sassari per la razionalizzazione della spesa farmaceutica territoriale e valutare l'aderenza agli indicatori di appropriatazza. Sono stati organizzati incontri tematici con MMG e specialisti sulle classi dei farmaci in osservazione, incontri individuali con i medici iperprescrittori, campagne informative rivolte ai cittadini, invio periodico dei report di spesa, ecc.

Metodi. Dalla banca dati aziendale sono stati rilevati la spesa *pro capite* e i consumi, espressi in DDD/1000 abitanti e confezioni/100 abitanti, dal I semestre 2016 al I semestre 2018. Tutti gli indicatori adottati sono stati confrontati con il *benchmark* regionale e registrati gli scostamenti percentuali.

Risultati. Dal monitoraggio prescrittivo degli inibitori di pompa si osserva una riduzione della spesa *pro capite* e delle DDD/1000 abitanti/*die* più marcata a livello regionale. Per quanto riguarda la vitamina D, si assiste ad un aumento dei consumi sia a livello aziendale che regionale con un incremento delle DDD del 40% e del 23%, rispettivamente. La spesa *pro capite*, ridotta mediamente a livello regionale, nella ASSL di Sassari registra un leggero incremento riconducibile all'uso di specialità a più basso dosaggio e maggior costo, in disaccordo con gli obiettivi fissati nella direttiva 54/11 del 2015. Con la perdita di brevetto di alcuni principi attivi e la lieve riduzione dei consumi nella classe dei sartani, si evidenzia nella ASSL di Sassari una riduzione della spesa *pro capite*, in linea con l'andamento regionale. Per quanto riguarda le associazioni C09DB, i consumi risultano aumentati dal 2016 al 2018, sebbene in misura minore nella ASSL. L'obiettivo di contenimento del numero di confezioni di statine non è stato raggiunto. Nonostante l'aumento delle prescrizioni sia a livello aziendale che regionale, si evidenzia una riduzione della spesa per la prevalenza di prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto. Relativamente ai farmaci adrenergici per aerosol si evidenzia un incremento della spesa *pro capite* e delle DDD più marcato nella ASSL. Limitatamente al gruppo R03AL, al minor consumo aziendale corrisponde una spesa *pro capite* più alta rispetto alla media regionale

nei periodi in osservazione. Per la classe dei Fans, dal 2016 al 2018 si osserva per la ASSL una riduzione dei consumi e della spesa *pro capite* in linea con l'andamento regionale. In particolare il dato della spesa per gli M01AH risulta essere quasi dimezzato nel 2018 rispetto al 2016.

Conclusioni. Dai risultati emerge che le iniziative proposte non sono risultate sufficientemente efficaci. Infatti gli obiettivi assegnati con la direttiva 54/11/2015 per le classi di farmaci in oggetto non sono stati raggiunti né a livello regionale, né a livello aziendale. In particolare i risultati della ASSL di Sassari sono inferiori a quelli ottenuti dalla Regione Sardegna. Questo studio evidenzia la necessità di ricorrere ad altre strategie per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ottimizzare l'impiego delle risorse.

INFLUENZA DELLA DISINFORMAZIONE NELL'ATTEGGIAMENTO VERSO LA SOMMINISTRAZIONI DEI VACCINI

Damato Felice Marco, Petrone Loredana, Esposito Francesco, Pelosi Marcello, Ricci Serafino
*Unità Operativa Medicina Sociale, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche,
Medico Legale e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

Introduzione. L'avvento di Internet ha favorito un nuovo paradigma dei sistemi di informazione denominato "post-verità". All'interno di questi sistemi di informazione una notizia viene concepita dando maggior risalto al contenuto emotivo (ad esempio richiamando un sentimento di ingiustizia sociale preesistente) a scapito dell'analisi concreta ed accurata dei fatti oggettivi evidenziati dalla notizia stessa. In campo sanitario la pratica della post-verità è particolarmente diffusa soprattutto per quanto riguarda l'obbligo vaccinale. Ad esempio, una delle campagne "Anti-vaccini" più nota riguarda il nesso di causalità tra vaccino parotite-morbillo-rosolia e autismo descritto in un articolo pubblicato sulla rivista medica "The Lancet" nel 1998 che, nonostante la smentita, viene tuttora utilizzato per instaurare un clima di dubbio nei confronti dell'efficacia dei vaccini. All'interno di una galassia sterminata come quella di "Internet" il rischio di imbattersi in blog o siti tematici permei informazioni false o scorrette rimane tuttora molto molto alto.

Metodi. Lo studio è stato effettuato selezionando nei database di Scopus e Pubmed le pubblicazioni nazionali ed internazionali che rispondono alle *key-words*, *fake-news* e *vaccine*. Inoltre, sono state incluse anche delle pubblicazioni accademiche acquisite al di fuori della ricerca per *key-words* o non indicizzate nei precitati database.

Conclusioni. Gli alti tassi di copertura vaccinale nell'infanzia sono importanti per prevenire le malattie infettive che contribuiscono alla mortalità e alla morbilità. In questo contesto, le vaccinazioni rappresentano uno degli strumenti più importanti della prevenzione primaria. La mancanza di informazioni e le fake-news sono riconosciuti come i principali fattori che contribuiscono alla bassa copertura vaccinale. Considerando la diffusione del fenomeno delle *fake-news* anti-vaccini, una recente indagine promossa dall'Istituto Superiore di Sanità ha stabilito che solo lo 0,7% del campione analizzato, composto da genitori di bambini tra i 16 e i 36 mesi, ha espresso la propria contrarietà nei confronti dei vaccini mentre il 15,6% si è dichiarato come "esitante". Inoltre, dalla letteratura internazionale emerge che la contestata misura dell'obbligo vaccinale non è adottata unicamente in Italia ma, contestualmente, è parte di una strategia adottata da più paesi europei per sopperire ai bassi tassi di copertura vaccinale. Infine, emerge che organismi come "Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e odontoiatri" sta adottando delle strategie di *debunking* mirate alla gestione della diffusione delle *fake-news* in campo medico-sanitario. Tali strategie agiscono compensando la mancanza di informazioni attraverso lo sviluppo e la sponsorizzazione di siti specializzati dedicati alla spiegazione di tutte le credenze erranee diffuse dalle *fake-news*.

STUDIO RETROSPETTIVO SULLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN PAZIENTI PEDIATRICI

De Fina Mariarosanna (a), Minasi Domenico (b), Costantino Domenica (a)

(a) *Struttura Complessa Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale, Reggio Calabria*

(b) *Unità Operativa Complessa Pediatria e Neonatologia, Presidio Ospedaliero di Polistena, Azienda Sanitaria Provinciale, Reggio Calabria*

Introduzione. I dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica risultano spesso insufficienti. Obiettivo di questo studio retrospettivo, condotto all'interno del Progetto "Sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci e fitoterapici in pediatria nell'ASP di Reggio Calabria", è stato quello di valutare tipologia e incidenza di Eventi Avversi (AE)/ADR (*Adverse Drug Reaction*) causa di ricovero o verificatisi durante la degenza.

Metodi. L'analisi è stata condotta sulle cartelle cliniche dei pazienti (0-18 anni) ricoverati presso l'Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia del Presidio Ospedaliero di Polistena nel periodo 1/1/2016-31/7/2018, considerando le caratteristiche della popolazione in esame (età, sesso), diagnosi di accettazione, durata della degenza, frequenza e tipologia di AE/ADR, farmaci assunti. Le ADR, definite sulla base dei criteri WHO, sono state standardizzate attraverso terminologia MedDRA e valutate con i criteri di Hartwig e l'algoritmo di Naranjo.

Risultati. In 132 pazienti pediatrici (61,36% maschi; età media 3,79 anni) sul campione totale di 3.202 (56,3% maschi, età media 4,35 anni), sono state rilevate 157 ADR. Di queste, il 6,37% risulta correlato all'assunzione di sostanze non medicamentose e pertanto è stato escluso dall'analisi. In 127 pazienti (61,42% maschi; età media 3,82 anni; RR=1,235; CI 95%=0,87-1,75), sono state rilevate 147 ADR; di cui l'87,75% associate alle prescrizioni terapeutiche precedenti il ricovero mentre il 12,25% durante la degenza. Il 35,37% delle ADR è imputabile all'inefficacia della terapia farmacologica, il 2,4% all'ingestione accidentale di farmaco, lo 0,68% (1/147) a sovraddosaggio accidentale. Le ADR (grado lieve 17,69%, moderato 81,63% o severo 0,68%) sono state classificate probabili nel 95,92% dei casi e possibili nell'4,08%. Nel 99,32% vi è stata una risoluzione completa; nello 0,68% l'esito non era disponibile. Il maggior numero di ADR (61,9%) è stato riportato nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni. Le classi terapeutiche maggiormente implicate sono: antimicrobici generali per uso sistemico (ATC J=75,75%, di cui 12,88% imputabile a vaccini ATC J07), farmaci del sistema nervoso (ATC N=13,64%) e farmaci antiinfiammatori e antireumatici (ATC M01=7,58%). In particolare il 23,13% delle ADR risulta imputabile ad amoxicillina ed amoxicillina/acido clavulanico, il 9,52% a ceftriaxone, il 8,16% a paracetamolo, il 7,48% ad ibuprofene. Le ADR più frequenti si sono manifestate a livello sistemico (47,62%), cutaneo (24,49%), del sistema nervoso (10,20%).

Conclusioni. Anche nei pazienti pediatrici le ADR costituiscono un importante problema di salute pubblica in quanto causa di morbidità addizionale. Il tasso di incidenza delle ADR (3,96%) risulta coerente con i dati di letteratura. L'attenzione alle ADR e la segnalazione spontanea rappresentano un'importante fonte di informazioni per ridefinire il profilo beneficio-rischio dei farmaci utilizzati in ambito pediatrico.

IMPLEMENTAZIONE DELLA QUALITÀ E DEL NUMERO DI SEGNALAZIONI ADR TRAMITE VIGIFARMACO

De Luca Aldo (a), Centola Rossella (a), Crecchi Irene (a), Corzani Alice (b), Cassisa Giacomina Valentina (b), Monzillo Janette (a), Laudisio Carolina (b), Gallucci Giovanna (b), Palazzi Nadia (b), Catocci Alessandra (b), Bianco Maria Teresa (b)

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

(b) Unità Operativa Semplice Autonoma Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Il monitoraggio delle reazioni avverse (ADR) è uno strumento fondamentale per valutare il profilo di sicurezza e il rapporto rischio/beneficio di un farmaco. È stato stimato che il 5% di tutti gli accessi in ospedale è dovuto ad ADR, che il 5% di tutti i pazienti ricoverati in ospedale manifesta una ADR e che le ADR sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Da qui nasce l'esigenza di una costante attenzione alle segnalazioni da parte del personale sanitario. Vigifarmaco costituisce un importante strumento istituito da AIFA per la segnalazione di ADR. Le segnalazioni inviate tramite Vigifarmaco sono immediatamente disponibili per la validazione da parte del Responsabile di Farmacovigilanza (RF) e la successiva immissione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). A dicembre 2017 è stato effettuato un corso di formazione aziendale aperto a tutti gli operatori sanitari, per sensibilizzare e far acquisire conoscenze tecniche e pratiche in materia di farmacovigilanza. Il percorso formativo prevedeva una sessione di simulazione pratica per l'utilizzo dell'operativo Vigifarmaco. Tuttavia, già prima del suddetto corso, quando una segnalazione veniva inviata tramite scheda cartacea, la farmacia incoraggiava sempre il segnalatore a utilizzare per la successiva segnalazione il nuovo sistema informatico. È stato preso in esame il periodo gennaio-maggio 2017 vs 2018. Nel periodo gennaio-maggio 2017 sono state inserite nella RNF 110 ADR, di cui 54 (49,09%) tramite Vigifarmaco. Nel corrispondente periodo 2018 le segnalazioni inserite in RNF sono state 172, di cui 155 (90,11%) attraverso Vigifarmaco. Il numero delle segnalazioni totali è aumentato del 56,36% nel periodo considerato e le ADR inviate tramite Vigifarmaco sono aumentate del 187,03% (da 54 a 155). L'utilizzo di Vigifarmaco ha ridotto gli errori, facilitando la compilazione delle schede ADR, le tempistiche di invio al RF e quelle di immissione nella RNF. Vigifarmaco avverte sia il segnalatore, in fase di compilazione, che il RF, in fase di validazione, in caso di mancanza di informazioni essenziali, garantendo la completezza dei dati e semplifica la procedura di codifica in MedDRA della reazione osservata. Il successo riscontrato costituisce uno stimolo a proseguire ulteriormente nella direzione intrapresa ed evidenzia le potenzialità dell'applicativo, non solo come miglioramento nella qualità delle segnalazioni, ma anche nel numero complessivo delle ADR segnalate.

EVENTI AVVERSI AI MEZZI DI CONTRASTO. LA PROFILASSI ANTIALLERGICA

De Maddi Gian Marco

Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. I mezzi di contrasto iodati, impiegati nella diagnostica radiologica, sono sicuri e generalmente ben tollerati, ma possono causare i noti eventi avversi che sono imprevedibili e non dose-dipendenti. Il rischio aumenta in caso di atopia o di una pregressa reazione al mezzo di contrasto. Manca ancora una solida evidenza scientifica a supporto dell'efficacia dell'impiego di un glucocorticoide e/o un antistaminico per via orale per prevenire tali reazioni; tuttavia, in caso di elevato rischio, si raccomanda di attuare la profilassi antiallergica. Gli autori hanno valutato la diffusione della profilassi attraverso l'analisi delle segnalazioni di evento avverso da mezzo di contrasto registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel triennio 2014-2016 concentrandosi sull'eventuale uso concomitante di altri farmaci, che il segnalatore è tenuto a riportare, e specificatamente glucocorticoidi e/o antistaminici.

Metodi. Attraverso il Sistema RAM, reso disponibile *online* da AIFA, è stato possibile stabilire, per ogni anno e principio attivo, il numero totale di segnalazioni registrate; il numero e la percentuale di segnalazioni per livello di gravità; il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato e per sintomo, segno, malattia oppure diagnosi. Si è costruito per ogni mezzo di contrasto un foglio di lavoro elettronico in cui sono stati inseriti i dati, richiesti all'operatore, di tutte le segnalazioni registrate in modo da rilevare l'eventuale impiego di glucocorticoidi e/o antistaminici.

Risultati. Dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016 sono state inserite in rete 3.318 segnalazioni di evento avverso di cui 654 sono state valutate gravi e l'orticaria è stata la reazione più segnalata. La profilassi antiallergica per via orale è stata registrata soltanto in 35 segnalazioni.

Conclusioni. Nel 99% delle segnalazioni di evento avverso non si è ricorso alla profilassi antiallergica: la premedicazione farmacologica sembra essere pertanto una procedura medica utile alla riduzione del rischio di eventi avversi alla pari di altre procedure adottate allo stesso scopo. Si ritiene invece che la segnalazione di sospetta reazione avversa non sia compilata sempre in modo preciso e completo. Il farmacista Responsabile Aziendale della Farmacovigilanza può promuovere iniziative formative affinché tutto il personale sanitario abbia le conoscenze necessarie per una segnalazione esaustiva che può contribuire alla realizzazione e tenuta di un sistema elettronico di consultazione sull'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ai mezzi di contrasto che, dove introdotto, ha ridotto significativamente la frequenza delle reazioni allergiche. L'obiettivo consiste nell'evitare il ricorso ad una terapia inutile, potenzialmente dannosa e non costo-efficace.

ANEMIA EMOLITICA ASSOCIATA ALL'USO DI RASRUBICASI: CASO DI FAVISMO MISCONOSCIUTO

Eleftheriou Georgios (a), Butera Raffaella (a), Giampreti Andrea (a), Faraoni Lorella (a), Bedussi Francesca (a), Gallo Mariapina (a), Bacis Giuseppe (a), Fiocchi Roberto (b)

(a) *Unità Operativa Semplice Dipartimentale Centro Antiveneni e Tossicologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

(b) *Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

Introduzione. La rasburicasi, una forma ricombinante di urato ossidasi, è indicata per la terapia dell'iperuricemia correlata a patologie neoplastiche e *off-label* per la grave gotta tofacea referattaria ad altri trattamenti. Il farmaco converte l'acido urico in allantoina, che è 5-10 volte più solubile dell'acido urico e presenta una rapida escrezione renale. In una percentuale inferiore all'1% dei pazienti, la rasburicasi può causare grave anemia emolitica in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Riportiamo un caso di anemia emolitica in un paziente, senza precedenti episodi di anemia emolitica e assenza di sintomi associati al consumo di fave, trattato con rasburicasi.

Caso clinico. Paziente di 65 anni, in anamnesi trapianto di cuore e insufficienza renale, trattato con una singola dose di rasburicasi 7,5 mg per iperuricemia. Dopo 3 giorni: confusione mentale e grave anemia (emoglobina 45 g/L), emoglobinuria e ittero. È stata iniziata una trasfusione di globuli rossi (RBC); a 24 ore dalla risoluzione dell'episodio emolitico la concentrazione di emoglobina era 80 g/L. Il test di deficit di G6PD di tipo qualitativo, eseguito subito dopo l'episodio di anemia emolitica, è risultato falsamente negativo (311 mU/109 RBC - valore normale 220 - 570). Il risultato del test ripetuto dopo due mesi ha mostrato che l'attività di G6PD era pari a 18 mU/109 RBC, fortemente indicativa di deficit di G6PD. Escluse tutte le altre potenziali cause farmacologiche di anemia emolitica acuta diverse dalla rasburicasi. Il paziente, prima della somministrazione della rasburicasi, era in terapia con 75 mg di pirimetamina (più calcio acido levofolinico, per la profilassi della toxoplasmosi generalizzata), paracetamolo 500 mg, ciclosporina 160 mg, everolimus 0,50 mg, aspirina 100 mg, furosemide 12,5 mg, acido ursodesossicolico 300 mg, lansoprazolo 60 mg, levotiroxina 50 mcg. Non sono state segnalate interazioni farmacologiche e non sono note correlazioni tra l'uso dei suddetti farmaci e il deficit di G6PD.

Conclusioni. Sebbene l'incidenza dell'anemia emolitica associata all'utilizzo di rasburicasi in pazienti con carenza di G6PD sia bassa, la gravità della potenziale reazione ha reso necessario inserire un'avvertenza specifica nelle caratteristiche del prodotto. La conversione dell'acido urico in allantoina è catalizzata dall'urato ossidasi; la reazione produce perossido di idrogeno che nei globuli rossi carenti di G6PD non può essere ulteriormente metabolizzato determinando stress ossidativo e lisi dei globuli rossi. La storia clinica del paziente descritto è fortemente suggestiva di un deficit di G6PD misconosciuto, nonostante il paziente avesse riferito che nel corso degli anni aveva mangiato fave senza alcun problema. Il risultato normale del test ottenuto subito dopo l'episodio di anemia emolitica è un risultato possibile

nelle variante A2 a causa di un livello normale dell'enzima nei reticolociti. Il caso descritto evidenzia il rischio di anemia emolitica associato a rasburicasi pertanto, al fine di evitare questo potenziale e grave evento avverso, potrebbe essere utile eseguire uno screening per deficit di G6PD prima di intraprendere la terapia con rasburicasi.

ANALISI DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE NELLA ASL NOVARA, AFFETTA DA MALATTIE REUMATICHE E IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

Favalli Sonia, Dairaghi Mariangela, Fortina Elisabetta, Vighi Elena, Poggi Laura
Struttura Complessa Farmacia Territoriale ASL Novara

Introduzione. Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e artrite idiopatica giovanile sono malattie croniche ed invalidanti e l'utilizzo dei farmaci biologici nel loro trattamento ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alle malattie reumatiche. Negli ultimi anni sono stati immessi in commercio, oltre che farmaci biosimilari, molecole che agiscono mediante meccanismi d'azione differenti. Da una prima analisi si è cercato di capire quale fosse l'andamento di questi farmaci negli anni.

Metodi. L'analisi ha utilizzato come base dati il flusso informativo delle prescrizioni dei farmaci biologici dispensati in distribuzione diretta secondo File F presso la Farmacia Territoriale dell'ASL Novara da gennaio 2015 a giugno 2018 per il trattamento di artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e artrite idiopatica giovanile. I principi attivi considerati sono stati: adalimumab, etanercept, abatacept, certolizumab pegol, secukinumab, baricitinib, tocilizumab, golimumab, ustekinumab. I file relativi alle dispensazioni effettuate sono stati elaborati attraverso un database access, ottenendo una panoramica della popolazione.

Risultati. Il numero totale di soggetti trattati è stato 203: 47% affetti da artrite reumatoide, 35% da artrite psoriasica, da spondilite il 15% e da artrite idiopatica giovanile il 2%. Nove farmaci sono stati analizzati e per ognuno è stata valutata la percentuale di soggetti trattati: 32% di pazienti con adalimumab, 26% con etanercept, 14% con abatacept, 8% con secukinumab, 7% con golimumab, 7% con certolizumab pegol, tocilizumab il 2%, ustekinumab 3% e con baricitinib 1%. La percentuale di soggetti affetti da artrite reumatoide in terapia con etanercept è rimasta costante (33% nel 2015 e 32% nel 2018), sebbene sia entrato in commercio il biosimilare, mentre quella di adalimumab è diminuita dal 40% al 20%. Di contro, il consumo di abatacept è passato da 13% a 33%. Il trattamento dell'artrite psoriasica ha subito una rivoluzione con l'entrata in commercio dell'inibitore dell'IL-17 secukinumab, in un anno e mezzo i pazienti hanno raggiunto il +26%. La percentuale di soggetti trattati con tutti gli altri principi attivi, ad eccezione di golimumab ed ustekinumab, si è ridotta. Nella spondilite l'adalimumab è rimasto farmaco d'elezione seguito da golimumab ed etanercept. Con l'entrata sul mercato di secukinumab, una buona percentuale di pazienti, mantenutasi costante nell'anno successivo è stata messa in trattamento. Per quanto riguarda l'artrite idiopatica giovanile il farmaco d'elezione è etanercept.

Conclusioni. Dai risultati ottenuti è stato osservato che il trattamento delle patologie reumatologiche si sta spostando sempre di più verso l'utilizzo di nuove molecole che agiscono con meccanismi d'azione differenti dai primi biologici.

USO DI ANTIBIOTICI IN AMBITO TERRITORIALE E INSORGENZA DI RESISTENZE: STUDIO CASO-CONTROLLO NELLA PA DI BOLZANO

Ferrante Gianluigi (a), Moser Verena (b), Pagani Elisabetta (c), Aschbacher Richard (c),
Massari Marco (a), Da Cas Roberto (a), Traversa Giuseppe (a)

(a) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Ufficio Prestazioni Sanitarie, Ripartizione Salute, Provincia Autonoma, Bolzano*

(c) *Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige,
Bolzano*

Introduzione. La resistenza dei batteri agli antimicrobici rappresenta oggi un'emergenza a livello mondiale. Vi sono evidenze che mostrano come l'uso di antibiotici sia associato all'insorgenza di resistenze batteriche. Obiettivo di questo studio è valutare, in una popolazione a bassa prevalenza d'uso di antibiotici come quella della Provincia Autonoma (PA) di Bolzano, se un precedente utilizzo di questi farmaci abbia effetti sull'insorgenza di resistenze clinicamente rilevanti.

Metodi. Attraverso l'uso dei dati del sistema informativo sanitario della PA di Bolzano è stato condotto uno studio caso-controllo: i casi sono rappresentati dai soggetti positivi per resistenza batterica e i controlli dai soggetti negativi. Nel 2016, dal *database* del laboratorio centralizzato di analisi microbiologiche degli ospedali della PA sono stati identificati in totale 11.455 campioni resistenti e 51.820 campioni sensibili. Nella selezione dei casi, laddove erano disponibili più referti per lo stesso paziente (diverse date e/o diversi materiali di prelievo), è stato scelto il primo campione resistente disponibile sulla base della data del prelievo. Nella selezione dei controlli sono stati invece esclusi i campioni relativi a pazienti che erano stati già selezionati come casi. Casi e controlli sono stati appaiati individualmente (1:n senza ripetizione) per data di prelievo del campione (± 30 giorni). Le informazioni sull'esposizione ad antibiotici (ATC J01) nei 5 anni precedenti e sui potenziali fattori di confondimento sono state recuperate attraverso *record linkage* con il *database* della prescrizione farmaceutica territoriale compresa la distribuzione diretta e per conto e con il *database* dei ricoveri ospedalieri. È stato creato un *database* per ogni coppia germe-classe di antibiotico. Lo studio è stato approvato dal Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità. Sono utilizzati solo dati individuali anonimizzati e i risultati sono presentati esclusivamente in forma aggregata.

Risultati. Nella fase preparatoria del lavoro, sono state individuate 32 diverse coppie germe-classe di antibiotico con almeno 100 osservazioni tra casi e controlli. Queste coppie contano in totale 4.280 casi, 14.943 controlli, con un rapporto medio di appaiamento di 1:3,5. La coppia con prevalenza di più elevata di campioni resistenti è quella "Staphylococcus aureus-Penicilline sensibili alle beta-lattamasi" (70,2%). Le analisi per valutare l'associazione fra precedente uso di antibiotici e insorgenza di resistenze clinicamente sinifcative sono in corso.

Conclusioni. La possibilità di collegare il *database* del laboratorio di analisi microbiologiche degli ospedali con altre fonti di dati correnti, quali la prescrizione farmaceutica e i ricoveri ospedalieri, offre un'opportunità unica per studiare il ruolo del consumo di antibiotici, assunti anche parecchi mesi prima di un ricovero, nello sviluppo delle resistenze batteriche.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DEI NUOVI FARMACI SINGLE TABLET RATE NELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DOPO L'AVVENTO DEL TENOFOVIR ALAFENAMIDE: ANNI 2016, 2017 E PRIMO SEMESTRE 2018 A CONFRONTO

Ferrara Francesco, Rizzica Marina
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Spallanzani IRCCS, Roma

Premessa. Grazie all'uscita in commercio del Tenofovir Alafenamide (TAF) la terapia antiretrovirale (ARV) nell'ultimo triennio è stata rivoluzionata con nuovi farmaci che assicurano una migliore *compliance* con minori effetti collaterali a carico di rene ed ossa e con minori somministrazioni grazie all'assunzione di una sola compressa che costituisce l'intera terapia (*Single Tablet Rate* - STR). Lo scopo è analizzare l'uso di tali farmaci nella terapia dei pazienti *naive*, a cui viene diagnosticata per la prima volta tale patologia che, anche se non è ancora possibile eradicare, è comunque diventata cronica proprio grazie ai nuovi farmaci. Gli anni 2016, 2017 e 2018 rappresentano gli anni in cui la terapia ARV subisce un netto miglioramento in termini di efficacia, aderenza ed eventi avversi.

Metodi. Presso l'INMI "Spallanzani" di Roma si sono avute 6.354 prescrizioni nel 2016, di cui 299 riguardanti soggetti *naive*, e 6.386 nel 2017, di cui 287 *naive*. Mentre nell'anno 2018 nel I semestre i *naive* sono 144 su 6.392 pazienti. In questo triennio sono stati immessi in commercio altri 6 nuove specialità di cui 3 in formulazione STR. Tali farmaci presentano al loro interno il *backbone* TAF/FTC o ABC/3TC più un terzo farmaco *anchor* con diverso meccanismo d'azione (generalmente un INSTI, DTG o EVG, o un NNRTI, RPV) con o senza *booster*. Nell'ultimo quadrimestre 2016 è stata inserita la specialità contenente ABC/3TC/DTG, dal 2017 sono state inserite terapie con TAF/FTC/EVG/cobi e TAF/FTC/RPV, mentre dal 2018 abbiamo in commercio il TAF/FTC/RPV.

Risultati. Nel 2016, di 299 pazienti *naive*, 170 (56,8%) hanno ricevuto una terapia STR: 48,2% TDF/FTC/RPV; 37,6% TDF/FTC/EVG/cobi; 7,7% TDF/FTC/EFV; 6,5% ABC/3TC/DTG. Nel 2017, di 287 pazienti *naive*, 174 (60,6%) hanno assunto una terapia STR di cui il 32,3% TDF/FTC/RPV, il 24,1% TAF/FTC/EVG/cobi, il 21,8% ABC/3TC/DTG, il 12,6% TDF/FTC/EVG/cobi e il 9,2% TDF/FTC/EFV. Nel I semestre 2018, di 144 pazienti *naive*, 71 (49,3%) hanno assunto una terapia STR: il 7% TDF/FTC/RPV, il 21,1% TAF/FTC/EVG/cobi, il 15,5% ABC/3TC/DTG, il 11,3% TDF/FTC/EFV e il 45,1% TAF/FTC/RPV. È interessante notare che nell'ultimo anno salgono le prescrizioni degli IP (25%), che nel 2016 e 2017 hanno registrato poche prescrizioni in soggetti *naive*.

Conclusioni. Confrontando i tre anni si nota, nel 2018, un netto arresto della prescrizione di STR rispetto alle terapie composte da più farmaci. Questo perché l'uscita in commercio di un IP, il DRV/c, non incluso in nessuna formulazione STR, ha fatto ricredere i clinici sulla validità dei farmaci che includevano le sole classi terapeutiche di un *backbone* più un INSTI come farmaco *anchor*. Nel 2018 si torna a una maggiore prescrizione di *dual therapy* con INSTI o IP o addirittura *triple therapy* con entrambi a supporto del *backbone*, che dopo l'uscita in commercio del TAF, è rappresentato quasi sempre dal TAF/FTC.

LEGGE 405/2001: UNO STRUMENTO DI ANALISI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Ferrari Sara (a), Sartori Alessia (a), Mazzari Martina (a), Bazzoni Elena (a), Seccaspina Chiara (a), Giusto Maria Luigia (a), Lapadula Silvia (a), Gatti Francesca (a), Ercoli Camilla (b), Chinelli Rebecca (b), De Masi Antonella (a), Di Castri Lucio (a), Melfa Alessandra (a), Radici Simonetta (a)

(a) *Farmaceutica territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza*

(b) *Università degli Studi, Pavia*

Introduzione. Le modalità distributive introdotte con la legge 405/2001 consentono ai Servizi Farmaceutici ospedalieri di effettuare analisi sulle prescrizioni in dimissione da ricovero o da visita specialistica per un corretto uso dei farmaci anche al fine di un miglior utilizzo delle risorse economiche del Servizio Sanitario Nazionale. L'obiettivo di questo studio prevede l'individuazione e la discussione di prescrizioni *off-label* per indicazione terapeutica, posologia, via di somministrazione coinvolgendo i clinici ad uso *on-label* dei farmaci.

Metodi. Nel periodo di osservazione 01/01/2017-30/09/2018 sono state raccolte le prescrizioni dei reparti ospedalieri considerate inappropriate afferenti alla Farmacia Territoriale Distribuzione Diretta. I farmacisti, in base alla legislazione farmaceutica e foglietto illustrativo dei farmaci, hanno considerato inappropriate le prescrizioni di farmaci esclusi dal prontuario terapeutico ospedaliero, con posologia/durata di trattamento/dosaggio/metodo di somministrazione errati, *off-label* per indicazione terapeutica, mancanza di dati anagrafici del paziente o piani terapeutici incompleti. I dati sono stati elaborati tramite database Excel. Confrontando ogni prescrizione con il foglietto illustrativo del prodotto sono state rilevate ed esaminate le difformità.

Risultati. Nel periodo in studio analizzato sono state raccolte 177 prescrizioni inappropriate. I reparti ai quali afferiscono il maggior numero di inappropriatezze sono pneumologia (46), neurologia (19), pronto soccorso (17), diabetologia (18). Risultano inappropriate anche ricette di medici di medicina generale (20). 87 farmaci sono stati prescritti per indicazioni terapeutiche non registrate, 23 per posologia e modo di somministrazione non registrati, 44 non erano in prontuario terapeutico, 21 con prescrizioni incomplete e 4 da parte di centri non autorizzati. I farmaci respiratori sono i maggiormente attenzionati, in particolare si evidenzia beclometasone dipropionato per aerosol spesso prescritto per BPCO o tosse e posologie scorrette di associazioni LABA/ICS. Tra le possibili interazioni individuate è rilevante l'associazione di dronedarone e dabigatran in due prescrizioni del reparto di Cardiologia. La controindicazione o la raccomandazione di evitare l'utilizzo di alcuni farmaci in determinati anni dell'età pediatrica per la mancanza di studi a supporto non viene sempre rispettata, come nel caso di prescrizioni di enoxaparina, salbutamolo gocce, amoxicillina/acido clavulanico. In ambito neurologico sono state rilevate 18 prescrizioni *off-label* per indicazione terapeutica, di cui rilevanti 4 con clonazepam per dolore, 3 quetiapina in stress o disturbi del sonno e 2 olanzapina in anoressia nervosa.

Conclusioni. L'attività di distribuzione diretta dei farmaci può quindi rappresentare un intervento efficace e rilevante sull'analisi del corretto uso dei farmaci, generando spunti di discussione con i clinici prescrittori in vista di una sempre più attiva collaborazione.

ANTICOAGULANTI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E RISCHIO DI SANGUINAMENTI: STUDIO TYRION

Ferraro Sara (a), Convertino Irma (a), Salvadori Stefano (b), Pieroni Stefania (b), Pecori Alessandro (b), Franchini Michela (b), De Carlo Ilenia (c), Kirchmayer Ursula (d), Davoli Marina (d), Narduzzi Silvia (d), Corona Tiberio (e), Parrilli Maria (f), Rossi Marco (g), Vannacci Alfredo (h,j), Blandizzi Corrado (a,i), Tuccori Marco (a,i)

(a) *Sezione di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(b) *Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza Marche, ARS Marche, Posizione di Funzione Assistenza Farmaceutica, Marche, Ancona*

(d) *Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma*

(e) *Sezione Politiche del Farmaco e Appropriatelyzza, Regione Toscana, Firenze*

(f) *Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza, Regione Toscana, Firenze*

(g) *Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi, Siena*

(h) *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute dei Bambini, Università degli Studi, Firenze*

(i) *Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

(j) *CiaoLapo Onlus, Tutela della Gravidanza e della Salute Perinatale, Prato*

Introduzione. Nel trattamento della fibrillazione atriale, i nuovi anticoagulanti orali (NAO) hanno mostrato un minor rischio di sanguinamento, rispetto agli anticoagulanti orali tradizionali (TAO); tuttavia, presentano una maggiore frequenza di sanguinamenti gastrointestinali rispetto ai TAO. Lo studio TYRION valuta il rischio di sanguinamento dei NAO rispetto ai TAO, utilizzando i dati amministrativi sanitari di 4 Regioni Italiane.

Metodi. Lo studio TYRION, studio osservazionale di coorte storica con innestato uno studio caso-controllo, include pazienti adulti, con almeno una prescrizione di NAO o TAO tra il 1° luglio 2012 e il 31 dicembre 2015. I dati relativi ad esposizione ed esiti sono stati estratti dal registro delle richieste di rimborso dei farmaci e dalle schede di dimissione ospedaliera, rispettivamente. I pazienti con prima prescrizione di NAO o TAO dopo il 1° luglio 2013 e nessuna prescrizione di anticoagulanti nell'anno precedente, sono stati inclusi nella coorte, e la data di tale prescrizione ne rappresenta la data d'ingresso. I pazienti con almeno un evento di sanguinamento rappresentano i casi. La data del primo sanguinamento rappresenta la data indice. Nell'analisi primaria, per ogni caso sono stati selezionati due controlli, abbinati per anno di nascita, anno di entrata nella coorte, sesso e durata del *follow up*. In un'analisi secondaria, i casi sono stati suddivisi in sanguinamenti intracranici e gastrointestinali, e ciascuno è stato abbinato a due controlli. In entrambe le analisi, i pazienti utilizzatori di TAO rappresentavano il gruppo di riferimento. Gli *odds ratio* (OR) e gli Intervalli di Confidenza (IC) al 95% sono stati stimati tramite regressione logistica

condizionale per l'associazione tra utilizzatori di NAO ed eventi di sanguinamento, aggiustando per Regione.

Risultati. Questa analisi ad interim include i dati delle regioni Toscana, Lazio e Marche. La coorte includeva 33.314 pazienti. All'inizio dell'arruolamento 17.263 pazienti erano in trattamento con NAO, 16.051 con TAO. Dei pazienti in trattamento con NAO, 537 sono passati a TAO nel periodo di *follow up*, mentre dei 16.051 in trattamento con TAO, 6.098 sono passati a NAO. Sono stati registrati 1.577 casi di sanguinamento generale, 222 casi di sanguinamento intracranico e 403 casi di sanguinamento gastrointestinale. L'OR aggiustato dei NAO vs TAO è risultato 0,537 (95%CI: 0,473-0,608) per il sanguinamento generale, 0,475 (95%CI: 0,338-0,667) per il sanguinamento intracranico, e 0,832 (95%CI: 0,650-1,065) per il gastrointestinale.

Conclusioni. I risultati mostrano un effetto protettivo significativo dei NOA rispetto ai TOA, sugli effetti di sanguinamento generale e intracranico. Si può ipotizzare che l'analisi conclusiva, confermi i risultati ottenuti.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELL'ANZIANO A DOMICILIO: ESPERIENZA DI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Lavezzini Enrica (a), Gabrielli Laura (a), Lusetti Vincenzo (b), Foroni Vittorio (b), Bassi Maria Beatrice (c), Fontò Alessandra (c), Formoso Giulio (d), Rodolfi Rossella (e), Marchesi Cristina (f), Busani Corrado (a), Greci Marina (c), Baruzzo Sara (e)

(a) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(b) *Medici di Medicina Generale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(c) *Dipartimento Cure Primarie, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(d) *Struttura Governo Clinico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(e) *Sistema Informativo Accountability Performance, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

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

Introduzione. I risultati di un progetto di farmacovigilanza attiva nella regione Emilia Romagna relativi al primo semestre 2017 evidenziano che la popolazione di età uguale/superiore a 65 anni è esposta a numerose interazioni farmacologiche potenzialmente causa di effetti avversi. Nel distretto di Reggio Emilia, alcune delle associazioni risultate di più frequente riscontro sono: ace inibitori e sartani-Fans, antagonisti vitamina K-Fans, SSRI-Fans, diuretici-Fans, metformina-Fans, SSRI-ASA, NAO-Fans. Tali interazioni possono determinare come eventi avversi più frequenti emorragie, ipertensione, nefrotossicità, prolungamento del tempo di protrombina, acidosi lattica. Considerata la potenziale pericolosità di questi eventi avversi, il Dipartimento di Cure Primarie dell'Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia in collaborazione con alcuni medici coordinatori di nucleo, il Dipartimento Farmaceutico, il Governo Clinico aziendale ed il Sistema Informativo *Accountability Performance* (SIAP), ha ritenuto opportuno impostare un progetto di miglioramento 2018-2019 sul monitoraggio ed analisi di tali associazioni, basato sui dati prescrittivi regionali e locali.

Metodi. Il Dipartimento Farmaceutico, in collaborazione con il SIAP, ha inviato ad ogni Medico di Medicina Generale (MMG) l'elenco dei pazienti di età ≥ 65 anni che nel secondo semestre 2017 sono stati esposti alle interazioni selezionate. Per la identificazione dei pazienti esposti, si è tenuto conto delle ricette SSN redatte da MMG, escludendo prescrizioni di altri medici (es: di continuità assistenziale, specialisti) ed i farmaci forniti direttamente dall'AUSL. I dati della Distribuzione Per Conto (DPC) sono stati monitorati. Ogni MMG ha ricevuto il proprio report personale.

Risultati. I medici dovranno valutare e registrare su una griglia excel una serie di informazioni per ogni interazione e per ciascun paziente: se l'evento avverso si sia effettivamente verificato, se la terapia è tuttora in corso, la possibilità di sostituire l'associazione farmacologica potenzialmente pericolosa con altre terapie a minor rischio di interazioni, la possibilità di sospendere uno dei due farmaci interagenti, la decisione di intraprendere altre azioni. Entro maggio 2019 i MMG riceveranno un nuovo elenco di tutti i

pazienti esposti alle interazioni potenzialmente pericolose relativi al secondo semestre 2018, affinché verifichino se vi sia stata una riduzione/variazione del numero e tipologia dei pazienti esposti.

Conclusioni. La restituzione ai MMG dei nominativi dei propri pazienti esposti ad interazioni farmacologiche dovrebbe portare a maggiore consapevolezza nella prescrizione, evitando associazioni potenzialmente pericolose. Contemporaneamente ci si auspica un aumento delle segnalazioni di qualsiasi effetto avverso a farmaci, in una logica di maggior implementazione "culturale" dell'appropriatezza prescrittiva.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEGLI OSPITI DELLE CASE RESIDENZA ANZIANI A REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Marconi Bettina (a), Gabrielli Laura (a), Pellati Morena (b), Marchesi Cristina (c), Busani Corrado (a)

(a) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(b) *Programma anziani e fragilità, Dipartimento cure primarie, AUSL, Reggio Emilia*

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

Introduzione. AIFA ha finanziato un progetto di farmacovigilanza attiva multicentrico nella regione Emilia Romagna. Il progetto, di durata biennale (anni 2017-2018), si propone di ridurre il rischio di reazioni avverse (ADR) negli anziani istituzionalizzati in Case Residenza per Anziani (CRA). La analisi dell'appropriatezza d'uso dei medicinali nei pazienti anziani istituzionalizzati consente un diretto confronto con il clinico prescrittore sulla inapproprietezza di utilizzo ed interazioni riguardanti tutti i farmaci somministrati, compresi i farmaci di fascia C. Contemporaneamente vengono verificati i monitoraggi previsti per alcuni farmaci, la presenza di un piano terapeutico completo e aggiornato ed il decorso di eventuali ospedalizzazioni.

Metodi. Preliminarmente, nell'ambito del progetto regionale, sono stati definiti gli indicatori di inapproprietezza prescrittiva. All'interno di un campione di CRA della provincia di Reggio Emilia (400 posti letto), un farmacista borsista ha raccolto dalle cartelle cliniche i dati relativi ad anamnesi e terapia farmacologica dei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, in terapia cronica con almeno un farmaco del sistema cardiovascolare o del sistema nervoso. Le informazioni sono state raccolte in due momenti distinti (primo e secondo semestre 2017) ed inserite in uno specifico programma. Analoghe rilevazioni sono previste per il 2018, accompagnate da una restituzione di informazioni ai clinici referenti di Struttura. Le strategie di restituzione dati sono state impostate considerando le aree di maggiore criticità rilevate. Il farmacista borsista, in collaborazione con i colleghi del Dipartimento Farmaceutico dell'AUSL di Reggio Emilia ed il Dipartimento Cure Primarie, Programma Anziani e Fragilità, ha analizzato i dati delle rilevazioni del 2017 e della prima rilevazione 2018.

Risultati. Dall'analisi dei dati, si è definito di presentare ai clinici l'elenco dei pazienti che sono risultati potenzialmente interessati dai seguenti criteri di inapproprietezza: prescrizione di più di 10 medicinali in cronico, interazioni farmacologiche a livello di SNC, indicazione terapeutica non specificata per antipsicotici e benzodiazepine, prescrizione di PPI per continuità terapeutica non specificata, prescrizione di antibiotici, prescrizione di più medicinali con eventi avversi anticolinergici. La analisi di questi report ha costituito per il clinico uno strumento utile ad una rivalutazione prescrittiva. A rilevazioni ultimate, tutti i dati saranno elaborati a livello regionale, infine saranno presentati in incontri rivolti ai clinici delle strutture coinvolte.

Conclusione. Il progetto consente di rafforzare la collaborazione tra medici prescrittori, farmacisti e geriatri, ai fini di una reciproca responsabilizzazione nel migliorare l'atteggiamento prescrittivo verso le persone anziane istituzionalizzate, riducendo il rischio di ADR.

DIFFERENZE DI GENERE NELL'USO E PERSISTENZA AI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI IN VENETO

Ferroni Eliana (a), Gennaro Nicola (a), Costa Giorgio (b), Denas Gentian (c), Fedeli Ugo (a), Pengo Vittorio (c), Corti Maria Chiara (a)

(a) Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Padova

(b) Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici, Regione del Veneto, Verona

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

Introduzione. La persistenza in Terapia Anticoagulante Orale (TAO) è essenziale per prevenire le complicanze tromboemboliche nei pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). Lo studio si propone di valutare la presenza di differenze di genere nell'uso e nella persistenza alla terapia con anticoagulanti orali diretti (DOAC) in pazienti con FANV e naïve alla TAO.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo, includendo i pazienti con FANV, naïve alla TAO e che hanno assunto un DOAC nel periodo luglio 2013-settembre 2017. I pazienti sono stati identificati utilizzando i codici ATC e la persistenza alla terapia è stata definita come il tempo dall'avvio fino alla sospensione del farmaco. La durata del trattamento è stata calcolata considerando la quantità e la posologia del farmaco prescritto, utilizzando un intervallo massimo di 60 giorni tra l'ultima assunzione stimata e la successiva prescrizione. L'analisi della persistenza è stata rappresentata attraverso le curve di Kaplan-Meier, l'analisi dei fattori di rischio è stata effettuata con una regressione di Cox, calcolando HR e intervalli di confidenza al 95%.

Risultati. Sono stati individuati 17.920 pazienti (51,8% donne) di cui 7.750 (43,2%) in terapia con dabigatran, 4.168 (23,2%) con rivaroxaban e 6.002 (33,5%) con apixaban. Analizzando le caratteristiche della coorte emerge come le donne siano più ipertese (74,5% vs 68,9%), più affette da scompenso cardiaco (10% vs 8,3%), con una percentuale di storia di eventi ischemici maggiore (21,7% vs 18,6%), mentre hanno un minore rischio emorragico (2,6% vs 3,5%) e sono meno diabetiche (14,9% vs 18,2%). Relativamente alle prescrizioni, si osserva come i tre farmaci non vengano prescritti in modo omogeneo, in particolare il dabigatran viene prescritto più negli uomini (52,6%), e l'apixaban viene prescritto più nelle donne (56,2%). Dopo un anno, 13.844 pazienti (77,3%) sono risultati persistenti alla terapia con DOAC. Nel 20,5% dei casi la terapia risulta discontinua e nel 2,1% (399 pazienti) la mancata persistenza al farmaco specifico è dovuta al ritorno all'AVK (Anti-Vitamina-K). Il rischio di interruzione della terapia è risultato essere superiore nelle donne (HR 1,09 95% CI 1,03-1,15) e inferiore nei pazienti con una storia di episodio ischemico (HR 0,77 95% CI 0,72-0,83), ipertesi (HR 0,66 95% CI 0,62-0,70) o ultra65enni (HR 0,47 95% CI 0,44-0,50).

Conclusioni. I risultati mostrano come oltre il 20% dei pazienti interrompano il trattamento con DOAC dopo un anno; il rischio di interruzione sembra influenzato dal genere. Servono ulteriori studi per comprendere i pattern di prescrizione dei farmaci ed individuare i predittori della sospensione.

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE E AMLODIPINA: ADERENZA ALLA TERAPIA DI UNA COORTE DI PAZIENTI DELLA ASSL DI SASSARI

Fois Maria Paola (a), Dachena Ornella (a), Daga Stefania (b), Ferrandu Francesco (b), Porcu Elena Piera (b)

(a) Azienda Tutela Salute Sardegna, Servizio Farmaceutico Territoriale, Sassari

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

Introduzione. L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica caratterizzata da un'elevata pressione sanguigna. La terapia iniziale raccomandata per l'ipertensione non complicata include farmaci come ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina con l'aggiunta di calcio antagonisti o diuretici. Le nuove Linee Guida Europee per la diagnosi e la gestione dell'ipertensione arteriosa presentate al 28th *European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection* della ESH consigliano la terapia combinata con due farmaci possibilmente in singola somministrazione per ottenere la massima aderenza terapeutica. In commercio si trovano specialità medicinali che contengono la combinazione di due o tre principi attivi; tra questi, l'associazione perindopril, indapamide e amlodipina, indicata come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti già controllati con l'associazione a dose fissa perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose. L'obiettivo di questo studio è la valutazione della compliance dei nuovi trattati con la triplice associazione e l'appropriatezza delle prescrizioni.

Metodi. Sono stati esaminati i dati relativi alle prescrizioni territoriali della ASSL di Sassari dei nuovi pazienti trattati con l'associazione nel 6° bimestre 2016. Come indicatore di compliance è stato utilizzato il numero delle confezioni assunte nel corso dei 12 mesi del 2017. Sono stati considerati aderenti i pazienti che hanno assunto almeno 9 confezioni. Sulla popolazione aderente è stata valutata l'appropriatezza prescrittiva sulla base della scheda tecnica del farmaco.

Risultati. Dei 110 nuovi trattati con l'associazione, 62 pazienti, pari al 56,4%, hanno ricevuto almeno 9 confezioni nel corso del 2017 e sono risultati aderenti alla terapia. I pazienti inclusi nel rimanente 43,6% sono considerati non aderenti; nello specifico, 17 pazienti hanno ricevuto da 1 a 4 confezioni, 14 pazienti da 5 a 8 confezioni e 17 pazienti non hanno ritirato alcuna confezione. Per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva sono state analizzate le prescrizioni del 2016 selezionando i 28 pazienti aderenti già trattati precedentemente con almeno uno dei principi attivi contenuti nell'associazione. Si osserva che soltanto un paziente ha ricevuto i 3 principi attivi prima della terapia con l'associazione preconstituita, un paziente ha assunto solo perindopril, 15 pazienti hanno assunto solamente l'amlodipina, 6 l'associazione perindopril/amlodipina e 5 l'associazione perindopril/indapamide. Tra i pazienti trattati con almeno una delle due associazioni, solo nel 50% dei casi si osserva una corrispondenza di dosaggio tra i principi attivi assunti nel 2016 e la triplice associazione.

Conclusioni. La bassa aderenza terapeutica dei pazienti esaminati in questo studio può essere legata al mancato rispetto delle indicazioni riportate in scheda tecnica. Infatti, dai dati rilevati emerge che solo un paziente aveva assunto precedentemente i 3 principi attivi.

UTILIZZO DEI SARTANI: VARIABILITÀ REGIONALE E POSSIBILI SCENARI DI RISPARMIO

Fortinguerra Filomena (a), Milozzi Federica (a), Da Cas Roberto (b), Settesoldi Daniela (a), Guerrizio Alessandra Maria (a), Trotta Francesco (a)

(a) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(b) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. I sartani sono farmaci antipertensivi che negli ultimi anni hanno visto espandersi il loro campo di utilizzo, dimostrando la loro utilità in pazienti con insufficienza cardiaca, pregresso infarto miocardico o a rischio di diabete e nefropatia. Obiettivo di questa analisi è di valutare la variabilità regionale, il *trend* temporale di utilizzo dei sartani (in monoterapia o in associazione) in termini di consumi e spesa e di stimare il possibile risparmio ottenibile dallo spostamento (*shift*) delle prescrizioni da un medicinale più costoso a uno meno costoso a parità di appropriatezza prescrittiva e qualità delle cure.

Metodi. I dati utilizzati sono stati estratti dal flusso dell'assistenza farmaceutica convenzionata territoriale e si riferiscono all'acquisto di medicinali da parte delle farmacie pubbliche e private in convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel periodo 2015-2017. I farmaci inclusi sono stati così classificati: olmesartan, olmesartan in associazione con idroclorotiazide, olmesartan in associazione ad amlodipina e altri sartani (losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan da soli o in associazione). Per ogni gruppo è stato stimato il *trend* temporale dei consumi (DDD/1000 *ab die*) e il tasso di crescita medio delle DDD (*Compound Annual Growth Rate*, CAGR). Per la stima delle ipotesi di risparmio è stata condotta per l'anno 2017 un'analisi della variabilità regionale sia in termini di consumi che di spesa. Per ciascuna regione è stato calcolato il costo medio per DDD ed è stato stimato il possibile risparmio considerando i seguenti scenari: costo medio per DDD delle regioni al 25° percentile e costo medio delle tre regioni con i valori più bassi (*best performer*).

Risultati. Nel periodo 2015-2017 si riscontra in tutte le regioni italiane un lieve ma costante aumento dei consumi di tutti i sartani, con un CAGR positivo per tutti i gruppi, anche se in misura maggiore per i medicinali a base di olmesartan (1,5% per olmesartan/amlodipina, 0,8% per olmesartan e 0,5% per olmesartan/idroclorotiazide). Nel 2017 si riscontra un costo medio per DDD più elevato per i medicinali a base di olmesartan (0,70 Euro per olmesartan, 0,75 Euro per olmesartan/idroclorotiazide e 0,93 Euro per olmesartan/amlodipina) rispetto a quello dei medicinali a base di altri sartani (0,23 Euro in monoterapia e 0,38 Euro in associazione). Toscana, Emilia Romagna e Piemonte sono le regioni con una composizione di consumi che consente il maggior risparmio (*best performer*). La simulazione con un costo medio per DDD pari a quello delle regioni al 25° percentile genererebbe un risparmio massimo di circa 1,4 milioni di Euro per la monoterapia e di quasi 3 milioni di Euro per le associazioni, mentre ipotizzando un costo medio pari a quello delle regioni *best performer* si stima un risparmio massimo di circa 1,7 milioni di Euro per la monoterapia e di quasi 3,8 milioni di Euro per le associazioni.

Conclusioni. I sartani sono farmaci antipertensivi di ampio utilizzo in tutte le regioni italiane e in costante incremento negli ultimi anni. Lo *shift* delle prescrizioni da un medicinale più costoso ad un altro meno costoso, all'interno della stessa categoria, consentirebbe una riduzione consistente della spesa farmaceutica regionale, a parità di appropriatezza prescrittiva e qualità delle cure. Questo approccio potrebbe essere uno strumento di risparmio utile per tutte le regioni in piano di rientro.

FARMACI DELLE NOTE 1 E 48: DIAGNOSI E CURA

Garbarino Elena, D'Anna Stefano, Avataneo Maria
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Alba-Bra, Cuneo

Introduzione. La Regione Piemonte dispone la fornitura diretta dei farmaci alle Strutture Residenziali. La gestione da parte del Servizio Farmaceutico comprende valutazioni d'appropriatezza per quanto applicabili. Essendo gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) tra le classi farmacologiche monitorate, sono state analizzate le prescrizioni di IPP pervenute nel II trimestre 2018.

Metodi. Per 31 Strutture Residenziali gestite mensilmente e 4 bimestralmente sono state analizzate le richieste di IPP di 3/4 mesi per gli ospiti residenti. Sono state valutate le molecole del prontuario prescritte, mettendo a confronto i dosaggi con le indicazioni da scheda tecnica anche relativamente alla durata di terapia prevista per le patologie trattabili. È stato inoltre effettuato un confronto con quanto previsto dalle Note AIFA 1 e 48.

Risultati. Le confezioni da 14 compresse prescritte sono state: 1.033 lansoprazolo 15mg, 3.559 pantoprazolo 20mg e 1.449 pantoprazolo 40mg; per Nota 1 572 prescrizioni con 1.503 confezioni, per Nota 48 1.693 prescrizioni con 4.470 confezioni, 26 prescrizioni senza nota con 68 confezioni. Emergono 40 pazienti trattati con pantoprazolo 40mg non previsto in prevenzione delle complicanze del tratto gastrointestinale superiore secondo nota 1. 384 pazienti con Nota 48 assumono pantoprazolo 20mg; dal confronto tra Nota AIFA e uso del dosaggio, escludendo secondo appropriatezza ulcera e sindrome Zollinger-Ellison, è ipotizzabile il trattamento dei pazienti per la malattia da reflusso gastroesofageo con/senza esofagite. Per la Nota 48, 181 pazienti in trattamento con pantoprazolo 40mg, applicando l'appropriatezza, potrebbero avere recidive di esofagiti da reflusso avendo ricevuto prescrizioni per 3-4 mesi (60%), 2 mesi (20%) e 1 mese (20%). Le indicazioni del pantoprazolo 40mg prevedono il trattamento per 4 settimane, se non sufficiente per ulteriori 4, resterebbero quindi fuori dal trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo il 60% dei pazienti attribuendo loro ulcera o sindrome Zollinger-Ellison. Per l'ulcera gastrica il trattamento prevede pantoprazolo 40 mg/die per 4 settimane, in casi particolari 80mg in assenza di risposta con altro trattamento. Se non sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente entro ulteriori 4 settimane. Per l'ulcera duodenale il trattamento è sovrapponibile con cicatrizzazione entro 2 settimane, se non sufficiente in genere entro ulteriori 2 settimane. La Zollinger-Ellison ha una prevalenza di 1-9/100.000 per cui possiamo escluderla dai conteggi.

Conclusioni. Ulteriori approfondimenti chiarirebbero l'appropriatezza prescrittiva per la Nota1, non sufficientemente indagata. Per la Nota 48 i numeri depongono a favore della MRGE per la quale dosaggi e durate del trattamento paiono non ottimali. In generale dosaggi e tempi di trattamento andrebbero rivalutati.

SCLEROSI MULTIPLA E FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Gatta Giulia (a), Bettoni Daria (a), Capra Ruggero (b), De Rossi Nicola (b), Mancinelli Chiara Rosa (b)

(a) *Farmacia Aziendale, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili, Brescia*

(b) *Centro di Riferimento Regionale per la Sclerosi Multipla Spedali Civili, Montichiari, Brescia*

Introduzione. La sclerosi multipla, malattia neurodegenerativa demielinizzante, colpisce 110.000 persone in Italia, con 3.400 nuovi casi ogni anno. In Lombardia si stima una prevalenza di 17.000 pazienti, con un'incidenza annuale di 550 nuovi casi. I farmaci, somministrati cronicamente per rallentare la progressione della patologia, sono caratterizzati da possibili reazioni avverse severe, di cui solo quelle relativamente frequenti vengono rilevate durante gli studi clinici registrativi, poiché questi coinvolgono pazienti in numero ridotto, selezionati e trattati in modo stringente rispetto alla pratica clinica. Risulta necessario allargare lo spettro di osservazione ad una popolazione più elevata ed eterogenea, per evidenziare possibili rischi meno frequenti. I centri sclerosi multipla lombardi hanno avviato un progetto spontaneo di farmacovigilanza attiva, multicentrico e specifico per i farmaci per la sclerosi multipla. Gli obiettivi sono: implementare l'appropriatezza e la sicurezza della terapia farmacologica ed ottimizzare la gestione e la cura del paziente.

Metodi. Le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci per la sclerosi multipla vengono inviate dal personale sanitario (medici, farmacisti, infermieri), tramite la piattaforma *online* Vigifarmaco. Quadrimestralmente vengono estratti i dati, successivamente analizzati ed elaborati, per essere condivisi tra i centri partecipanti. Avere un resoconto riguardo le reazioni avverse inserite è uno stimolo per il segnalatore ed è utile per tutti coloro che, in futuro, si troveranno a dover gestire eventi simili. Il materiale progressivamente raccolto viene inviato tramite newsletter e caricato sul *network* Google+, restando sempre accessibile, garantendo la disponibilità alla condivisione dei casi.

Risultati. Nel periodo gennaio 2017 - agosto 2018 sono state raccolte in totale 689 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci per la sclerosi multipla, di cui 518 non gravi (75%) e 171 gravi (25%). Il numero di segnalazioni relative a ciascun farmaco viene poi rapportato alla dose giornaliera consumata (rapporto ADR/DDD = *adverse drug reaction/defined daily dose*), osservando l'effettiva incidenza delle reazioni avverse in relazione al reale utilizzo del farmaco. Le differenze tra i farmaci sono significative.

Conclusioni. Il progetto di segnalazione spontanea di reazioni avverse a farmaci ha contribuito al rafforzamento di una sinergica collaborazione tra i centri sclerosi multipla della Lombardia. Si è inoltre evidenziato un incremento nel numero delle segnalazioni inviate ed una sempre maggiore diffusione della cultura della farmacovigilanza. Il ritorno di informazioni sulle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci, in tempi brevi, è di fondamentale importanza, sia come incentivo alla pratica della segnalazione, sia per meglio gestire, e se possibile prevenire, successive reazioni avverse.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI NEI GRANDI ANZIANI IN VENETO

Gennaro Nicola (a), Ferroni Eliana (a), Zoppellaro Giacomo (b), Denas Gentian (b), Fedeli Ugo (a), Zanella Luca (b), Padayattil Jose Seená (b), Costa Giorgio (c), Pengo Vittorio (b), Corti Maria Chiara (a)

(a) Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Padova

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

(c) Direzione Farmaceutico-Protetico-Dispositivi medici, Regione Veneto, Verona

Introduzione. I nuovi anticoagulanti orali (NOACs) rappresentano la terapia di prima linea, secondo le linee guida, per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (NVAF). I dati sulla loro efficacia e sicurezza, rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA), nei pazienti molto anziani (età >80 anni) sono scarsi.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettiva, attraverso l'uso dei flussi informativi sanitari regionali. Nel periodo luglio 2013 – dicembre 2015 sono stati arruolati i nuovi utilizzatori (*naïve*) dei farmaci in studio di età ≥ 80 anni, usando i codici ATC ed escludendo altre indicazioni per la terapia anticoagulante. Gli esiti in studio includevano sia eventi ischemici che emorragici. Il *follow up* dei pazienti è iniziato il giorno successivo la prima prescrizione - tranne che per gli esiti ictus ischemico ed infarto acuto del miocardio per i quali è stato considerato un periodo di *buffer time* di 28 giorni - ed è terminato al verificarsi del primo evento tra morte, esito in studio, fine dell'assistenza sanitaria regionale, cambio del farmaco. Sono state effettuate due analisi, una analisi *Intention To Treat* (ITT) assegnando i pazienti ai due gruppi in trattamento (NAO e AVK) in base alla prima prescrizione, ed una analisi *As Treated* (AT), che teneva in considerazione l'aderenza alla terapia. Sono stati stimati gli *Hazard Ratio* (HR) ed i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95% per misurare efficacia e sicurezza dei farmaci in studio.

Risultati. Sono stati identificati 15.136 pazienti anziani *naïve* (2.882 trattati con NOAC e 12.254 con VKA). In generale, utilizzando entrambi gli approcci metodologici, non si osservano differenze nell'occorrenza di ictus ischemico e sanguinamento maggiore tra i pazienti del gruppo NOAC vs VKA. Tuttavia, i due gruppi di pazienti mostrano un diverso profilo di sanguinamento maggiore: in particolare, nell'analisi AT, i pazienti che assumono NOAC hanno mostrato un sanguinamento gastrointestinale significativamente più alto (HR 1,81, IC 95% 1,12-2,94), specie dal tratto inferiore (HR 3,48, IC 95% 1,51-8,05) ed un sanguinamento intracerebrale significativamente più basso (HR 0,32, IC 95% 0,16-0,65).

Conclusioni. Nel confronto con VKA, l'uso dei NOAC in pazienti molto anziani riduce il rischio di emorragia intracerebrale e aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale, principalmente dal tratto inferiore.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELL'ANZIANO: STUDIO SUI FLUSSI INFORMATIVI PIEMONTESI

Gilardetti Marco (a), Ucciero Andrealuna (b), Poluzzi Elisabetta (c), Pagano Eva (a), Barone Adesi Francesco (d)

(a) *Epidemiologia Clinica e Valutativa, Centro per la Prevenzione Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino*

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

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

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

Introduzione. Le interazioni tra farmaci sono tra le principali cause di reazione avversa nei pazienti anziani: si stima siano responsabili di un terzo dei ricoveri ospedalieri in questa fascia di età e che rappresentino la quinta causa di morte tra i pazienti ricoverati. Tuttavia, i dati italiani di prevalenza disponibili in letteratura sono ancora limitati. Obiettivo del presente studio è stimare la prevalenza di interazioni farmacologiche con potenziale impatto clinico negli anziani piemontesi in politerapia.

Metodi. Mediante i flussi informativi della Regione Piemonte (farmaceutica convenzionata e distribuzione diretta e per conto) sono stati individuati soggetti anziani (>65 anni) in politerapia nel periodo 2011-2017. Questi sono stati definiti come tutti i soggetti che durante un anno del periodo in studio avevano assunto contemporaneamente farmaci appartenenti a 5 classi farmacoterapeutiche diverse (secondo il livello IV dell'ATC), con durate della terapia di almeno 180 giorni per ciascun farmaco. All'interno di questa popolazione, incrociando i dati delle prescrizioni di ciascun soggetto, è stata stimata la prevalenza di interazioni farmacologiche con potenziale impatto clinico. Queste ultime sono state selezionate utilizzando i risultati di precedenti studi epidemiologici.

Risultati. I soggetti anziani politrattati cronicamente in Piemonte erano il 15% della popolazione ultrasessantacinquenne. Tra questi pazienti, le più frequenti interazioni farmacologiche che abbiamo osservato nel 2017 sono state: ACE inibitori /sartani e Fans (21%), antidiabetici e β -bloccanti (21%), Fans/ASA e corticosteroidi (15%), ACE inibitori/sartani e diuretici risparmiatori di potassio (11%), ACE inibitori/sartani in combinazione con diuretici e Fans (11%), SSRI e Fans/ASA (10%), antidiabetici e fluorochinoloni (9%), diuretici e Fans (8%), antagonisti della vitamina K e inibitori di pompa protonica (3%), vitamina K-antagonisti e statine (3%). Nel corso del periodo 2012-2017 la prevalenza di tutte le interazioni riportate è rimasta costante o è diminuita, con l'importante eccezione delle interazioni tra antidiabetici e β -bloccanti, che sono aumentate del 11%.

Conclusioni. Il presente studio rappresenta, a nostra conoscenza, uno dei primi tentativi in Italia di valutare la frequenza di interazioni farmacologiche con potenziale impatto clinico negli anziani in politerapia. Lo studio mostra come questa popolazione sia esposta a un sostanziale rischio di inappropriata prescrizione; i risultati saranno utili per programmare specifici interventi di audit e monitorare l'evolvere del fenomeno nel tempo.

COSTO EFFICACIA DEL TRATTAMENTO LAI IN ASUR MARCHE AREA VASTA 2 JESI

Grinta Roberto
ASR Marche Area Vasta 2, Jesi

Introduzione. L'obiettivo del presente lavoro è di effettuare un *benchmarking* rispetto ad alcuni indicatori individuati dal Ministero della Salute con quelli rilevati nel DSM dell'ASUR Marche Area Vasta 2 Jesi; produrre un modello organizzativo che riesca ad impattare sull'efficienza organizzativa e quindi stimolare dei cambiamenti attivando strumenti e meccanismi operativi che siano in grado di migliorare l'efficienza organizzativa. L'obiettivo è migliorare il tasso di ospedalizzazione per patologie psichiatriche, la degenza media dei ricoveri il numero dei ricoveri ripetuti, e diminuire l'accesso alle strutture residenziali.

Metodi. In Area Vasta 2 Jesi, è stata eseguita un'analisi negli anni del fabbisogno dei costi diretti sanitari della patologia psichiatrica, evidenziando un costo/assistito di circa 2.200€ di cui il 67% assistenza ospedaliera, 19% farmaceutica e il 14% specialistica ambulatoriale. Si è costituito un gruppo multidisciplinare di miglioramento con crediti ECM, medico psichiatra, farmacista, psicologo, infermiere per analizzare il processo, effettuando una *root case analyse*. Una volta preso in carico il paziente con psicosi, il gruppo multidisciplinare inizia a lavorare in rete per definire tutte le procedure, attivare strumenti e meccanismi operativi indispensabili per il percorso.

Risultati. Negli anni 2016 e 2017 il tasso di ospedalizzazione per 100.000 abitanti per il DRG 430 – psicosi - è risultato di 126/100.000 abitanti, una percentuale di ricoveri ripetuti pari al 10% superiore di tre volte alla media complessiva (pari al 4%). Sono stati trattati con farmaci antipsicotici a lunga durata d'azione (LAI) 210 pazienti, il 42% dei totali in terapia con antipsicotici atipici. I pazienti trattati con LAI non hanno registrato ricoveri ripetuti. Si conosce, il costo medio del DRG 430 per psicosi ed il costo medio terapia per assistito con farmaci LAI si può calcolare il valore del costo efficace incrementale a terapia. L'ICER è favorevole rispetto all'importo del DRG 430.

Conclusioni. È da tener presente che il costo della terapia farmacologica fa parte di un conto economico specifico, mentre il costo del DRG è comprensivo della componente fissa e variabile diretta ed indiretta. Quando si definisce un percorso diagnostico terapeutico (PDTA) è fondamentale valutare il costo del processo assistenziale (*job order crossing*) e valutare con indicatori di *performance* e soprattutto di esito, l'efficacia del PDTA, nei modelli organizzativi individuati.

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER LA DESENSIBILIZZAZIONE DA SALI DI PLATINO E TAXANI

Guarneri Francesco, Bettoni Daria, Chiodelli Giulia, Zanetti Elisabetta, Testa Tullio Elia
Farmacia Aziendale, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili, Brescia

Introduzione. Alcune classi di chemioterapici sono associate a Reazioni d'Ipersensibilità (RI) più frequentemente rispetto ad altre, come i composti del Platino (PT) (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) ed i Taxani (TX) (paclitaxele, docetaxel). Grazie alle nuove strategie terapeutiche autorizzate ed al miglioramento delle proprietà farmacocinetiche-farmacodinamiche dei farmaci già in uso, negli ultimi anni si è osservato un incremento della sopravvivenza dei pazienti oncologici e, conseguentemente, anche del tempo d'esposizione a tali farmaci nell'arco della vita, con incrementato rischio di Reazioni Avverse (RA). Dall'estrazione delle reazioni avverse a questi farmaci dal database della rete nazionale di farmacovigilanza segnalate negli ultimi 13 anni in una grande realtà ospedaliera del nord Italia ha mostrato 4 RI gravi (anafilassi) indotte da PT e 5 indotte da TX su rispettivamente 92 e 46 RA totali. Spesso le strategie terapeutiche alternative non sono sufficientemente consolidate od efficaci: diventa indispensabile valutare i pazienti candidabili ad una desensibilizzazione mirata (DES), procedura in grado di indurre uno stato di tolleranza temporanea, che consente il trattamento chemioterapico, pur non eliminando completamente il rischio di ulteriori RI.

Metodi. È stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare tra farmacisti, medici ed infermieri al fine di definire l'iter diagnostico-terapeutico per i pazienti con pregresse RI a PT e TX.

Risultati. Tutti i pazienti con pregressa RI a PT o TX verranno indirizzati a valutazione allergologica: se presente indicazione (pregressa RI di tipo I, IVa o IVb di grado lieve/moderato) verranno eseguiti i patch test. Qualora risultasse necessaria la DES, lo specialista allergologo determinerà lo schema posologico basato sulla dose terapeutica (DT) desiderata, seguendo il protocollo di Castells M. (2008), ossia preparando 3 sacche di soluzione fisiologica dal volume di 250 ml, una contenente la DT, una contenente 1/10 della DT e la terza contenente 1/100 della DT, infuse partendo dalla meno concentrata ed incrementando progressivamente la velocità d'infusione. La durata della DES non è prevedibile, pertanto tale protocollo verrà applicato ad ogni infusione segnalando tempestivamente eventuali RA. È stata implementata la prescrizione informatizzata mediante software Log80 sia delle preparazioni necessarie per eseguire i *patch test*, sia dei protocolli di desensibilizzazione, riducendo così il rischio di errori legati alla prescrizione e garantire la tracciabilità.

Conclusioni. La standardizzazione delle modalità operative per la gestione della DES da PT o TX, frutto di collaborazione multidisciplinare, permette di garantire elevati standard di sicurezza ed il miglior trattamento possibile al paziente con pregressa RI.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI NAO RISPETTO AGLI AVK - STUDIO MULTICENTRICO IN ITALIA

Kirchmayer Ursula (a), Narduzzi Silvia (a), Mayer Flavia (b), Tuccori Marco (c,f), Leoni Olivia (d,e), Belleudi Valeria (a), Addis Antonio (a), Davoli Marina (a)

(a) Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma

(b) Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Sezione di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa

(d) Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, Milano

(e) Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese

(f) Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione. Dopo l'autorizzazione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) per la prevenzione di ictus ischemico/embolia sistemica in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) è stato avviato un progetto multicentrico per valutare efficacia e sicurezza dei NAO rispetto agli Anti-Vitamina-K (AVK) nelle regioni Lazio, Lombardia e Toscana.

Metodi. In base ai dati dei sistemi informativi sanitari è stato condotto uno studio di coorte utilizzando un *Sequential Propensity-Score (PS) matched design* nel periodo luglio 2013-dicembre 2015. In 9 periodi sequenziali sono stati arruolati i nuovi utilizzatori con FANV, caratterizzati per informazioni socio-demografiche e cliniche, appaiando a ogni utilizzatore di NAO uno di AVK in base al PS. Il *follow up* è iniziato il giorno successivo la prima prescrizione ed è terminato al primo evento tra morte, esito in studio, fine dell'assistenza sanitaria, cambio o interruzione del farmaco. L'esposizione è stata definita in base alle DDD, consentendo un *renewal grace period* di 90 giorni. Sono stati stimati gli *Hazard Ratio (HR)* e i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% per mortalità totale, mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus ischemico, ictus emorragico ed emorragia gastrointestinale. Per ogni periodo e per ogni esito sono state effettuate analisi sequenziali nelle tre regioni ed una meta-analisi ad effetti *random*.

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati 72.428 nuovi utilizzatori di anticoagulanti (Lazio: 19.201, Lombardia: 36.546, Toscana: 16.681), il 34% dei quali in trattamento con NAO (Lazio: 42%, Lombardia: 31%, Toscana: 33%). La percentuale dei pazienti che iniziano la terapia anticoagulante con un NAO aumenta nel tempo, e nel Lazio supera quella degli AVK a partire dal II trimestre 2015, mentre nelle altre due regioni alla fine dello studio la prima scelta di un NAO costituisce circa la metà dei casi. Dopo il *PS matching* hanno contribuito alle analisi 37.282 pazienti. La meta-analisi dell'ultimo periodo ha evidenziato un incremento di rischio per l'emorragia gastrointestinale associato all'uso di NAO (HR: 1,14, 95%CI: 1,07-1,15), mentre non si osservano rischi o benefici diversi tra utilizzatori di NAO e di AVK per gli altri esiti in studio (mortalità totale: HR: 1,00, 95%CI: 0,89-1,12; mortalità cardiovascolare: HR: 0,94, 95%CI: 0,78-1,15; infarto del miocardio: HR: 1,09, 95%CI: 0,87-1,36; ictus ischemico: HR: 1,03, 95%CI: 0,79-1,34; ictus emorragico: HR: 0,36, 95%CI: 0,10-1,33).

Conclusioni. Si evidenzia una diversa scelta del primo trattamento con anticoagulanti tra le regioni. Rispetto agli AVK l'uso dei NAO è associato a un maggiore rischio di emorragia gastrointestinale, mentre non si osservano rischi differenti per gli altri esiti.

VALUTAZIONE DEI COSTI SANITARI DIRETTI NEL MANAGEMENT DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E STIME DI POSSIBILE RISPARMIO LEGATO ALLE EPOETINE

Ingrasciotta Ylenia (a), Formica Dario (b), Ientile Valentina (b), Sultana Janet (a), Aiello Andrea (c), Toumi Mondher (d), Chinellato Alessandro (e), Tari Daniele Ugo (f), Gini Rosa (g), Pastorello Maurizio (h), Scondotto Salvatore (i), Cananzi Pasquale (j), Traversa Giuseppe (k), Rossi Mariangela (l), Trifirò Gianluca (a,b)*

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

(b) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Gaetano Martino, Messina*

(c) *Price and Market Access Department, Creativ-Ceutical, Milano*

(d) *Public Health Department, Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, Marsiglia, Francia*

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

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

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

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

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

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

(k) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(l) *Sezione Assistenza Farmaceutica e Integrativa, Regione Umbria, Perugia*

Introduzione. In Italia, l'Insufficienza Renale Cronica (IRC) è una patologia cronica in crescita, con rilevante impatto sui costi sanitari diretti. Le epoetine sono indicate per il trattamento dell'anemia associata ad IRC e contribuiscono al burden economico di questa patologia, sebbene l'introduzione dei biosimilari dell'epoetina alfa garantisca una riduzione del 20-30% di tali costi. In Italia, l'inizio della terapia con epoetine in pazienti con IRC è raccomandata qualora i livelli di emoglobina (Hb) siano inferiori a 11g/dl, da mantenere successivamente tra 11 e 12 g/dl. Obiettivi dello studio sono stati la valutazione dei costi medi sanitari diretti annuali dei pazienti con IRC nei differenti stadi (dializzati o meno), e specificamente attribuibili alle epoetine, ed il potenziale risparmio che si sarebbe potuto ottenere eliminando l'uso inappropriato delle epoetine e/o incrementando la proporzione di utilizzatori di epoetine biosimilari in cinque grandi aree geografiche italiane.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte, *population-based*, retrospettivo, multicentrico utilizzando le banche dati amministrative di regioni Toscana e Umbria, ed Unità Sanitarie Locali (Asl) di Caserta, Treviso e Palermo (circa 8 milioni di assistiti) dal 2009 al 2014. Sono stati identificati tutti gli utilizzatori incidenti di epoetine (nessun

trattamento nell'anno precedente alla data di prima dispensazione (Data Indice)) con IRC ed in trattamento farmacologico per almeno un anno. Sono stati calcolati i costi sanitari diretti (epoetine, farmaci concomitanti, ospedalizzazioni, test diagnostici/visite specialistiche e dialisi) medi annui per paziente, stratificando per stadio di IRC, laddove disponibile. È stato inoltre calcolato il risparmio medio annuo (relativamente all'uso di epoetine) ottenuto: a) ipotizzando uno scenario di mercato in cui il 25%, 50% e 75% dei pazienti in trattamento con epoetine era trattato con biosimilare; b) eliminando l'uso inappropriato di epoetine ($Hb > 11$ g/dL entro un mese precedente all'ID per la fase di correzione o $Hb > 12$ g/dL per la fase di mantenimento).

Risultati. Durante il periodo in studio, sono stati identificati 7.810 utilizzatori incidenti di epoetine con IRC (prodotto di riferimento: 14,6%, biosimilari: 15,4%, altre epoetine coperte da brevetto: 70,0%). Per 2.921 (37,4%) pazienti era disponibile l'informazione sullo stadio dell'IRC (stadio I-III: 40%, stadio IV-V: 27%, dialisi: 33%). I ricoveri ospedalieri (€5.370) rappresentavano la metà dei costi totali medi annui diretti per paziente nelle fasi I-V di IRC, mentre per i pazienti dializzati il 40% dei costi totali era rappresentato dal trattamento dialitico (€ 12.672). Il trattamento con epoetine contribuiva in misura minore ai costi sanitari diretti totali soprattutto nelle fasi avanzate di IRC (stadi I-III: 17,2%; stadi IV-V: 13,4%; dialisi: 6,7%). In totale, il 15% degli utilizzatori di epoetine riceveva il biosimilare durante gli anni di studio per un costo medio annuo per paziente legato a tali terapie pari a € 1.107. Ipotizzando una proporzione di utilizzatori di epoetine trattati con biosimilari pari al 25%, si sarebbero potuti risparmiare € 161.417 per i pazienti negli stadi I-III, € 112.512 per pazienti negli stadi IV-V e € 136.972 per quelli in dialisi; questo risparmio sarebbe aumentato fino a € 322.833 e € 484.250 assumendo un uptake del biosimilare pari al 50 e 75% rispettivamente negli stadi I-III, tra € 225.023 e € 343.397 negli stadi IV-V tra € 273.944 e € 410.916 in dialisi. Infine, eliminando l'uso inappropriato di tutte le epoetine all'inizio del trattamento, si sarebbe potuto ottenere un risparmio di € 37.041, che sarebbe aumentato fino a € 296.330 eliminando le dispensazioni inappropriate durante la fase di mantenimento.

Conclusioni. Il management dell'insufficienza renale cronica è molto complesso e costoso, soprattutto negli stadi più avanzati ed in particolare a causa della dialisi. L'incremento dell'uso di biosimilari di epoetine in pratica clinica potrebbe garantire un significativo risparmio della spesa farmaceutica. Tuttavia, strategie che promuovano l'uso appropriato delle epoetine potrebbe determinare risparmi ancora superiori nei pazienti con IRC.

- *Per conto di Italian Biosimilar Network (ItaBioNet)*

PREVALENZA DI POTENZIALI INTERAZIONI TRA FARMACI NEGLI ANZIANI IN EMILIA-ROMAGNA

Leonardi Luca (a), Ajolfi Chiara (b), Baraghini Manuela (c), Burato Sofia (d), Chiarello Antonella (e), Delmonte Valentina (f), Di Castri Lucio (g), Donati Monia (h), Fadda Antonella (e), Fedele Daniela (i), Ferretti Alessandra (j), Gabrielli Laura (j), Gobbi Silvia (c), Lughì Sereno (k), Mazzari Martina (g), Negri Giovanna (f), Orsi Carla (b), Pieraccini Fabio (k), Raschi Emanuel (d), Ravaglia Gianfranco (c), Renzetti Alessandro (b), Russi Elsa (f), Zanetti Barbara (h), Poluzzi Elisabetta (d)

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

(b) *Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Modena*

(c) *Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale Romagna, Forlì-Cesena*

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

(e) *Direzione Assistenza Farmaceutica, Azienda Unità Sanitaria Locale Imola, Bologna*

(f) *Farmaceutica territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Parma*

(g) *Farmaceutica territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza*

(h) *Dipartimento farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Bologna*

(i) *Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Ferrara*

(j) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia*

(k) *Direzione assistenza farmaceutica, Azienda Unità Sanitaria Locale Romagna, Forlì*

Introduzione. Le interazioni tra farmaci, in particolar modo nella popolazione anziana, possono comportare un incrementato rischio di sviluppare gravi eventi avversi. La popolazione anziana presenta numerose comorbidità, ricorre di frequente alla politerapia farmacologica e ha spesso un'alterata risposta ai farmaci per i fisiologici cambiamenti che comporta la senescenza. Scopo di questa analisi, parte di un progetto di farmacovigilanza attiva finanziato da AIFA e Regione Emilia Romagna, è valutare la prevalenza di interazioni clinicamente rilevanti, identificare quelle maggiormente diffuse e individuare la differenza nella loro frequenza tra i diversi territori dell'Emilia Romagna.

Metodi. Sono state selezionate 73 coppie di farmaci interagenti con esiti clinicamente rilevanti: dopo un'analisi della letteratura, le coppie definitive sono state identificate in base al rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale e la disponibilità di alternative terapeutiche. I dati di utilizzo dei farmaci nei soggetti over 65enni sono stati estratti dai flussi dei farmaci a erogazione diretta e assistenza farmaceutica territoriale di 9 Aziende Sanitarie dell'Emilia Romagna per il periodo 1 gennaio-30 giugno 2017. Per definire la presenza di ogni potenziale interazione nel singolo paziente, almeno un farmaco della coppia doveva raggiungere almeno 90 DDD (*Defined Daily Dose* - dose definita giornaliera) nel semestre considerato.

Risultati. La coorte totale è risultata di 834.707 pazienti over 65enni residenti presso le Aziende partecipanti. Il 18,4% della popolazione analizzata ha assunto più di 5 farmaci in

cronico e lo 0,7% ne ha assunti più di 10. L'interazione nettamente più diffusa è stata ACE-Inibitori-Fans (63.987 pazienti, 7,7% della popolazione). Molto frequente è stata anche la coppia alfa antagonisti (G04CA), utilizzati nell'ipertrofia prostatica benigna, e calcio antagonisti, presente nell'1,6% della popolazione (13.555 pazienti). Tra le più frequenti si riscontrano anche le interazioni SSRI-ASA e SSRI-Fans (rispettivamente 2,5% e 1,3%), ma con un'elevata variabilità tra le realtà locali (SSRI-Fans: 1,7%-3%). Un'elevata variabilità è stata riscontrata anche nell'interazione fluorochinoloni-antidiabetici (che oscilla tra 0,8-1,4%). Relativamente ai nuovi anticoagulanti orali (NAO), l'interazione più frequente è stata quella tra dabigatran e simvastatina, presente in 285 pazienti.

Conclusioni. Questa analisi mostra come il ricorso alla politerapia farmacologica sia frequente e conseguentemente lo sia il rischio di interazioni clinicamente rilevanti. Per cercare di ridurre ulteriormente la prevalenza delle interazioni, le Aziende Sanitarie presenteranno i risultati dell'analisi comparando i risultati delle diverse realtà locali. Ciò permetterà a ciascuna di focalizzare l'impegno di miglioramento verso le coppie per le quali ha valori più elevate rispetto alle altre Aziende Sanitarie.

SICUREZZA DI BEVACIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB PER UNA SCELTA SOSTENIBILE

Leonardi Luca (a), Agnoletto Laura (b), Damuzzo Vera (c), Mengato Daniele (d), Chiumente Marco (e)

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

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia, Ospedali Riuniti Padova Sud, Azienda ULSS 6 Euganea, Padova*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Padova*

(d) *Servizio Farmaceutico, Ospedale Centrale, Bolzano*

(e) *Direzione Scientifica della Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia, Milano*

Introduzione. Bevacizumab e ranibizumab sono anticorpi monoclonali che agiscono inibendo il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). L'utilizzo intravitreale di ranibizumab è indicato nella degenerazione maculare senile e nell'edema maculare diabetico. Attualmente anche il bevacizumab viene utilizzato nelle stesse patologie in quanto incluso nell'elenco dei farmaci ad uso consolidato. Ci sono numerose evidenze che dimostrano pari efficacia dei due principi attivi. Scopo di questa analisi è dimostrare la non inferiorità di bevacizumab nei confronti di ranibizumab in termini di sicurezza e valutare quale dei due trattamenti risulta maggiormente costo-efficace.

Metodi. Per dimostrare la non inferiorità in termini di sicurezza è stata realizzata una metanalisi selezionando da Medline 9 RCT (*Randomized Controlled Trial*) per l'indicazione degenerazione maculare senile e 3 RCT per l'edema maculare diabetico. Dagli studi selezionati sono stati estratti i dati di incidenza degli eventi avversi sistemici. È stata quindi effettuata, utilizzando il software *Open Meta Analyst*, un'analisi della risk difference (modello *random-effect* e intervallo di confidenza 95%). Per la valutazione del profilo farmacoeconomico è stata applicata la seguente query su Medline: (QALY OR "quality-adjusted") AND (cost[titl] OR economic[titl]) AND (Becavizumab OR Ranibizumab) AND (*age-related macular degeneration* OR *diabetic macular oedema*). Sono stati selezionati gli studi con setting europeo/nordamericano, contesti economicamente comparabili a quello italiano.

Risultati. La metanalisi ha dimostrato la non inferiorità di bevacizumab nei confronti di ranibizumab sia nella degenerazione maculare senile (la RD è risultata pari a 0,013 con un IC 95% da -0,018 a 0,044 e il *p-value* di non inferiorità <0,001) che nell'edema maculare diabetico (RD-0,002; IC 95% -0,037, 0,032; *p*<0,05). Dal punto di vista farmacoeconomico le analisi di costo-efficacia risultano tutte a favore della formulazione intravitreale di bevacizumab; l'utilizzo di ranibizumab comporterebbe un ICER pari a \$1.100.000.

Conclusioni. L'analisi dei dati relativi agli eventi avversi sistemici fornisce la prova di non inferiorità in termini di sicurezza di bevacizumab nei confronti di ranibizumab. Bevacizumab intravitreale rappresenta tuttora un *off-label* nonostante sia equivalente a ranibizumab sia dal punto di vista della sicurezza che dell'efficacia. In aggiunta, la

formulazione intravitreale di bevacizumab è preparabile in sicurezza presso numerose farmacie ospedaliere e le analisi farmacoeconomiche sottolineano come sia un'opportunità importante per un Servizio Sanitario Nazionale sostenibile.

INTEGRAZIONE TRA ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA E ATTIVITÀ DI *RISK MANAGEMENT* PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI PREVENIBILI E CORRELATE AD ERRORE TERAPEUTICO

Leoni Olivia (a,b), Cassano Antonia (b), Magistro Lucrezia (b), Florean Cecilia (b), Bilancio Maria Concetta (b), Della Rosa Cristina (a), Oria Cristina (a), Lattuada Paola (a), Maestroni Anna Maria (a)

(a) *Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese*

(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, Milano*

Introduzione. Una quota rilevante di reazioni avverse ai farmaci (ADR), stimata tra 18,7%-56% del totale, è generata da un errore terapeutico e le ADR prevenibili (P-ADR) rappresentano un problema di salute pubblica sia per i danni provocati al paziente sia per gli oneri di gestione delle patologie ad esse correlate. Nel 2018 presso l'Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza (FV), è stato avviato un progetto di ricerca con l'obiettivo di definire un sistema che integri competenze, metodologie e strumenti della FV con quelle del *Clinical Risk Management* per consentire un'efficace azione di prevenzione, rilevazione e gestione delle ADR. In una prima fase, sono state analizzate le segnalazioni di ADR inserite nella Rete Nazionale di FV (RNF) da Regione Lombardia per verificare la prevalenza di P-ADR e di errori terapeutici.

Metodi. Le segnalazioni di ADR gravi effettuate da operatori sanitari lombardi, inserite nella RNF dal 1/1/18 al 8/4/2018, sono state valutate in termini di prevenibilità (utilizzando l'algoritmo di Schumock) ed analizzate per tipo di errore e fase del processo di gestione del farmaco in cui si è verificato. Sono state escluse le segnalazioni "non valutabili" per scarsa qualità dei dati e quelle relative ad abuso (definiti a priori come prevenibili).

Risultati. Tra le 1.332 schede estratte: escluse 79 (5,2%) per scarsa qualità e 81 (6,1%) in quanto abusi; tra le 1.172 restanti, 886 (75,6%) sono state valutate "non prevenibili" (NP-ADR) e 286 (24,4%) "prevenibili" (P-ADR). Le p-ADR sono maggiormente correlate ai 3 criteri di Schumock relativi a dose, via, frequenza inappropriate (26,6% delle P-ADR), *compliance* del paziente (24,8%), monitoraggio esami (24%) e alle 3 fasi di gestione relative al monitoraggio-valutazione del paziente (31,7%), gestione del paziente (30,1%), somministrazione (21,1%). Errori più frequenti: monitoraggio non effettuato/non adeguato (34,7%), errore di dosaggio (34,7%), interazione (14,5%), farmaco sbagliato (8,6%). Farmaci più implicati: warfarin (12,3%), insulina (7,5%), acido acetilsalicilico (4,5%), metformina (3,1%). Le P-ADR prevalgono negli anziani (58%) e sono comprese tra "Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura" (19%).

Conclusioni. L'analisi conferma la necessità di svolgere azioni di sensibilizzazione, condivise tra operatori della FV e del *Risk management*, rivolte a pazienti e medici per migliorare l'appropriatezza d'uso di medicinali, in particolare di quelli ad ampio impiego e da tempo in commercio che tuttavia richiedono un costante monitoraggio. Inoltre, risulta ancora scarsa la completezza e la qualità delle segnalazioni.

EVENTI AVVERSI POST-VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE GENERALE E LORO PREDITTORI DI GRAVITÀ IN PEDIATRIA: STUDIO DI FARMACOVIGILANZA NELLA REGIONE TOSCANA

Lombardi Niccolò (a), Crescioli Giada (a), Bettioli Alessandra (a), Tuccori Marco (b,c), Rossi Marco (d), Bonaiuti Roberto (a), Ravaldi Claudia (e), Levi Miriam (f), Parrilli Maria (d), Banfi Roberto (d), Mugelli Alessandro (a), Azzari Chiara (f,g), Bonanni Paolo (f), Vannacci Alfredo (a,e)

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

(b) *Sezione di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(c) *Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

(d) *Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi, Firenze*

(e) *CiaoLapo Onlus, Tutela della Gravidanza e della Salute Perinatale, Prato*

(f) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze*

(g) *Dipartimento di Immunologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze*

Introduzione. L'evento avverso correlato ad immunizzazione (AEFI) è un evento clinico che non ha necessariamente una relazione causale con il vaccino. Nell'ultimo decennio, sulla base di presunti eventi avversi gravi, è stato osservato un aumento del numero di pazienti/genitori che si sono dimostrati diffidenti nei confronti della vaccinazione. Pertanto, alla luce del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e considerando le caratteristiche dei vaccini, lo scopo del presente studio è stato quello di caratterizzare gli AEFI nella popolazione generale, valutandone frequenza, evitabilità e potenziali predittori di gravità, in relazione al numero di vaccini e antigeni somministrati contemporaneamente.

Metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo condotto sulle schede di segnalazione di sospetti AEFI raccolte in Toscana nel 2017. Sono stati raccolti i dati demografici dei pazienti e il loro stato clinico, i vaccini sospetti e la descrizione degli AEFI. La causalità e l'evitabilità sono state valutate utilizzando gli algoritmi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e di Schumock e Thornton. La regressione logistica è stata utilizzata per stimare i *Reporting Odds Ratio* (ROR) dei potenziali predittori di gravità degli AEFI nei bambini.

Risultati. In Toscana, nel 2017 sono state raccolte e valutate un totale di 223 schede di segnalazione di sospetti AEFI e sono stati osservati 570 AEFI su un totale di 695.769 dosi somministrate (0,82/1.000 dosi). 139 AEFI sono stati definiti come gravi, di cui 83 hanno portato al ricovero in ospedale. Le segnalazioni erano per lo più correlate ad un solo vaccino e ad un totale di 2-5 antigeni somministrati simultaneamente (n=364). Tra le

segnalazioni con più di un vaccino, solo 14 AEFI hanno presentato una potenziale interazione. Il vaccino più frequentemente riportato è stato quello contro il meningococco B. Il rischio di AEFI grave è stato significativamente più alto nei maschi ($p=0,036$). Il numero totale di antigeni somministrati non era correlato alla gravità degli AEFI ($p=0,940$). Complessivamente, solo 46 AEFI (8,1%) erano prevenibili e la maggior parte di essi ($n=375$) era coerentemente correlata con l'immunizzazione. Considerando il numero di dosi somministrate, il più alto tasso di AEFI è stato osservato per il vaccino contro il pneumococco (5,70/1.000 dosi).

Conclusioni. Il tasso di segnalazione di sospetto AEFI in Toscana è stato considerevolmente basso e la maggior parte delle segnalazioni è risultata non grave (75,6%) e non evitabile (91,9%). Il numero di antigeni somministrati simultaneamente non ha influenzato il rischio di riportare AEFI gravi nei bambini, confermando la sicurezza dei vaccini combinati. La farmacovigilanza può rappresentare quindi la migliore strategia per caratterizzare il peso clinico degli AEFI nella popolazione generale, supportando gli operatori sanitari nell'affrontare le preoccupazioni dei pazienti circa la sicurezza dei vaccini raccomandati nei programmi di immunizzazione nazionali ed internazionali.

ASSISTENZA FARMACOLOGICA GARANTITA DAL SSN: TRA RACCOMANDAZIONI REGIONALI E LEA

Luzi Eleonora, Carletti Chiara, Carletti Emanuele
Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. In questi anni la stessa Corte Costituzionale ha ribadito più volte che “[...] nel sistema di assistenza sanitaria delineato dal legislatore nazionale fin dalla emanazione della legge di riforma sanitaria, l’esigenza di assicurare la universalità e la completezza del sistema assistenziale nel nostro Paese [...] si scontra ancora attualmente, con la limitatezza delle disponibilità finanziarie che annualmente è possibile destinare [...] al settore sanitario”. Per tale ragione, l’esercizio dell’attività prescrittiva da parte del medico, non è rimessa alla sua totale discrezionalità, al contrario essa deve concretizzarsi in un’analisi rispettosa delle norme di settore, delle indicazioni fornite dal Ministero della Salute nelle schede tecniche, di quelle contenute nelle note AIFA e di quelle elaborate dalla Commissione Unica del Farmaco. Un ulteriore limite alla autonomia e discrezionalità del medico nell’attività di prescrizione del farmaco, è dovuto al progressivo peso acquisito in questi anni da parte delle Regioni in materia di spesa pubblica farmaceutica, con significative e per nulla trascurabili ripercussioni sulla garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che devono rimanere uniformi su tutto il territorio nazionale al fine specifico di evitare ingiustificate disparità di trattamento terapeutico tra pazienti appartenenti a differenti Regioni.

Metodi. Sono state confrontate le pronunce della giurisprudenza, costituzionale e amministrativa, nel decennio compreso dal 2007 al 2017 (particolarmente Consiglio di Stato, Sez. III, 29 settembre 2017, n. 4546).

Risultati. Dal confronto delle pronunce considerate si chiarisce che “il complesso delle disposizioni legislative dedicate a regolare la materia affida esclusivamente all’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le funzioni relative al rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali, alla loro classificazione, alle relative indicazioni terapeutiche, [...] al regime di rimborsabilità e al monitoraggio del loro consumo” e che “resta preclusa alle Regioni la previsione, sia in via legislativa che amministrativa, di un regime di utilizzabilità e di rimborsabilità contrastante e incompatibile con quello stabilito, in via generale [...] dall’AIFA a livello nazionale”. Da ciò se ne deduce la illegittimità di quelle raccomandazioni regionali, che di fatto introducono limiti aggiuntivi e rigorosi accertamenti “circa l’impiego di alcune terapie farmacologiche rispetto ai presupposti e ai requisiti già individuati a livello nazionale per esse dall’AIFA [...]”.

Conclusioni. Con l’affermazione del principio per cui le Regioni non possono limitare i livelli essenziali di assistenza, nemmeno “raccomandando” ai medici l’utilizzo di alcuni farmaci rispetto ad altri, valutati come meno convenienti nel rapporto costi/benefici, il legislatore attua l’effettiva garanzia del nucleo essenziale del diritto alla salute in modo uniforme sul territorio nazionale.

OPINIONE DEI MEDICI VACCINATORI ALLA LUCE DELLE RACCOMANDAZIONI NAZIONALI, POLITICHE REGIONALI E APPROPRIATEZZA D'USO DEI VACCINI ANTI-INFLUENZALI IN ITALIA

Mandò Tacconi Francesco (a), Panatto Donatella (b), Lai Piero Luigi (b), Bechini Angela (a), Bonanni Paolo (a), Boccalini Sara (a)

(a) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze*

(b) *Dipartimento di Scienze della Salute, Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili, CIRI-IT, Università degli Studi, Genova*

Introduzione. L'influenza rappresenta un serio problema di sanità pubblica con rilevanti costi diretti e indiretti per la gestione dei casi, delle complicanze e delle ospedalizzazioni, specialmente negli anziani. In Italia sono disponibili diversi tipi di vaccini. Le evidenze scientifiche dimostrano che ciascun tipo di vaccino potrebbe essere più appropriato per specifici strati di popolazione. Mentre il concetto di appropriatezza/uso preferenziale dei singoli vaccini viene generalmente adottato a livello centrale, poco si conosce sull'atteggiamento dei medici. Pertanto, è stata realizzata un'indagine per valutare la conoscenza e opinione sulle raccomandazioni per la prevenzione dell'influenza, sulle politiche vaccinali regionali e sulla possibilità di somministrazione dei vaccini in base a criteri di appropriatezza dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei pediatri.

Materiali. Le Università di Firenze e Genova hanno realizzato per lo studio un questionario *ad hoc* e invitato, tramite il CIRI-IT, a partecipare 560 medici afferenti al sistema italiano di sorveglianza dell'influenza (InfluNet).

Risultati. Sono stati raccolti ed analizzati 372 questionari (tasso di risposta: 66,4%). L'83,0% dei partecipanti erano MMG e il 17,0% erano pediatri. Secondo la maggior parte dei medici (93,5%) è necessario aumentare le coperture vaccinali. L'84,4% dei medici ritiene che l'attuale offerta vaccinale gratuita (soggetti ≥ 65 anni, categorie a rischio e di rilevanza sociale) debba essere ampliata a tutta la popolazione (38,5%), alla popolazione di 50-64 anni (29,6%) e a tutta la popolazione lavorativa (28%). Il 90% dei medici ritiene che alcuni tipi di vaccino (vaccino trivalente adiuvato e vaccino quadrivalente) siano più appropriati per specifici gruppi di popolazione. Sebbene, il 75% degli intervistati dichiarò di aver ricevuto un numero adeguato di dosi di vaccino, solo la metà riferisce di poter gestire il tipo di vaccino più appropriato per i propri pazienti. Per il 93,2% sarebbe opportuno avere a disposizione linee guida/raccomandazioni esplicite sull'appropriatezza/preferenza di uso dei diversi vaccini, tenendo in considerazione le diverse realtà regionali/locali.

Conclusioni. I medici evidenziano la necessità di avere a disposizione specifiche raccomandazioni istituzionali per un uso appropriato dei vaccini disponibili per i diversi gruppi di popolazione. La disponibilità di linee-guida potrebbe portare all'aumento delle coperture vaccinali e alla migliore gestione del lavoro dei medici. I risultati dello studio sono coerenti con gli attuali documenti normativi italiani (Circolare dell'influenza - stagione 2018-2019) e britannici (PHE e JCVI) che indicano il vaccino adiuvato come la scelta più appropriata per gli anziani e le formulazioni quadrivalenti per le età più giovani.

STRATEGIE PER RIDURRE IL CONSUMO DI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI NEGLI ULTRA 65ENNI

Marino Nidia Patricia, Codeluppi Marco, Marconi Bettina, Bianconi Lina, Busani Corrado,
Luxardo Annachiara

Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. Gli antinfiammatori non steroidei (Fans) esercitano azione antinfiammatoria, antidolorifica, antipiretica ma anche tossicità renale, cardiovascolare e gastrica e sono oggetto di interazioni (ACE-inibitori, Sartani, SSRI, diuretici, metformina, spesso impiegati nell'ultra 65enne). Nel dolore osteoarticolare da osteoartrosi, è un'indicazione rimborsata dall'SSN secondo nota AIFA 66. Recenti Linee Guida privilegiano tra gli antidolorifici il paracetamolo, e riducono il consumo di Fans per i potenziali effetti collaterali. Nei distretti di Reggio Emilia sono stati realizzati eventi di formazione continua per Medici di Medicina Generale (MMG) approfondenti i rischi dei Fans "in cronico" e possibili interazioni farmacologiche, diversi Nuclei Cure Primarie (NCP) hanno condotto progetti di miglioramento e Audit. Per ridurre il consumo di Fans nell'osteartrosi un ruolo importante è dato dai progetti di Attività Fisica Adattata (AFA).

Metodi. Il consumo di Fans è stato valutato dal Dipartimento Farmaceutico dell'Asl di Reggio Emilia. Il monitoraggio è stato fatto sulla convenzionata dei soli MMG (ricette redatte dai MMG a carico del SSN secondo la nota AIFA 66) con il livello di dettaglio Asl - Distretto - NCP negli anni 2016 e 2017 come valore totale di DDD/1000 assistibili pesati/die nella fascia degli ultra 65enni. Le Unità farmaceutiche decentrate del Dipartimento Farmaceutico hanno fornito supporto agli incontri di NCP del MMG per individuare i pazienti con possibili interazioni farmacologiche potenzialmente dannose. I laureati in scienze motorie con l'AFA hanno raccolto per ogni utente la valutazione del dolore (VAS) all'inizio e alla fine del corso che sono stati elaborati dalla sezione reggiana di UISP, in collaborazione con la società sportiva Arena di Montecchio e dalla società Sportiva Onda della Pietra per il distretto di Castelnovo ne' Monti.

Risultati. In tutta l'ASL di Reggio Emilia il consumo di Fans prescritti dai MMG è calato dal 2016 al 2017 (-8,75%). I cali più consistenti si sono avuti sui distretti di Guastalla (-21,30%), Castelnovo ne' Monti (-17,86%) e Scandiano (-9,19%) dove sono stati fatti i progetti di miglioramento. Il dato più interessante è quello della fascia di età degli ultra 65enni, dove il calo si mantiene costante negli anni e questo testimonia che la focalizzazione sulla nefrotossicità, sugli effetti cardiovascolari e sulle interazioni farmacologiche sta ottenendo risultati costanti nel tempo, soprattutto nel distretto di Castelnovo ne' Monti che ha registrato un calo consistente dell'uso di Fans.

Conclusioni. Il risultato testimonia l'efficacia delle iniziative per la gestione del dolore da osteoartrosi, tra queste la promozione dell'attività fisica con i corsi AFA. Nella quasi totalità dei casi abbiamo una riduzione dei valori della VAS tra l'inizio e la fine del corso.

CONCORRENZA LIMITATA ED EFFICIENZA DELLE GARE REGIONALI: IL CASO DEGLI ACQUISTI DEI VACCINI OBBLIGATORI DA PARTE DEL SSN

Milozzi Federica (a), Da Cas Roberto (b), Traversa Giuseppe (b), Trotta Francesco (a)
(d) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma
(e) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. La disponibilità in commercio di diverse opzioni terapeuticamente equivalenti che possono essere messe in competizione nell'ambito delle gare regionali ha come effetto atteso una diminuzione dei prezzi di acquisto da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Un caso particolare è rappresentato dai vaccini obbligatori, i quali, pur essendo classificati in fascia C (prezzo libero), sono acquistati direttamente dalle strutture dell'SSN (con sconto minimo del 50%) attraverso gare condotte a livello regionale. L'obiettivo è valutare gli effetti della concorrenza nel mercato dei vaccini obbligatori e l'efficienza delle gare regionali.

Metodi. I dati utilizzati sono stati estratti dal flusso della "Tracciabilità del farmaco" e si riferiscono all'acquisto di medicinali nel 2017 da parte delle strutture dell'SSN. L'analisi ha incluso solo i dieci vaccini obbligatori ai sensi della legge 119/2017. Per valutare l'efficienza delle gare regionali, per ogni specialità sono stati calcolati il prezzo medio di acquisto e il prezzo medio al pubblico, per dose, a livello regionale; inoltre è stata stimata la correlazione tra il numero di dosi acquistate e il prezzo medio di acquisto. Per descrivere la variabilità dei prezzi per ogni vaccino sono stati calcolati: la media e la deviazione standard, la mediana, il 25° e 75° percentile. Per valutare gli effetti della concorrenza, sono state identificate le differenze fra prezzi al pubblico e prezzi medi di acquisto SSN, anche in relazione al numero di aziende/specialità per tipologia di vaccino obbligatorio.

Risultati. In oltre il 90% delle dosi vendute, le specialità sono riconducibili a tre aziende (GlaxoSmithKline, Sanofi e MSD). Nel caso dei vaccini antipolio, difterite-tetano-pertosse (DTP) e quadrivalente (DTP-polio), tutte le specialità commercializzate sono prodotte da un'unica azienda (GlaxoSmithKline). Il prezzo di acquisto per il SSN presenta uno sconto medio, rispetto al prezzo al pubblico, superiore allo sconto di legge del 50%. I vaccini per i quali si registra una maggiore concorrenza, misurata in termini di maggiore differenza di sconto tra due specialità, sono il vaccino MPR (-63%; -70%), il vaccino esavalente (-52%; -67%). La variabilità regionale nel prezzo medio di acquisto dei vaccini obbligatori risulta molto contenuta: la differenza tra minimo e massimo, calcolata sul complesso dei vaccini obbligatori, è in media di 4 Euro. I prezzi medi di acquisto regionale non sono correlati ai volumi delle dosi acquistate.

Conclusioni. Nonostante la presenza di pochi attori industriali, il sistema delle gare regionali permette di ridurre i prezzi di acquisto per il SSN. Tuttavia, il prezzo medio di acquisto dei vaccini obbligatori non presenta differenze regionali ed è indipendente dalle quantità acquistate.

📍 VIGIERBE: NUOVO TOOL PER LA SEGNALAZIONE ONLINE DI EVENTI AVVERSI LEGATI A PRODOTTI NATURALI, OMEOPATICI O INTEGRATORI ALIMENTARI

Moretti Ugo, Gonella Laura Augusta, Lora Riccardo
Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse è strumento fondamentale nella sorveglianza del profilo di rischio dei medicinali. Il problema principale in questo contesto è la sottosegnalazione, che è anche legata alle difficoltà tecniche e “burocratiche” che possono ostacolare l’invio della segnalazione. Nella sorveglianza dei medicinali tradizionali la normativa europea ha spinto fortemente nel coinvolgimento diretto dei cittadini, ma ha anche suggerito agli Stati membri di investire risorse nel trovare metodi alternativi alla segnalazione rispetto al modulo cartaceo. Molti Paesi hanno attivi sistemi per la segnalazione *online*, che affiancano i sistemi tradizionali di segnalazione (posta, fax, email, telefono). Dove viene attivata, la segnalazione *online* mostra un impatto molto positivo sul numero di segnalazioni ricevute. Gli strumenti di accesso alle informazioni sul web sono in continua evoluzione, l’utilizzo di sistemi mobili è ormai prevalente rispetto al classico PC. In questo ambito importanti progetti europei (ad esempio WebR-ADR) hanno valutato l’efficacia di specifiche app per smartphone sia per la segnalazione che per l’informazione sulle reazioni avverse. Per quanto riguarda i prodotti naturali, omeopatici o integratori la raccolta delle segnalazioni in alcuni Paesi (ad esempio nel Regno Unito e in Olanda) utilizza gli stessi strumenti *online* dei medicinali tradizionali. In Italia il sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale è separato dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), gestito dall’Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con L’AIFA e Ministero della Salute. Segnalazioni che riportano prodotti naturali possono però essere anche presenti nella RNF se responsabili della reazione avversa assieme ad altri medicinali tradizionali. Il sistema di sorveglianza dei prodotti naturali ha raccolto in questi anni circa 1.500 segnalazioni, in larga parte provenienti da operatori sanitari, tutte compilate sul modulo cartaceo, inviato per fax o email. Dal 12 dicembre di quest’anno è attivo il sito Vigierbe (www.vigierbe.it) dove è possibile inviare la segnalazione *online*. Il sito è raggiungibile ed utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione per l’utilizzo. La struttura dei dati in Vigierbe è compatibile con il formato ICH E2B(R3), standard internazionale del formato dei dati in farmacovigilanza. Questo consentirà un facile scambio di informazioni tra Vigierbe e la RNF, importante per tutte le segnalazioni che riportino interazioni tra prodotti naturali e farmaci tradizionali. L’accessibilità del sito ai sistemi mobili consentirà un più facile accesso alla segnalazione da parte dei cittadini, che potranno anche sfruttare le caratteristiche ora disponibili su tutti i sistemi mobili (es. dettatura vocale o utilizzo di fotografie come allegato).

DIFFERENZE DI SESSO NELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE NELLA PRATICA CLINICA

Olmastroni Elena (a), Boccalari Mezio Taddeo (a), Tragni Elena (a), Rea Federico (b,c), Merlino Luca (d), Corrao Giovanni (b,c), Catapano Alberico Luigi (a,e), Casula Manuela (a)
(a) *Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano*
(b) *Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Milano*
(c) *Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano*
(d) *Osservatorio epidemiologico, Regione Lombardia, Milano*
(e) *IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano*

Introduzione. Diversi studi hanno dimostrato una differenza tra soggetti di sesso maschile e femminile non solo nella risposta ai farmaci ma anche nel loro utilizzo. Obiettivo dello studio era valutare l'effetto del sesso sull'aderenza alla terapia con statine e il differente impatto di alcuni fattori influenzanti l'aderenza tra uomini e donne.

Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo, identificando dai database amministrativi lombardi tutti gli assistiti di almeno 40 anni con una prima prescrizione di statine tra 01/01/2002 e 31/12/2009. È stata valutata l'aderenza nel primo anno mobile di terapia come *Medication Possession Ratio* (MPR), definendo un livello ottimale di aderenza per valori di $MPR > 0,80$. Modelli di regressione log-binomiale stratificati per sesso sono stati impiegati per stimare i Rischi Relativi (RR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) per l'associazione tra scarsa aderenza e fattori influenzanti. È stata infine valutata l'aderenza al trattamento a 3 anni di *follow up* (FU).

Risultati. Sono stati identificati 384.518 donne (età media $64,9 \pm 10,7$ anni) e 379.824 uomini (età media $62,0 \pm 10,6$ anni) nuovi utilizzatori di statine, di cui rispettivamente il 33,6% e il 28,4% con una sola prescrizione. Gli uomini avevano un MPR superiore ($0,49 \pm 0,34$ vs $0,42 \pm 0,32$, $p < 0,001$; RR: 0,958; 0,956-0,960). Solo il 19% delle donne e il 27% degli uomini presentavano livelli ottimali di aderenza al primo anno di FU ($p < 0,001$). Il rischio di non essere aderenti si riduceva più per le donne che per gli uomini in presenza di diabete (RR: 0,913; 0,909-0,917) vs 0,971; 0,968-0,974), eventi cardiovascolari pregressi (RR: 0,897; 0,893-0,902) vs 0,918; 0,915-0,921) e con uno *status* di comorbilità più severo (RR per *Charlson Comorbidity Index* (CCI) uguale a 1: 0,881; 0,873-0,889) vs 0,945; 0,940-0,950); RR per $CCI \geq 2$: 0,905; 0,896-0,913) vs 0,974; 0,969-0,979). Non sono state identificate differenze di sesso significative per presenza di terapia concomitante antipertensiva e uso di statine ad alta potenza. Solo il 17,5% delle donne e il 21,6% degli uomini con un $MPR > 0,8$ alla fine del primo anno continuava ad avere livelli ottimali di aderenza al terzo anno di FU.

Conclusioni. L'utilizzo non occasionale e l'aderenza al trattamento ipolipemizzante era maggiore negli uomini. Sono emerse differenze di sesso significative per alcuni fattori impattanti l'aderenza. Nella pratica clinica è necessario considerare queste differenze, che permetteranno di personalizzare gli approcci terapeutici e migliorarne l'aderenza.

ANALISI DEI BISOGNI DI FARMACOVIGILANZA SUL TERRITORIO

Panzeri Ferdinando (a), Nisic Andrea Angelo (a), Marangon Veronica (a), Manfredi Lucia Adele (a), Palimieri Giorgia (a), Avvantaggiato Matteo (a), Pirrone Antonio (a), Pizzonia Maria Grazia (a), Valsecchi Valter (b)

(a) Servizio Assistenza Farmaceutica, Agenzia Tutela della Salute Brianza Farmaceutico, Lecco

(b) Dipartimento Cure Primarie, Agenzia Tutela della Salute Brianza Farmaceutico, Lecco

Introduzione. Al fine di incrementare la conoscenza della Farmacovigilanza sul territorio e la segnalazione *web-based* si è somministrato ai sanitari dei tre distretti una *survey* per attuare attività migliorative.

Metodi. Il questionario anonimo compilabile *online* composto da 15 domande a risposta multipla suddivise per argomento. Hanno risposto 418 operatori sanitari: 66% medici territoriali (16% pediatri di libera scelta, 40% medici di medicina generale); 10% medici (Residenza Sanitaria Assistenziale/Residenza Sanitaria Disabili - Specialista); 33% farmacisti; 1% infermieri.

Risultati. Di seguito i risultati significativi: 86% sa a chi e come deve essere segnalata una sospetta reazione avversa (ADR); 54% conosce le tempistiche della segnalazione; 39% conosce le tempistiche per i vaccini e biologici; 50% sa quali informazioni aggiuntive rendono più efficace la segnalazione; 88% ritiene utile partecipare ad eventi di farmacovigilanza; 38% conosce i progetti di farmacovigilanza attiva e il 61% li ritiene utili come supporto alla segnalazione; 35% conosce Vigifarmaco (25% lo ha utilizzato); 53% ritiene una *news-letter* di farmacovigilanza uno strumento per l'attività professionale (83% conosce/legge/riceve le Note Informative Importanti AIFA). L'analisi dei dati ci ha permesso di identificare i fattori di processo che presentano delle problematiche in termini di scarsa propensione alla segnalazione, in modo da poter intervenire più efficacemente per rimediare a tale inefficienza ed accrescere la propensione alla segnalazione in tutto il territorio. Dai risultati è emersa la necessità di programmare una serie di attività al fine di incentivare la formazione generale degli operatori sanitari: incontri "mirati" con *team* multidisciplinari operando per ambiti clinici (Residenza Sanitaria Assistenziale, Pediatri di Libera Scelta, Medici di Medicina Generale); partecipazione attiva dei segnalatori nel processo formativo con *report* di esperienze; miglioramento (frequenza, numero di informazioni) della nostra *newsletter* diffusa capillarmente sul territorio; incentivazione alla partecipazione a progetti di Farmacovigilanza attiva regionali e nazionali; assistenza attiva nel processo di segnalazione, da parte delle ASL, anche con monitor dedicati.

MAPPATURA MALATTIE RARE NELL'AGENZIA DI TUTELA DELLA SALUTE BRIANZA ALLA LUCE DEL DPCM 12 GENNAIO 2017

Panzeri Ferdinando (a), Nisic Andrea Angelo (a), Marangon Veronica (a), Manfredi Lucia Adele (a), Palimieri Giorgia (a), Avvantaggiato Matteo (a), Pirrone Antonio (a), Pizzonia Maria Grazia (a), Valsecchi Valter (b)

(a) Servizio Assistenza Farmaceutica, Agenzia Tutela della Salute Brianza Farmaceutico, Lecco

(b) Dipartimento Cure Primarie, Agenzia Tutela della Salute Brianza Farmaceutico, Lecco

Le malattie rare costituiscono un'area prioritaria di sanità pubblica sia per le dimensioni del problema che per le complesse e gravose problematiche assistenziali e sociali che la rarità della patologia comporta per i pazienti, quali la difficoltà di una diagnosi tempestiva e appropriata e la limitata disponibilità di terapie efficaci. Con la pubblicazione del Decreto del Presidente del Consiglio 12/01/2017 sui Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), sono entrati in vigore alcuni cambiamenti nell'elenco delle patologie rare. Linkando il codice fiscale assistito con la relativa esenzione si è mappato l'incidenza delle malattie rare. Gli assistiti totali con malattia rara diagnosticata sono 8.809 (prevalenza 72 su 100.00 abitanti; 53,1% femmine-F; 46,1% maschi-M). Qui di seguito la suddivisione in base al gruppo di appartenenza delle malattie rare comprensiva anche della suddivisione per genere. Gruppo 16 - alcune condizioni morbose di origine perinatale 0,06% (0,05% F; 0,01% M); gruppo 1 - malattie infettive e parassitarie 0,07% (0,03% F; 0,03% M); gruppo 10 - malattie apparato respiratorio 0,8% (0,3% F; 0,5% M); gruppo 12 - malattie apparato genito-urinario 1,2% (0,8% F; 0,4% M); gruppo 11 - malattie apparato digerente 1,9% (0,9% F; 0,98% M); gruppo 5 - malattie sistema immunitario 3,2% (1,6% F, 1,6% M); gruppo 2 - tumori 3,4% (1,6% F; 1,8% M); gruppo 13 - malattie cute e tessuto sottocutaneo 3,7% (2,2% F; 1,4% M); gruppo 3 - malattie ghiandole endocrine 6,6% (4,4% F; 2,2% M); gruppo 9 - malattie sistema circolatorio 7,4% (4,4% F; 3% M); gruppo 14 - malattie sistema osteomuscolare e tessuto connettivo 9,9% (8,6% F; 1,3% M); gruppo 4 - malattie metabolismo 10% (2,7% F; 7,3% M); gruppo 8 - malattie apparato visivo 11,6% (4,5% F; 7,1% M); gruppo 15 - malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche 12,5% (7,1% F; 5,4% M); gruppo 6 - malattie sangue e organi ematopoietici 13,6% (7,2% F; 6,4% M); gruppo 7 - malattie sistema nervoso centrale e periferico 14% (6,9% F; 7,6% M). Assistiti spostati nelle malattie croniche 5.398 (71,2% F; 28,8 M%) così suddivisi: 85,3% sprue celiaca (70,6% F; 29,4% M); 10,1% connettiviti indifferenziate (92,3% F; 7,7% M); 1,6% sindrome di Down (48,8% F; 51,2% M); 1,34% dermatite erpetiforme (47,2% F; 52,8% M); 1,1% sindrome di Klinefelter (100% M); 0,3% sindrome di Kawasaki (35,3% F; 64,7% M); 0,2% sindrome di Reifenstein (91,7% F; 8,3% M); 0,04% malattia di Waldmann (50% F; 50% M); 0,02% apnea infantile (100% M); assistiti inseriti nelle nuove MR: 880 (77% F; 23% M); 31,6% sclerosi sistemica progressiva (47,1% F; 52,9% M); 68,4% astenia grave (90,7% F; 9,3% M). Assistiti con MR non LEA 18 (33,3% F; 66,6% M); 17 sindrome di Kawasaki (6% F; 11% M); 1 apnea infantile (M). Dall'analisi si partirà per la valutazione dei bisogni e facilitazione di accesso alle cure e dei percorsi diagnostici dei nuovi LEA.

PREVENZIONE DEL RISCHIO CLINICO ATTRAVERSO UNA GESTIONE APPROPRIATA E SICURA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Pellitta Maria Cristina

Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Modena e Reggio Emilia

Introduzione. Il rischio che un farmaco possa avere una risposta indesiderata, nociva e non prevedibile è correlato a situazioni che si riscontrano in particolar modo in pazienti geriatrici, pediatrici, oncologici, diabetici e cardiovascolari che presentano una complessa articolazione dei percorsi assistenziali.

Metodi. Per prevenire errori di posologia e possibilità di interazioni farmacologiche, la prescrizione dei farmaci è supportata da software che in presenza di interazioni producono degli alert e da personale sanitario che si occupa del processo di ricognizione e riconciliazione farmacologica. Attualmente, presso la distribuzione diretta del Policlinico di Modena, è in atto un progetto di analisi delle terapie dei pazienti afferenti per presa in carico assistenziale: il farmacista, supportato dal programma Infologic® e dalla banca dati Micromedex Drug Reax®, effettua una ricognizione dei farmaci prescritti da specialisti, medici di medicina generale e ricoveri registrando tramite database dedicato la terapia farmacologica e le interazioni rilevate.

Risultati. Usando come discriminante l'assunzione cronica di almeno 5 farmaci in terapia, dal 25 settembre 2017 ad oggi, sono stati esaminati 70 pazienti con età media di 78 anni e caratterizzati da un numero di farmaci medio di 9,9. Da tale analisi sono state rilevate 66 potenziali interazioni che possono essere divise in 4 gruppi: coagulazione, rene, SNC e citocromi. Sono state rilevate 17 potenziali casi di interazione nel gruppo coagulazione, 12 nel gruppo rene, 14 nel gruppo SNC e 14 nel gruppo citocromi.

Conclusioni. La contemporanea assunzione di almeno due farmaci, quali, l'acido acetil salicilico, il clopidogrel, il ticagrelor, le eparine, i nuovi anticoagulanti orali e gli inibitori del *re-uptake* della seratonina, ha un effetto sinergico sulla coagulazione. Le interazioni tra tali farmaci se associati a antiinfiammatori non steroidei, assunti spesso in autonomia, possono portare ad aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale. La contemporanea prescrizione di calcio antagonisti e diuretici può avere degli effetti collaterali sul corretto funzionamento del sistema renale. Infatti, in caso di comparsa di edema, con peso inalterato del paziente, la prescrizione del diuretico porterebbe a disidratazione. L'associazione di più farmaci sedativi sul SNC nel paziente anziano può peggiorare la condizione psico-fisica portando ad assopimento, inappetenza ed allettamento. I farmaci che hanno mostrato interazioni a livello di citocromi sono stati statine, coumadin, amlodipina e diltiazem. Si evidenzia l'importanza della ricognizione delle terapie e il confronto con i dati di farmacovigilanza.

ABBANDONO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA PER LA PSORIASI IN GRAVIDANZA: DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PSO-MOTHER

Perna Serena (a), Addis Antonio (a), Kirchmayer Ursula (a), Naldi Luigi (b), Bortolus
Renata (c), Davoli Marina (a), Belleudi Valeria (a)

(a) Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma

(b) Agenzia per la Tutela della Salute, Vicenza

(c) Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Introduzione. La psoriasi è una patologia cronica con una prevalenza di circa il 2-3%, il 50% dei pazienti sono donne per lo più diagnosticate in età fertile. I trattamenti farmacologici per la psoriasi variano a seconda della gravità, determinata dall'estensione delle lesioni, e si distinguono in trattamenti topici (derivati della vitamina D, steroidi) per le forme lievi, terapie sistemiche convenzionali (metotrexate, ciclosporina, retinoidi) e farmaci "mirati" (anticorpi monoclonali diretti contro TNF, IL12-23, IL17; piccole molecole, apremilast), questi ultimi utilizzati in caso di mancata risposta ai sistemici convenzionali, nelle forme moderate-gravi. Durante la gravidanza la psoriasi non ha un andamento prevedibile e per lo più si mantiene stabile. Alcuni farmaci come i retinoidi e il metotrexate sono controindicati in gravidanza. Le informazioni riguardanti l'aderenza alle terapie farmacologiche durante la gravidanza sono limitate per tutti i tipi di trattamento: topico e sistemico (sia convenzionale che biologico). L'obiettivo del presente studio è quello di descrivere l'andamento prescrittivo dei farmaci per la psoriasi nelle donne nel corso dei diversi trimestri della gravidanza.

Metodi. Attraverso il flusso informativo del Certificato di Assistenza al Parto, sono stati identificati tutti i nati tra il 2009 e il 2016 con un'età gestazionale superiore alle 22 settimane da donne residenti e assistite nel Lazio, di età compresa tra 18 e 45 anni. Da tutte le gravidanze a termine sono state identificate quelle relative a donne con psoriasi e in trattamento farmacologico nell'anno precedente al concepimento (calcolato sulla base dell'età gestazionale). La presenza di prescrizioni per farmaci topici e sistemici per la psoriasi è stata indagata prima del concepimento e per tutta la gravidanza.

Risultati. Tra il 2009 e il 2016 sono state identificate 758 gravidanze a termine relative a donne con psoriasi. L'età media delle donne al parto era di 32 anni con un livello di istruzione medio alto del 67,0%. Nel corso del trimestre precedente il concepimento il 46% delle gravidanze presentava almeno una prescrizione di farmaci per la psoriasi. Per ogni categoria di medicinali considerata si è osservato un generale decremento del loro utilizzo durante la gravidanza. In particolare, considerando le variazioni tra il trimestre precedente al concepimento e il terzo trimestre di gravidanza, sono state osservate le seguenti percentuali prescrittive: da 5,8% a 0% per il biologico, da 3,8% a 1,3% per il convenzionale sistemico e da 36,0% a 6,7% per il topico (le percentuali nel primo trimestre erano rispettivamente di: 2,8%, 3,0% e 13,5%). Nell'ultimo trimestre il 92% delle gravidanze da donne con psoriasi risultava priva di qualsiasi tipo di prescrizione.

Conclusioni. La gravidanza sembra influenzare in modo significativo il pattern prescrittivo dei diversi trattamenti farmacologici per la psoriasi. In ambito dello studio PSO-MOTHER sono previsti degli approfondimenti per capire l'impatto di tali andamenti sugli esiti di salute della mamma con psoriasi e del bambino.

COMUNICAZIONE TRA PAZIENTE E FARMACISTA OSPEDALIERO: EFFICACE STRUMENTO DI MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE

Perri Rossella, D'Andrea Paola

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari

Introduzione. Nella seconda metà del 2017 è stato immesso in commercio un nuovo *Direct Antiviral Agent* (DDA) pangenotipico per la terapia dell'HCV, l'associazione di sofosbuvir/velpastasvir. L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di registrare le sospette reazioni avverse (ADR) riportate dai pazienti in trattamento con l'associazione sofosbuvir/velpatasvir, pervenuti al servizio di Distribuzione Diretta di un Policlinico Universitario.

Metodi. Raccolta di sospette reazioni avverse riportate dai pazienti durante la dispensazione della specialità medicinale per gli accessi diretti, nell'arco temporale 1 marzo 2018-31 maggio 2018.

Risultati. Dei 175 pazienti fruitori del Servizio di Distribuzione Diretta nel periodo 1 marzo 2018-31 maggio 2018 e in trattamento con l'associazione sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane, 11 soggetti hanno comunicato di aver avuto una reazione avversa. In particolare, 8 pazienti hanno riferito mal di testa, affaticamento e nausea; 2 assistiti, che contestualmente assumevano altri farmaci per patologie croniche, hanno manifestato eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo; 1 solo paziente ha interrotto definitivamente il trattamento a causa della comparsa di febbre alta con conseguente polmonite e successivo ricovero in ospedale dopo circa una settimana dalla somministrazione.

Conclusioni. Alla luce dei risultati ottenuti si evince che la Distribuzione Diretta rappresenta uno strumento efficace di farmacovigilanza, per cui un potenziamento della distribuzione diretta con un'intervista strutturata al paziente nell'ambito di un programma di farmacovigilanza attivo potrebbe consentire un incremento del monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci.

REGISTRI AIFA NELL'ERA DEI *BIG DATA*: UNO STRUMENTO DALLE POTENZIALITÀ INESPRESSE

Petti Raffaele

Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedale Riuniti, Foggia

Introduzione. L'ingresso dei *big data* nel mondo della sanità comporta potenziali vantaggi per la salute, che sono però ottenibili solo attraverso l'analisi critica di ingenti volumi di informazioni. La Regione Puglia con DGR n. 2198 del 28/12/2016 ha richiesto l'ottimizzazione delle procedure di utilizzo dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio al fine di monitorare e ridurre la presenza di schede-paziente potenzialmente irregolari dovute alla mancata compilazione della scheda di "fine trattamento".

Metodi. È stato sviluppato uno specifico software informatico in grado di raccogliere le informazioni dal portale dei registri AIFA per procedere ad una analisi approfondita delle singole schede-paziente. Il processo di monitoraggio è durato 12 mesi con rilevazioni a cadenza mensile a partire dall'08/03/17. Si è realizzato mensilmente un database di tutte le schede paziente con lo stato "aperte" e si è deciso di imporre come scarto temporale massimo ammissibile tra la data di ultima somministrazione e la data di rilevazione un periodo di 3 mesi: tutte le schede-paziente caratterizzate da trattamenti farmacologici che presentavano come ultima somministrazione una data antecedente di 3 mesi rispetto la data di rilevazione sono state considerate irregolari e ne è stata richiesta la chiusura al medico competente.

Risultati. Dalla prima rilevazione, effettuata in data 08/03/2017 si è evidenziato come solo il 40,06% del totale di schede paziente presenti nel sistema dei Registri AIFA risultava chiuso. Grazie alle segnalazioni inviate dalla S.C. di Farmacia ai medici prescrittori relative alla presenza di schede irregolari si è ottenuto una progressiva riduzione delle stesse che ha portato la percentuale di schede correttamente chiuse sul totale delle schede-paziente presenti al valore del 69,53%. Le schede correttamente chiuse sono passate da 1.198 di marzo 2017, a 2.471 di marzo 2018 con un incremento di 1.273 schede-paziente regolarizzate, pari al 106%. La percentuale di schede chiuse correttamente sul totale di schede-pazienti presenti sulla piattaforma ha registrato invece un incremento pari al 25,71%. In particolare, sono state identificate e regolarizzate 975 schede-paziente irregolari nel periodo preso in esame. Prendendo in considerazione esclusivamente i trattamenti farmacologici dell'HCV caratterizzati da *payback* (pari al 6% delle schede regolarizzate) si è riusciti ad ottenere il rimborso di 78 confezioni, con il recupero di 556.702,83€.

Conclusioni. Il processo di chiusura delle schede-paziente irregolari tramite il software di estrazione dati ha permesso di aumentare la qualità e la robustezza dei dati presenti sulla piattaforma dei registri AIFA e di procedere alla corretta applicazione dei MEAs, con il recupero di importanti risorse economico-finanziarie per l'Azienda Ospedaliera.

EFFETTI AVVERSI DELLA TERAPIA CON INIBITORI MTOR NEI TRAPIANTATI DI RENE IN VENETO

Pierobon Silvia, Nordio Maurizio

Unità Operativa Complessa Sistema Epidemiologico Regionale e Registri, Registro Veneto dialisi e trapianto, Azienda Zero, Regione del Veneto, Padova

Introduzione. Il trapianto renale, la terapia ottimale per i pazienti con *End Stage Renal Disease* (ESRD), offre qualità di vita e sopravvivenza stimata migliori della dialisi. La terapia immunosoppressiva anti-rigetto si basa sulla combinazione di più farmaci: inibitori della calcineurina (CNI: tacrolimus/ciclosporina), inibitori mTOR (mTORi: everolimus/sirolimus), micofenolato, azatioprina, corticosteroidi. Questo studio vuole valutare efficacia e sicurezza degli mTORi, confrontando l'esito del trattamento con questo tipo di farmaci, utilizzati da soli o in aggiunta ad altre terapie tradizionali.

Metodi. Dal Registro Veneto Dialisi e Trapianto (RVDT) sono selezionati i trapiantati prevalenti al 01/01/2013, d'età <75. Il termine del *follow up* è stato fissato al 31/12/2016. È stata effettuata un'analisi *Intention To Treat* (ITT) assegnando i pazienti a due gruppi in base alla prima prescrizione post-trapianto: mTORi (anche in combinazione con altri farmaci) e altre terapie. Per correggere differenze di sesso, età, nefropatia primitiva e presenza di comorbidità (già presenti alla diagnosi di ESRD: diabete, ipertensione, malattie cardio-vascolari, epatopatia, neoplasie, infezioni, malattie polmonari), nei gruppi è stato eseguito un matching 1:1 mediante *propensity score*. Gli *outcomes* primari sono decesso e rientro in dialisi; i secondari sono l'insorgenza di malattie croniche (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica, tumori maligni della pelle) ed eventi avversi post-trapianto (IMA, ictus, ricoveri per infezioni). Sono stati stimati *Odds Ratio* (OR) e relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% tramite regressione logistica. È stata effettuata l'analisi di sopravvivenza per studiare la frequenza nel tempo di decessi e rigetti d'organo.

Risultati. Sono stati selezionati 2.421 trapiantati, di cui 190 trattati con mTORi e 2.231 con altri farmaci. I gruppi sono similmente distribuiti per età, sesso, nefropatia primitiva e comorbidità; i trattati con mTORi, tuttavia, sono più anziani. Dopo aggiustamento (creazione di due gruppi di N=186 ciascuno), l'analisi non mostra differenze statisticamente significative, tra i gruppi, per tutti gli outcome considerati, nemmeno per decesso (OR 0,79, IC 95%: 0,43-1,44) o rigetto d'organo (OR 0,75, IC 95%: 0,16-3,38). Anche la differenza nella distribuzione temporale di decessi/rigetti non risulta statisticamente significativa.

Conclusioni. Lo studio non conferma maggiore sopravvivenza nei trattati con mTORi, né maggiore insorgenza di malattie croniche (i.e. diabete), riscontrata altrove. Sarebbe opportuno effettuare uno studio, di rilevanza anche nazionale, per aumentare numerosità del campione e studiare le conseguenze delle diverse abitudini prescrittive nel trattamento dei trapiantati renali.

RUOLO DEL FARMACISTA DI COMUNITÀ NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CELIACO

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

Introduzione. La celiachia è una patologia dall'importante impatto in termini di morbilità e costi sanitari, sotto diagnosticata e che necessita di un importante sistema di assistenza del paziente ma che sia al contempo sostenibile. L'eliminazione completa e permanente del glutine rappresenta l'unico trattamento attualmente disponibile per ottenere la remissione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze legate alla patologia. Nonostante ciò, un'alta percentuale di pazienti non aderisce a tale tipologia di dieta. Il presente studio pilota è stato condotto per valutare quale sia l'attuale ruolo del farmacista ed i suoi possibili sviluppi nella presa in carico del paziente celiaco. Sono, inoltre, state raccolte alcune informazioni circa l'atteggiamento del paziente nei confronti della patologia e della dieta aglutinata.

Metodi. La raccolta dati è avvenuta tramite un'intervista diretta attraverso l'utilizzo di questionari in due farmacie, reclutando 69 pazienti celiaci.

Risultati. Dall'analisi delle risposte è emerso che il 91% dei pazienti sceglie la farmacia come luogo preferenziale per l'acquisto dei prodotti *gluten-free*, nonostante tali prodotti siano disponibili in altri canali di distribuzione. Inoltre, l'indagine ha evidenziato il desiderio dei pazienti celiaci di ricevere dal farmacista maggiori informazioni, sia per quanto riguarda l'insorgenza di possibili complicanze (34%) sia per quanto riguarda le modalità con cui deve essere affrontata una dieta aglutinata (il 40% vorrebbe ricevere consigli per la scelta di prodotti *gluten-free*). Nell'ambito della dieta aglutinata, gli intervistati hanno dichiarato di scegliere maggiormente prodotti confezionati *gluten-free* piuttosto che lavorare in cucina farine prive di glutine ignorando che tali prodotti hanno generalmente un contenuto più alto in zuccheri e grassi ed inferiore in minerali rispetto ai corrispondenti alimenti contenenti glutine. Un consumo prolungato di tali prodotti può quindi portare a squilibri metabolici ed incidere sul peso corporeo del paziente.

Conclusioni. Attualmente la farmacia rappresenta il principale punto di riferimento per il paziente celiaco nel percorso terapeutico. Il farmacista ha quindi la possibilità e il compito di sottoporre ad un attento monitoraggio tali pazienti, favorendo l'aderenza alla dieta aglutinata e se del caso proponendo l'integrazione con micro- e macro nutrienti per sopperire alle carenze di queste sostanze nei prodotti *gluten-free*. Il miglioramento dell'aderenza alla dieta aglutinata potrebbe portare ad una riduzione dell'incidenza di possibili complicanze, permettendo così un miglioramento della vita del paziente ed una diminuzione dei costi legati a tale patologia. Sarebbe inoltre interessante valutare se il farmacista, attraverso l'utilizzo di un questionario, sia in grado di identificare pazienti celiaci misconosciuti.

INTENSIFICAZIONE DELLA TERAPIA NEL DIABETE TIPO 2: INIBITORI DEL DPP4 VS SULFONILUREE

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

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

(b) *Dipartimento Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara*

(c) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Gaetano Martino, Messina*

(d) *Dipartimento Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara*

(e) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(f) *Dipartimento Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli e Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Campania, Napoli*

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

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

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

Introduzione. Ad oggi, non è chiaro se l'aggiunta di un inibitore del DPP4 (iDPP4) alla Metformina (MET) in monoterapia, piuttosto che una Sulfonilurea (SU), possa prolungare il tempo all'Intensificazione del Trattamento (IT) nei pazienti con Diabete Tipo 2 (DT2). L'obiettivo è confrontare il tempo all'IT nei pazienti con DT2 in trattamento con metformina+SU vs metformina+iDPP4.

Metodi. È stato effettuato uno studio osservazionale multi-database sui dati amministrativi di Toscana, Piemonte e Caserta. I pazienti maggiorenni in monoterapia con MET che avevano ricevuto l'aggiunta di iDPP4 o SU (data indice) tra 2008 e 2015 sono stati seguiti fino a: 1) interruzione ≥ 90 giorni di MET, iDPP4 o SU, 2) switch, 3) cancro, 4) morte, 5) uscita dalla banca dati, 6) fine periodo di studio (31/12/2016), 7) esito in studio (IT, cioè dispensazione d'insulina o aggiunta di un terzo ipoglicemizzante non-insulinico). I pazienti con IT nei primi 180 giorni sono stati censurati (cioè fallimento terapeutico primario). I trattati con iDPP4 sono stati appaiati 1:1 con i trattati con SU per sesso, età, anno di entrata nella coorte. Attraverso un modello di Cox multivariato è stato calcolato l'*Hazard Ratio* (HR), con Intervalli di Confidenza al 95% (IC95), aggiustando le per le variabili di appaiamento, il tempo dalla prima MET dispensata, comorbidità e farmaci concomitanti. Sono state effettuate diverse analisi di sensibilità per esplorare la robustezza dei risultati ottenuti.

Risultati. I pazienti selezionati sono stati 6.593 in Toscana, 4.888 in Piemonte e 1.750 a Caserta. Di seguito i risultati preliminari sulla sola Toscana. La coorte di studio corrisponde a 2.281 pazienti con iDPP4 e altrettanti con SU, con 7.332 anni-persona totali. Il tempo medio di *follow up* era rispettivamente di 2 (iDPP4) e 1,2 anni (SU). La censura per interruzione della terapia è avvenute quasi 2 volte più frequentemente per SU. Sono state

osservate 369 IT (incidenza: 5,0 per 100 anni-persona). Nell'analisi primaria, l'IT occorreva con la stessa velocità nei due gruppi (HR=1,05; IC 95%=0,82-1,33). Nelle analisi di sensibilità, l'approccio *intention to treat* (HR=1,34; 1,14-1,63) mostrava una IT più precoce nei pazienti con iDPP4 mentre i risultati dell'analisi primaria venivano confermati dalle restanti analisi, es. 1) ospedalizzazioni come criterio di censura addizionale, 2) appaiamento dopo 180 dalla data indice, 3) numero di misurazioni di HbA1c precedenti la data indice o 4) tempo dalla prima MET come criterio di appaiamento.

Conclusioni. I risultati preliminari dalla sola Toscana suggeriscono che, nei pazienti con DT2 già in terapia con MET, l'aggiunta di iDPP4 piuttosto che SU non prolunga il tempo all'IT.

USO DEI BIOSIMILARI NELLA REGIONE ABRUZZO NEL PERIODO 2011-2016

Romero Marilena (a), D'Etto Antonio (b), Petrucci Antonia (c), Spila Alegiani Stefania (d),
Da Cas Roberto (d), Maggini Marina (d)

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

(b) *Ingegnere Informatico Libero Professionista, Lanciano, Chieti*

(c) *Governo dei Dati e Flussi Informativi, Dipartimento per la Salute e il Welfare, Regione
Abruzzo, Pescara*

(d) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. I farmaci biologici, che trovano applicazione in molti settori della medicina e che rappresentano per molte patologie una terapia innovativa, costituiscono una categoria di farmaci molto costosi. La perdita del brevetto dei farmaci biologici e l'immissione sul mercato dei biosimilari, può rappresentare un'occasione di notevoli risparmi e può contribuire alla sostenibilità dei nostri sistemi sanitari (nazionale e regionali). I dati OsMed (rapporti 2016 e 2017) documentano un incremento nell'uso di farmaci biologici e un maggior ricorso ai farmaci biosimilari con una notevole variabilità tra le regioni. La valutazione dell'uso dei biosimilari a livello regionale è di fondamentale importanza per contestualizzare le pratiche prescrittive e pianificare strategie mirate ed efficienti di ottimizzazione delle risorse. Obiettivo dell'analisi è di descrivere il pattern e l'andamento d'uso dei farmaci biologici e dei biosimilari nella regione Abruzzo e di esaminare l'eventuale variabilità od omogeneità territoriale.

Metodi. Attraverso l'utilizzo dei database sanitari della regione Abruzzo relativi agli anni 2011-2016 sono state identificate le prescrizioni di farmaci biologici. È stato valutato l'andamento dell'uso dei farmaci *originator* e biosimilari negli anni sia a livello regionale sia per ASL e sono stati calcolati il numero di pazienti trattati, le DDD/1000 abitanti *die*, i costi complessivi e per singolo paziente.

Risultati. Nel corso del periodo in studio è aumentato l'uso dei farmaci biologici come numero di pazienti trattati (2,7%), come DDD/1000 abitanti *die* (17,2%) e come spesa (5,7%). Anche l'uso dei biosimilari è incrementato: nel 2016 il 5,1% dei pazienti ha ricevuto un biosimilare determinando una spesa pari al 3,3% del totale dei biologici e il 4,9% delle DDD. Il costo medio per utilizzatore è stato di 436 Euro se trattato con biosimilare vs 593 Euro se trattato con *originator*. L'andamento in crescita è stato osservato in tutte le 4 ASL della Regione con una certa variabilità: il 3,5% dei pazienti trattati e il 3,7% delle DDD consumate nella ASL1 vs il 6,1% e del 6,4% nella ASL3.

Conclusioni. In Abruzzo nel periodo 2011-2016 si è osservato un aumento dell'uso dei biologici e contestualmente dei biosimilari anche se con una frequenza inferiore a quella nazionale. L'impiego dei biosimilari non è omogeneo tra le varie ASL, con una spesa maggiore dove il ricorso al biosimilare è meno frequente. In considerazione dell'aumento atteso di uso dei biologici, in Abruzzo è necessaria una strategia di informazione agli operatori sanitari per sostenere l'impiego dei biosimilari.

MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI INNOVATIVI PER L'EPATITE C

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

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

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

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

(d) *Unità Operativa Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro*

Introduzione. Nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'AIFA ha ridefinito i criteri di trattamento consentendo di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata la terapia. Scopo del nostro studio è monitorare l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse (ADR) segnalate in Regione Calabria ai fini della valutazione della sicurezza d'uso dei trattamenti con *Direct-Acting Antivirals* (DAAs).

Metodi. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate ed analizzate le schede di segnalazione ADR inserite nel 2017. Dal Sistema di Reportistica SAS, sono stati estratti i dati relativi ai trattamenti avviati e chiusi, nonché le caratteristiche demografiche dei pazienti. L'elaborazione dei dati è stata effettuata su files excel.

Risultati. In Calabria nel 2017 sono stati avviati 1.283 trattamenti, con una prevalenza per i nuovi farmaci pangenotipici: epclusa (582) e zepatier (346). Sono stati chiusi 831 trattamenti, di questi solo 7 (0,8%) per "reazioni nocive al medicinale", così distribuiti: epclusa (2), maviret (1), sovaldi (1) e zepatier (3); di queste, 5 sono state inserite in RNF. In 4 casi le ADR sono definite "non gravi", interessano pazienti di età superiore/uguale a 70 anni, con esito di miglioramento o completa risoluzione dopo sospensione del farmaco. Le ADR non gravi segnalate riportano perdita di capelli, ansia, malessere, palpitazioni, ipertransaminasi, disorientamento e disartria. In tutti i 4 casi sono riportati farmaci concomitanti, per lo più antipertensivi e diuretici. La segnalazione definita grave interessa una paziente di 66 anni, in terapia con epclusa 400mg/100 mg e ramipril 5mg. Al terzo giorno di trattamento con epclusa si manifestano vertigini e diplopia, con compromissione della capacità di camminare. Si ricorre ad ospedalizzazione e sospensione del medicinale, la diplopia si stabilizza e le vertigini si risolvono. Dopo 2 giorni dal miglioramento dei sintomi si somministra nuovamente il farmaco, ma le vertigini si ripresentano al giorno successivo. Lo specialista decide di sospendere la terapia definitivamente. Il segnalatore ritiene di dover approfondire il caso prima di poter definire il nesso di causalità, ma ipotizza che sia le vertigini sia la diplopia siano associate alla malattia e alla fibrosi.

Conclusioni. Dall'analisi condotta emerge che il numero di reazioni avverse registrate per DAAs, seppur limitato, è sicuramente da approfondire, incrementare e seguire nel tempo, considerate le possibili interazioni farmacologiche, soprattutto nei pazienti anziani. Le segnalazioni ADR possono contribuire ad effettuare una corretta valutazione del profilo di sicurezza ed efficacia di questa classe di farmaci.

ANALISI DELL'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REZIONI AVVERSE NELLA ASL BR

Santoro Michela, Sgarangella Angelica, Mingolla Grazia, Caccavo Iolanda, Digiorgio Paola
Area Gestione Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi

Introduzione. Il Decreto Ministeriale 30/04/2015 prevede un maggior coinvolgimento degli operatori sanitari e dei cittadini a segnalare sospette reazioni avverse nell'ambito delle attività di farmacovigilanza. Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR – *Adverse Drug Reaction*) costituiscono un importante strumento per migliorare il profilo di sicurezza dei farmaci e identificare potenziali segnali di allerta. È fondamentale, pertanto, un rapporto di collaborazione con i clinici per sensibilizzarli sull'importanza della farmacovigilanza. Lo scopo di questo lavoro è valutare l'andamento delle segnalazioni inserite negli ultimi anni dalla ASL Brindisi.

Metodi. L'indagine è stata condotta tramite l'estrapolazione delle schede ADR dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Sono stati analizzati e confrontati i seguenti periodi: gennaio 2015 - dicembre 2016 e gennaio 2017 - settembre 2018 (dato ultimo rilevato). Le ADR sono state suddivise in base alla classe ATC del medicinale sospetto e successivamente analizzate secondo il criterio di gravità.

Risultati. Esaminando i dati, sono state analizzate 180 segnalazioni di cui 52 ADR (28,9%) inserite dal 2015 al 2016 e 128 ADR (71,1%) dal 2017 a settembre 2018. Inoltre, si evidenzia che nel periodo 2015-2016 le ADR maggiormente segnalate riguardano i farmaci oncologici con ATC L (28,85%) e i vaccini (11,54%) seguiti da farmaci con ATC C (9,61%), farmaci con ATC N (5,77%), farmaci anti epatite C (5,77%), vari (38,46%). Le segnalazioni gravi riportate sono 17 di cui 2 casi con decesso, 13 ospedalizzazione o prolungamento, 1 grave pericolo di vita e 1 altra condizione clinicamente rilevante. Nel periodo 2017-2018 si nota invece un incremento notevole delle segnalazioni relative a vaccini (53,12%) seguito da farmaci oncologici con ATC L (11,72%), farmaci anti epatite C (1,6%), vari (33,56%). Le segnalazioni gravi riportate sono 30 di cui 2 casi con decesso, 11 ospedalizzazione o prolungamento, 1 grave pericolo di vita, 1 invalidità grave o permanente, 15 altra condizione clinicamente rilevante.

Conclusioni. Promuovere la consapevolezza che la farmacovigilanza sia elemento imprescindibile nella valutazione continua del rapporto rischio/beneficio dei medicinali nella fase post-registrativa è l'obiettivo che ci si propone in questi ultimi anni. Dall'analisi dei dati si evince un incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse nel periodo 2017-2018 rispetto al 2015-2016. Tale aumento è dovuto soprattutto alla segnalazione di sospette reazioni avverse da vaccini (Aefi - *Adverse event following immunization*) utilizzati perlopiù in età evolutiva. Si può dedurre quindi una maggiore sensibilizzazione dell'operatore sanitario nel segnalare Aefi anche in relazione agli eventi formativi specifici dedicati alla vaccinovigilanza organizzati dalla ASL Brindisi.

RUOLO DELLA FORMAZIONE SULLA SENSIBILIZZAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI IN TEMA DI FARMACOVIGILANZA

Saullo Francesca (a), Cartolano Nicolas (a), Russo Paola (a), Salerno Valentina (a), Virno Roberta (a), Fersini Giuseppina (b), De Francesco Adele Emanuela (c), Maione Maria Rosaria (d)

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

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

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

(d) *Unità Operativa Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro*

Introduzione. La promozione della segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa (ADR) attraverso la formazione continua in tema di Farmacovigilanza, è uno dei compiti istituzionali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV). A tale scopo il CRFV della Regione Calabria nel mese di ottobre 2017, ha attivato 2 corsi FAD sulla farmacovigilanza, dedicati a tutti gli operatori sanitari operanti in regione. L'obiettivo è quello di valutare come la formazione in tema di farmacovigilanza possa incidere sul numero di ADR inserite sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Metodi. L'iscrizione ai corsi prevede la registrazione alla newsletter mensile del CRFV e la somministrazione di un questionario *online* con lo scopo di valutare il grado di conoscenza degli operatori sanitari circa la farmacovigilanza, i dati del questionario sono stati elaborati e sintetizzati su un foglio di lavoro excel, inoltre, sono stati estrapolati e confrontati i dati relativi alle ADR inserite nel periodo gennaio/maggio 2018 e gennaio/maggio 2017.

Risultati. Al 15 giugno 2018 gli operatori sanitari iscritti ai corsi FAD sono 230, 109 farmacisti, 69 medici e 52 "altri" operatori sanitari. I risultati del questionario mostrano che il 97,3% (224) dei compilatori sa cosa sia una ADR, il 62,2% (143) è informato sulle modalità di segnalazione, ma nonostante ciò, solo il 27% (62) conosce la piattaforma di segnalazione *online* VigiFarmaco. Inoltre, il 34,7% (80) dei partecipanti dichiara di aver osservato una ADR durante la propria attività professionale e di questi l'81,2% (65) l'ha segnalata. Per capire se e quanto la formazione abbia inciso sulla segnalazione, è stato estrapolato dalla RNF il numero di ADR inserito nel periodo 01/01/2018-15/06/2018 che è stato messo a confronto con quello relativo allo stesso periodo dell'anno precedente. Nel 2018 le ADR sono state 326 vs le 255 del 2017, con un incremento del +27,8%. Al contrario, considerando lo stesso periodo, il numero di ADR inserito attraverso il portale VigiFarmaco ha subito un leggero decremento passando da 21 a 17.

Conclusioni. I risultati del questionario mostrano che la quasi totalità (97,3%) degli operatori sanitari dichiara di conoscere il significato di ADR, ma solo il 34,5% asserisce di averne osservate durante la propria attività professionale, ciò suggerisce una probabile difficoltà nel riconoscere le ADR. Inoltre, è evidente la preferenza degli operatori sanitari nei

riguardi delle classica modalità di segnalazione (scheda cartacea) rispetto alla nuova modalità *online* (VigiFarmaco). I dati evidenzino come la formazione possa sensibilizzare gli operatori sanitari in tema di Farmacovigilanza e contribuire alla crescita del numero di ADR.

USO DEI FARMACI ANTI-VEGF E DESAMETASONE PER PATOLOGIE NEOVASCOLARI RETINICHE: UNO STUDIO MULTIREGIONALE ITALIANO

Scondotto Giulia (a), Ientile Valentina (a), Leoni Olivia (b,i)), Pollina Addario Walter Sebastiano (c), Cananzi Pasquale (d), Puzo Maria Rosaria (e), De Sarro Giovambattista (f), De Francesco Adele Emanuela (g), Ingrasciotta Ylenia (h), Sultana Janet (h), Trifirò Gianluca (a,h)

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

(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza della 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, Catanzaro*

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

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

(i) *Agenzia di Tutela della Salute dell'Insubria, Varese*

Introduzione. I farmaci inibitori del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF) e il desametasone, somministrati come trattamento intravitreale, sono approvati per il trattamento delle retinopatie neovascolari. Ad oggi, non sono disponibili dati sull'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, pegaptanib, e bevacizumab *off-label*) e del desametasone in Italia. L'obiettivo di questo studio è quello di esplorare il *pattern* d'utilizzo di questi farmaci in 4 grandi Regioni Italiane negli anni 2010-2016, integrando i dati amministrativi con quelli clinici raccolti prospettivamente attraverso un *Case Report Form* (CRF) appositamente sviluppato, impiegato da sei centri oculistici: 3 in Regione Sicilia e 3 in Basilicata.

Metodi. Questo studio retrospettivo, di farmacoutilizzazione, è stato condotto usando le banche dati amministrative delle Regioni Sicilia, Calabria, Basilicata e Lombardia negli anni 2010-2016. Sono stati valutati il *pattern* d'uso, lo *switching pattern* e il numero di somministrazioni per anno dell'aflibercept, ranibizumab, pegaptanib e desametasone. Le indicazioni d'uso sono state validate per un campione di utilizzatori delle Regioni Sicilia e Basilicata, attraverso un *record linkage* probabilistico con i dati raccolti in CRF. Lo studio è stato condotto nell'ambito di un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva "Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso

intravitreale dei farmaci anti-VEGF tramite *network* di dati clinici ed amministrativi”, finanziato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (CUP-H56D16000070005).

Risultati. Negli anni 2010-2016, 40.557 pazienti (0,2% degli assistiti) ricevevano una somministrazione dei farmaci in studio e, di questi, 39.539 (97,5%) erano incidenti, la maggior parte dei quali utilizzava ranibizumab (75,0%). In generale, la prevalenza d’uso dei farmaci in studio aumentava da 0,3 a 1,1 per 1.000 abitanti negli anni 2010-2016, con un trend simile in tutti i centri. Durante il *follow up* disponibile, circa due terzi degli utenti di ranibizumab e aflibercept sono stati trattati durante il primo trimestre con iniezioni mensili con una media di 40 giorni tra ciascuna somministrazione. L’intervallo di tempo tra un’erogazione e la successiva aumentava dopo il primo trimestre arrivando fino a 90 giorni per il 37,8% degli utilizzatori di ranibizumab e il 62,4% degli utilizzatori di aflibercept. Circa il 40% degli utilizzatori di desametasone riceve la successiva dispensazione entro 165 giorni, nonostante le raccomandazioni della scheda tecnica prevedano il successivo trattamento dopo 180 giorni. Gli *switch* tra le varie molecole in studio durante il primo anno di trattamento non erano frequenti (1.858, 8,0%). Come potenziale proxy di retinopatia diabetica, il 31,2% (12.349) degli incidenti era affetto da diabete. Per un campione di 3.332 utilizzatori incidenti delle Regioni Basilicata e Sicilia, questa indicazione d’uso è stata validata attraverso *record linkage* probabilistico con i dati raccolti prospetticamente tramite CRF riportando una precisione dell’80%.

Conclusioni. In 4 grandi Regioni Italiane, l’uso dei farmaci anti-VEGF intravitreali è risultato in aumento nella popolazione generale, a condizione che la bassa prevalenza di uso osservata in Sicilia, rispetto alle altre regioni, sia probabilmente dovuta alla non disponibilità dei dati di erogazione delle Unità Sanitarie Locali siciliane, piuttosto che un uso inferiore dei farmaci in studio.

ANALISI REAL-LIFE DELL'EFFICACIA CLINICA DI ALEMTUZUMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

Semeraro Francesca, D'Alessio Andrea, Carrubba Cinzia Teresa, Della Sala Valentina, De Luca Alessio, Parroni Lucia

Unità Operativa Complessa Farmacia, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Introduzione. Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale CD-52 selettivo, indicato per il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) Recidivante-Remittente; determina deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della SM. Le tipiche lesioni da demielinizzazione vengono rilevate mediante Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) che viene effettuata regolarmente per valutare l'andamento della malattia o l'efficacia delle cure. La dose raccomandata di alemtuzumab è 12 mg/die, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli iniziali di trattamento. In base alla necessità è possibile effettuare ulteriori 2 cicli aggiuntivi. Il nostro obiettivo è effettuare un'analisi *real-life* sull'*efficacy-profile* in tutti i trattamenti effettuati con alemtuzumab presso il nostro Centro SM.

Metodi. I pazienti arruolati sono 26, dei quali 7 non sono stati presi in considerazione perché non hanno terminato la terapia. La coorte dei 19 pazienti trattati (5 maschi e 14 femmine) presenta età media di 27 anni (± 10 SD): 2 sono *naive*, mentre gli altri 17 hanno ricevuto almeno un precedente trattamento con altri farmaci (88% IFN, 1 glatiramer acetato e 1 azatioprina). Alcuni di loro, prima della somministrazione di alemtuzumab, hanno ricevuto anche fino a 3-4 trattamenti diversi (rispettivamente 10 e 4 pazienti). La raccolta dei dati è stata effettuata dalla consultazione di database e cartelle cliniche dei pazienti, dalle quali sono stati valutati i referti delle RMN. Il nostro *follow up* medio è di 1,5 anni (da scheda tecnica del farmaco è 4 anni): il periodo di osservazione è compreso tra gennaio 2015 e maggio 2018.

Risultati. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con alemtuzumab hanno risposto alla terapia. L'RMN evidenzia un mancato incremento delle lesioni da demielinizzazione, che si traduce in una sostanziale stabilità della malattia. La risposta dei *naive* (2 pazienti) è sovrapponibile a quella degli *experiences*. È da sottolineare che, per i 17 pazienti che provengono da altre terapie, gli *switch* terapeutici sono legati a perdita di efficacia: 82% nel passaggio da un primo ad un secondo farmaco, 53% in quello da un secondo ad un terzo e 47% da un terzo ad un quarto.

Conclusioni. Alemtuzumab ha mostrato significativa efficacia sia nei pazienti *naive* sia in quelli *experiences*. Alemtuzumab ha garantito stabilità della malattia anche nei pazienti che lo hanno ricevuto come 4° farmaco.

ANTI TNF-ALFA: CONFRONTO TRA ORIGINATOR E BIOSIMILARI IN UN GRANDE POLICLINICO UNIVERSITARIO ROMANO

Semeraro Francesca, D'Alessio Andrea, Carrubba Cinzia Teresa, Della Sala Valentina, De Luca Alessio, Parroni Lucia

Unità Operativa Complessa Farmacia, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Introduzione. I farmaci biologici sono un'importante risorsa terapeutica per molte patologie invalidanti. L'ultimo *position-paper* di AIFA ha reso la disputa sull'utilizzo dei biosimilari l'argomento centrale di numerosi dibattiti. Obiettivo dello studio è effettuare la caratterizzazione delle prescrizioni degli anti TNF-alfa in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia, per quantificare le quote prescrittive dei biosimilari *vs originator*.

Metodi. La raccolta dati è stata effettuata mediante consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti e delle prescrizioni pervenute in farmacia. Sono state prese in considerazione le unità posologiche prescritte tra maggio 2016 e maggio 2018 (24 mesi di osservazione, suddivisi in due fasi da 12). I farmaci considerati sono stati: adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept e infliximab.

Risultati. Nel 2016-2017 sono state prescritte 53.090 unità posologiche totali di anti TNF-alfa contro le 69.324 del 2017-2018.

- Dermatologia: adalimumab è il farmaco più prescritto (41,70% nel 2016-2017 e 58% nel 2017-2018); tuttavia nell'ultimo anno l'utilizzo di etanercept-biosimilare è in aumento (7,09% contro 1,16% del precedente).
- Gastroenterologia: anche in questo caso adalimumab è il farmaco più prescritto (40,86% nel 2016-2017 e 39,10% nel 2017-2018). Nel 2016-2017 infliximab-*originator* ha riguardato il 35,14% delle prescrizioni contro il 19,74% del biosimilare. Nel 2017-2018 la situazione si è invertita con il biosimilare al 30,69% e l'*originator* al 26,79%. Le prescrizioni di golimumab sono passate dal 4,23% nel 2016-2017 al 3,41% nel 2017-2018.
- Reumatologia: etanercept-*originator* è il più prescritto (52,33% nel 2016-2017 e 39,91% nel 2017-2018 contro il 26% e il 22,85% delle unità di adalimumab prescritte nei rispettivi periodi). Etanercept-biosimilare è passato dal 3,64% al 18,15%, incremento che ha interessato anche infliximab-biosimilare (0,70% nel 2016-2017 e 1,24% nel 2017-2018). Si è registrato anche un aumento delle unità di certolizumab (da 6,44% a 8,61%).

Conclusioni. Nel nostro Policlinico l'utilizzo dei biosimilari è in crescita: la loro quota prescrittiva è passata dal 9,80% del 2016-2017 al 22,02% del 2017-2018. I gastroenterologi fungono da "traino prescrittivo" per gli altri clinici. I dermatologi sono i più restii a prescriberli, perché hanno a disposizione secukinumab e ixekizumab che raggiungono il PASI: 90 contro il PASI: 75 degli altri biologici. I biosimilari si confermano importanti nel trattamento delle patologie autoimmuni, mantenendo i profili di efficacia, sicurezza e qualità degli *originator*.

EVENTI AVVERSI DA ANTICOAGULANTI ORALI IN UN REPARTO DI MEDICINA INTERNA: SINTOMATOLOGIA ALL'INGRESSO, PREVENIBILITÀ E NECESSITÀ DEL MONITORAGGIO CLINICO

Spada Giulia (a), Omati Elena (a), Pagani Silvia (b), Vighi Giuditta Violetta (a), Ruocco Marco (a), Sironi Marita (1), Venegoni Mauro (b), Gioia Andrea Flavio (a), Vighi Giuseppe Danilo (b)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale, Vimercate, Monza e Brianza*

(b) *Medicina Interna, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale, Vimercate, Monza e Brianza*

Introduzione. Nei *Randomized Controlled Trial* gli anticoagulanti orali, sia inibitori della vitamina K che anticoagulanti diretti si sono dimostrati utili nel prevenire e curare le malattie tromboemboliche. L'uso nella popolazione anziana è molto aumentato in questi anni. Per identificare i determinanti delle reazioni avverse da anticoagulanti è stato condotto uno studio osservazionale per un anno nelle divisioni di Medicina dell'ASST Vimercate.

Metodi. Tra tutti i ricoverati in ospedale tra il 1/11/2015 e il 31/10/2016 (12 mesi) sono stati selezionati i pazienti ricoverati in Medicina Interna e identificati quelli con ADR da anticoagulanti.

Risultati. Nel periodo compreso ci sono stati 72.440 accessi in Pronto Soccorso di cui 2.064 ricoveri nei reparti di medicina interna. In base ai criteri di inclusione/esclusione, sono stati identificati 102 pazienti (pz) eleggibili (102/2.064, 4,94%): 48 femmine (47%), 54 maschi (53%); età media 81,7 (60-95 anni). Dei 102 casi, 68 utilizzavano inibitori della vitamina K e 34 gli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Al momento del ricovero 56 pz hanno manifestato scompenso cardiaco acuto (da anemizzazione o emorragia acuta), 29 una emorragia acuta palese, talvolta non associata a anemia, e 17 una anemia senza evidenza di sanguinamento in atto. Tra i 102 pz, 41 (40,2%) presentavano in terapia farmaci con interazioni maggiori con gli anticoagulanti assunti. In 27 casi l'interazione era con un farmaco, in 13 casi con 2 farmaci e in un caso con 3 farmaci in terapia contemporanea. Il rischio di sanguinamento in corso di terapia con Anti-Vitamina-K (AVK) nella popolazione analizzata è stato valutato secondo lo score HAS-BLED. Il punteggio medio era 3,51 (DS±0,66) e solo 3 pz con un punteggio intermedio, mentre per tutti gli altri un punteggio elevato (3-5) che correla con un alto rischio di sanguinamenti maggiori.

Conclusioni. Questo studio mette in luce la grande percentuale di reazioni avverse da anticoagulanti orali che possono essere evitate con una gestione dei pazienti più attenta. Il fardello di morte, invalidità, sofferenze che queste reazioni determinano deve stimolare un'attenzione maggiore ad una prescrizione appropriata. I trial clinici hanno dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti nell'età avanzata, in una situazione di attento monitoraggio dei pazienti; per ottenere gli stessi risultati l'informazione dei pazienti e la pratica clinica quotidiana devono essere altrettanto scrupolose. Se è importante che il

monitoraggio della terapia con AVK sia eseguito in maniera stringente, bisogna anche sottolineare l'importanza, per i pazienti trattati con DOAC, del monitoraggio periodico della crasi ematica e della funzione renale, soprattutto nei grandi anziani.

STRATEGIE DI ANALISI DELLA VARIABILITÀ ED APPROPRIATEZZA DELL'USO DEI FARMACI NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Ubertazzo Loredana, Quintavalle Giuseppe, Arciello Stefania, Cecchi Marco, Cabras Stefania, Canonici Martina
Azienda Sanitaria Locale Roma 4, Roma

Introduzione. Le attuali terapie per la sclerosi multipla recidivante-remittente (RRSM), *Disease Modifying Therapies* (DMT), sono in grado di ridurre solo le ricadute. Nelle Linee Guida delle terapie RRSM, nella scelta del DMT, i clinici devono tener conto delle preferenze delle persone affette da RRSM riguardo: sicurezza, via di somministrazione, effetti sulle abitudini di vita, costo-efficacia, ADR frequenti, sicurezza. Fondamentale diventa l'analisi dell'aderenza dei pazienti alle terapie per valutare l'*effectiveness* (*efficacy* nel *real life*) e QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

Metodi. Nell'ASL Roma 4, l'unica figura che può valutare l'aderenza terapeutica dei pazienti affetti da RRSM è il farmacista Asl Territoriale, non essendo presenti Centri Prescrittori. La valutazione dell'aderenza terapeutica è stata condotta con l'elaborazione di un report unico, raccogliendo dati dei singoli Distretti ed evidenziando: molecole, forma farmaceutica, quantità teoriche da posologia, quantità realmente erogate, eventuali *switch*, costo-terapia. Da questo è stato elaborato miniHTA: CUA (*Cost/Utility Analysis*), essendo CUA particolarmente adatta alla valutazione di situazioni cliniche, in cui l'intervento terapeutico modifica la qualità della vita, e non necessariamente la sopravvivenza. Con la CUA, si è monetizzato il costo-terapia ed espresso il beneficio in unità cliniche, incorporando stima sia della non-aderenza sia della qualità della vita (QALYs) sia degli ICER. Le utilità sono state ricavate dai dati registri EDSS e punteggio-medio EQ-5D.

Risultati. Campione RRSM totale ASL Rm4=204; su 25 pazienti in terapia con teriflunomide è risultato il 20% non-aderenti; su 21 pazienti con fingolimod il 23,80% non-aderenti; su 45 pazienti con dimetilfumarato il 24,44% non-aderenti; su 14 pazienti con interferonebeta-1-a il 21,45% non-aderente; su 9 pazienti in terapia con interferonebeta-1-b il 44,44%; su 6 in terapia con peginterferonebeta-1-a il 33,33%; su 37 pazienti con interferonebeta-1-a il 13,51% non-aderente; su 45 pazienti in terapia con glatimer solo l'8,88%. La spesa complessiva dei DMT per l'anno 2017 è stato di Euro 1.715.468,92. Anche la non-aderenza alla terapia ha un costo che influisce negativamente sul calcolo delle unità cliniche, che stima i QALY. Il costo della non-aderenza alle terapie dei pazienti affetti da SM nella ASL Roma 4 è di Euro 390.655,01.

Conclusioni. Il farmaco che ha dimostrato la maggiore aderenza è il glatimer (8,88%). Inglobando la stima del costo della non-aderenza sul calcolo delle UC, si è ottenuto per glatimer un valore stimato di RCE=19.703,45 Euro per QALY e valutazione RCE: da favorevole a molto favorevole. I farmaci con maggior tasso di non-aderenza e più elevati valori di RCE per QALY sono stati: a) dimetilfumarato (24,44%) e un valore di RCE=38.567,33; b) fingolimod (23,80%) e un valore di RCE=37.932,67; c) interferone-1-b (44%) con un valore di RCE=33.542,75 Euro ed una valutazione di RCE favorevole. Il dato

sorprendente è che la forma sotto-cute glatimer, rispetto a due farmaci orali, nella popolazione affetta da RRSM nella ASL Roma 4, è il primo farmaco per aderenza terapeutica e valutazione RCE.

PREVALENZA ED INCIDENZA DI ACROMEGALIA IN PIEMONTE: STUDIO SU DATI AMMINISTRATIVI

Ucciero Andrealuna (a), Caputo Marina (a), Mele Chiara (a), De Marchi Lucrezia (a), Magnani Corrado (a), Cena Tiziana (a), Marzullo Paolo (a), Barone Adesi Francesco (b), Aimaretti Gianluca (a)

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

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

Introduzione. Una stima accurata della prevalenza ed incidenza di acromegalia nella popolazione generale è resa difficile da diversi fattori, tra cui la rarità della malattia, la diagnosi talvolta incidentale, la possibile bassa attività di malattia. Anche per questo motivo, c'è una grande varietà nelle stime riportate attualmente in letteratura. Scopo del nostro studio è stimare la prevalenza e l'incidenza dell'acromegalia nella regione Piemonte tramite un approccio combinato dei diversi flussi di dati amministrativi relativi alla malattia e alle sue cure.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando flussi di dati amministrativi della regione Piemonte (schede di dimissione ospedaliera, farmaceutica territoriale, specialistica ambulatoriale, esenzioni). I casi di acromegalia sono stati definiti in base alla presenza combinata di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: a) codice di dimissione ospedaliera di acromegalia (ICD-9-CM:253.0); b) esenzione per acromegalia (codice: 001); c) prescrizioni di uno dei seguenti farmaci: Octreotide, Lanreotide, Pegvisomant, Pasireotide, escludendo: formulazioni non LAR, soggetti con meno di 3 prescrizioni, soggetti precedentemente ospedalizzati con diagnosi di neoplasia maligna, disordini epatici, sanguinamento gastrointestinale, varici esofagee, malattia di Cushing; d) prescrizione di uno dei seguenti test radiologici: RMN sellare, TC sellare.

Risultati. Nel periodo 2012-2016, 369 soggetti (M=146, F=223) rispondevano ai criteri considerati, con incidenza di 5,3 per milione di anni-persona (IC95%: 4,2-6,7) e una prevalenza di 83 per milione di abitanti (IC95%: 75-92). L'età media alla diagnosi era 50,9 anni. Sia incidenza che prevalenza erano leggermente maggiori tra le donne (Rate Ratio: 1,08; Prevalence Ratio 1,43). L'incidenza età-specifica era simile nei due sessi fino ai 39 anni, ma sembrava divergere successivamente, con aumento dei tassi tra gli uomini. La prevalenza della malattia era invece maggiore tra le donne tra i 40 e 79 anni, aumentando progressivamente in entrambi i sessi fino a 79 anni, per poi diminuire a partire dagli 80 anni in poi.

Conclusioni. La prevalenza e l'incidenza di acromegalia da noi stimate sono coerenti con i risultati di studi di popolazione condotti in altre nazioni. L'algoritmo da noi sviluppato potrà essere utilizzato per l'aggiornamento dei dati epidemiologici di una patologia rara come l'acromegalia e potrebbe costituire un'importante risorsa per descrivere il modello di malattia e valutare il carico sul sistema sanitario al fine di migliorare l'assistenza dei pazienti.

INDICE DEGLI AUTORI

Addis Antonio	5; 68; 89	Bianconi Lina.....	27; 82
Agabiti Nerin.....	5	Bilancio Maria Concetta	28; 76
Agnoletto Laura	74	Bin Anna	14
Aiello Andrea	70	Blandizzi Corrado	29; 52
Aimaretti Gianluca	110	Blotta Cecilia	3
Ajolfi Chiara	72	Boccalari Mezio Taddeo	85
Aldisio Alessandro	14	Boccalini Sara.....	16; 81
Alibrandi Angela.....	10	Bonaiuti Roberto.....	18; 78
Alicchio Viviana	3	Bonaldo Giulia.....	19
Ambrosiani Luca.....	4	Bonanni Paolo	16; 78; 81
Angelici Laura.....	5	Bonetti Mirko.....	20
Antonacci Stefania.....	3	Borino Carmela Rosa.....	33
Arciello Stefania.....	108	Bortolus Renata.....	89
Aschbacher Richard	47	Brusa Paola	13; 94
Avataneo Maria.....	62	Burato Sofia	72
Avvantaggiato Matteo	86; 87	Busani Corrado	27; 54; 56; 82
Azzarà Lucia Maria.....	6; 7	Butera Raffaella	44
Azzari Chiara	78	Cabras Stefania	108
Baccetti Fabio.....	95	Caccavo Iolanda.....	21; 99
Bacis Giuseppe.....	44	Cananzi Pasquale	70; 102
Baggiani Gioia	4	Cangini Agnese.....	8
Baldelli Ilaria.....	12	Canonici Martina	108
Banfi Roberto.....	78	Capra Ruggero	63
Baraghini Manuela.....	72	Caputo Marina	110
Baratta Francesca	13; 94	Cargnino Paola.....	22
Barone Adesi Francesco.....	65; 95; 110	Carletti Chiara.....	80
Baronti Roberto.....	18	Carletti Emanuele.....	80
Bartolini Claudia	95	Carrubba Cinzia Teresa.....	104; 105
Baruzzo Sara	54	Cartolano Nicolas.....	100
Basadonna Olivia	14	Cassano Antonia	76
Bassi Elena.....	15	Cassisa Giacomina Valentina.....	31; 42
Bassi Maria Beatrice	54	Casula Manuela.....	23; 85
Bazzoni Elena	50	Catapano Alberico Luigi.....	23; 85
Bechini Angela	16; 81	Catocci Alessandra.....	24; 31; 42
Bedussi Francesca	44	Cecchi Marco	108
Belleudi Valeria	5; 68; 89	Cena Tiziana	110
Bernecich Marco	25	Centola Rossella.....	24; 31; 42
Bertuccio Maria Paola.....	10	Chiarello Antonella	72
Bettiol Alessandra	18; 34; 78	Chillotti Caterina.....	4
Bettoni Daria	25; 63; 67	Chinellato Alessandro.....	70
Bianchi Clara.....	33	Chinelli Rebecca	50
Bianco Maria Teresa	24; 31; 42	Chiodelli Giulia.....	25; 67

Chiumente Marco.....	74	De Rossi Nicola	63
Ciabattini Marco.....	8	De Sarro Giovambattista.....	102
Clementi Carlo	26	Decannas Francesca	4
Cocci Alfredo.....	28	Deidda Arianna	4
Codeluppi Marco.....	27; 82	Della Rosa Cristina	76
Collino Massimo	13	Della Sala Valentina	104; 105
Congi Francesco.....	28	Delmonte Valentina	72
Convertino Irma.....	29; 52	Denas Gentian	57; 64
Corona Tiberio	29; 52	Di Castri Lucio.....	50; 72
Corrao Giovanni	85	Di Palma Donatella	33
Corti Maria Chiara	57; 64	Di Santi Francesca	24; 31
Corzani Alice	31; 42	Di Turi Roberta	22
Cosacco Augusto.....	33	Digiorgio Paola	21; 99
Costa Giorgio.....	57; 64	Donati Monia	72
Costantino Domenica	6; 7; 41	Eleftheriou Georgios	44
Crecchi Irene	24; 31; 42	Ercoli Camilla	50
Crescenzi Sabrina.....	33	Esposito Francesco	40
Crescioli Giada.....	18; 34; 78	Fadda Antonella	72
Crisafulli Salvatore.....	10	Fanolla Antonio	20
Crispo Alessandra	36; 37	Faraoni Lorella.....	44
Cupelli Amelia	12	Favalli Sonia	46
D'Alò Gian Loreto	8	Fedele Daniela	72
D'Andrea Paola.....	91	Fedeli Ugo.....	57; 64
D'Ettorre Antonio	97	Ferrajolo Carmen	95
Da Cas Roberto .8; 34; 47; 60; 83; 95; 97		Ferrandu Francesco	38; 58
Dachena Ornella.....	38; 58	Ferrante Fulvio.....	33
Daga Stefania	38; 58	Ferrante Gianluigi	47
Dairaghi Mariangela.....	46	Ferrara Francesco.....	49
D'Alessio Andrea	104; 105	Ferrari Sara	50
Damato Felice Marco.....	40	Ferraro Sara.....	29; 52
Damuzzo Vera.....	74	Ferretti Alessandra	54; 56; 72
D'Anna Stefano	62	Ferroni Eliana	57; 64
Davoli Marina	5; 52; 68; 89	Fersini Giuseppina	98; 100
D'Avolio Antonio	13	Fiocchi Roberto.....	44
De Bello Federica.....	3	Firenzuoli Fabio	18; 34
De Carlo Ilenia	52	Floean Cecilia	76
De Fina Mariarosanna	41	Fois Maria Paola	38; 58
De Francesco Adele Emanuela ..98; 100; 102		Folcarelli Rocco Massimiliano	33
De Luca Aldo	24; 31; 42	Fontanella Marco	8
De Luca Alessio	104; 105	Fontò Alessandra	54
De Luca Anna	13	Formica Dario	70
De Maddi Gian Marco	43	Formoso Giulio	54
De Marchi Lucrezia.....	110	Foroni Vittorio	54
De Masi Antonella	50	Fortina Elisabetta	46
De Pellegrini Irene	13	Fortinguerra Filomena	60
		Francesconi Paolo	95

Franchini Michela	52	Maggini Marina	95; 97
Gabrielli Laura	54; 56; 72	Maggini Valentina	18; 34
Galimberti Federica.....	23	Magistro Lucrezia	76
Galiulo Maria Teresa	29	Magnani Corrado	95; 110
Gallo Eugenia.....	18; 34	Maione Maria Rosaria.....	98; 100
Gallo Mariapina	44	Mancinelli Chiara Rosa.....	63
Gallucci Giovanna.....	24; 31; 42	Mandò Tacconi Francesco	16; 81
Garbarino Elena	62	Manfredi Lucia Adele	86; 87
Gatta Giulia	63	Marangon Veronica	86; 87
Gatti Francesca.....	50	Marchesi Cristina	54; 56
Gennaro Nicola.....	57; 64	Marconi Bettina	27; 56; 82
Germani Paolo.....	15	Marino Nidia Patricia.....	27; 82
Giampreti Andrea.....	44	Marra Anna Rosa	12
Gilardetti Marco	65	Marzullo Paolo.....	110
Gimignani Giancarlo	26	Massari Marco	47
Gini Rosa.....	70; 95	Mayer Flavia	68
Gioia Andrea Flavio	106	Mazzari Martina.....	50; 72
Giusto Maria Luigia.....	50	Melani Carla	20
Gobbi Silvia	72	Melchiorri Daniela	12
Gonella Laura Augusta	84	Mele Chiara.....	110
Greci Marina	54	Melfa Alessandra	50
Grinta Roberto.....	66	Menditto Enrica	23
Guarneri Francesco	25; 67	Mengato Daniele	74
Guerrizio Alessandra Maria	60	Menniti Ippolito Francesca	34
Iadecola Alessandra	33	Merlino Luca	85
Ientile Valentina	10; 70; 95; 102	Milozzi Federica	60; 83
Ingrasciotta Ylenia	10; 70; 102	Minasi Domenico.....	41
Iozzino Beatrice	13	Mingolla Grazia	21; 99
Kirchmayer Ursula.....	5; 52; 68; 89	Monzillo Janette.....	31; 42
Lai Piero Luigi.....	81	Moretti Ugo.....	84
Lapadula Silvia.....	50	Moser Verena.....	47
Lattuada Paola.....	76	Motola Domenico	19
Laudisio Carolina	24; 31; 42	Mugelli Alessandro	18; 34; 78
Lavezzini Enrica.....	54	Naldi Luigi	89
Leonardi Luca	29; 72; 74	Narduzzi Silvia	52; 68
Leoni Olivia	28; 68; 76; 102	Negri Giovanna	72
Levi Miriam	78	Nisic Andrea Angelo.....	86; 87
Limodio Marta	33	Nordio Maurizio.....	93
Liotti Anna	15	Oлмаstroni Elena	23; 85
Lombardi Niccolò	18; 34; 78	Omati Elena	106
Lora Riccardo.....	84	Oria Cristina.....	76
Lughi Sereno	72	Orsi Carla.....	72
Lusetti Vincenzo	54	Padayattil Jose Seena	64
Luxardo Annachiara.....	27; 82	Pagani Elisabetta.....	47
Luzi Eleonora.....	80	Pagani Silvia	106
Maestroni Anna Maria	76	Pagano Eva	65

Palazzi Nadia.....	24; 31; 42
Palimieri Giorgia.....	86; 87
Palmieri Luca.....	28
Panatto Donatella.....	81
Panzeri Ferdinando.....	86; 87
Papa Nunzia.....	36; 37
Parrilli Maria.....	29; 52; 78
Parroni Lucia.....	104; 105
Pastorello Maurizio.....	10; 70
Pecori Alessandro.....	29; 52
Pellati Morena.....	56
Pellitta Maria Cristina.....	88
Pelosi Marcello.....	40
Pengo Vittorio.....	57; 64
Perna Serena.....	89
Perri Rossella.....	91
Petrone Loredana.....	40
Petrucci Antonia.....	97
Petti Raffaele.....	92
Pieraccini Fabio.....	72
Pierobon Silvia.....	93
Pieroni Stefania.....	52
Pignata Irene.....	13
Pimpinella Giuseppe.....	12
Pirrone Antonio.....	86; 87
Pizzonia Maria Grazia.....	86; 87
Poggi Laura.....	46
Pollina Addario Walter Sebastiano ...	102
Poluzzi Elisabetta.....	65; 72; 95
Porcu Elena Piera.....	38; 58
Provenzano Vincenzo.....	10
Puzo Maria Rosaria.....	102
Quintavalle Giuseppe.....	108
Radici Simonetta.....	50
Raschi Emanuel.....	72
Ravaglia Gianfranco.....	72
Ravaldi Claudia.....	78
Ravetto Enri Lorenzo.....	94
Rea Federico.....	85
Reato Eleonora.....	94
Renzetti Alessandro.....	72
Ricci Serafino.....	40
Rigato Mariachiara.....	14
Rizzica Marina.....	49
Roberto Giuseppe.....	95
Rodolfi Rossella.....	54
Romero Marilena.....	97
Rossi Marco.....	24; 52; 78
Rossi Mariangela.....	70
Ruocco Marco.....	106
Russi Elsa.....	72
Russo Paola.....	100
Russo Veronica.....	23
Salerno Valentina.....	98; 100
Salvador Alessia.....	14
Salvadori Stefano.....	29; 52
Sanna Maria Vittoria.....	4
Santoro Michela.....	21; 99
Santuccio Carmela.....	12
Sartori Alessia.....	50
Saullo Francesca.....	98; 100
Scondotto Giulia.....	102
Scondotto Salvatore.....	10; 70
Scorsone Alessandro.....	10
Seccaspina Chiara.....	50
Selva Natalie.....	14
Semeraro Francesca.....	104; 105
Settesoldi Daniela.....	60
Sgarangella Angelica.....	21; 99
Simiele Marco.....	13
Sironi Marita.....	106
Spada Giulia.....	106
Spatarella Micaela.....	36; 37
Spila Alegiani Stefania.....	95; 97
Stochino Maria Erminia.....	4
Sultana Janet.....	70; 102
Tari Daniele Ugo.....	70
Testa Tullio Elia.....	25; 67
Torta Riccardo.....	13
Toumi Mondher.....	70
Tragni Elena.....	23; 85
Traversa Giuseppe.....	8; 47; 70; 83
Trifirò Gianluca.....	10; 70; 95; 102
Trionfo Annamaria.....	14
Tripodi Loredana.....	6; 7
Trotta Francesco.....	8; 60; 83
Tuccori Marco.....	29; 52; 68; 78
Turchetti Giuseppe.....	29
Ubertazzo Loredana.....	108
Ucciero Andrealuna.....	65; 110
Uomo Ilaria.....	10
Vaccheri Alberto.....	19

Valsecchi Valter	86; 87	Zanella Luca	64
Vannacci Alfredo	18; 34; 52; 78	Zanetti Barbara	72
Venditti Patrizia Filomena	33	Zanetti Elisabetta	67
Venegoni Mauro.....	106	Zardo Susanna.....	14
Vighi Elena	46	Ziccardi Maria Valeria.....	3
Vighi Giuditta Violetta.....	106	Zoboli Daniela	15
Vighi Giuseppe Danilo.....	106	Zoppellaro Giacomo	64
Virno Roberta.....	98; 100	Zuech Paola.....	20
Zanella Beatrice	16		

Serie ISTISAN Congressi
Roma, ottobre-dicembre 2018 (n. 4) 2° Suppl.

Stampato da Tipolitografia Quatrini A. & Figli
di Quatrini Gabriele e Francesco
Via dell'Artigianato, 20 - 01100 Viterbo
Roma, novembre 2018