



ISTISAN CONGRESSI 19|C7

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

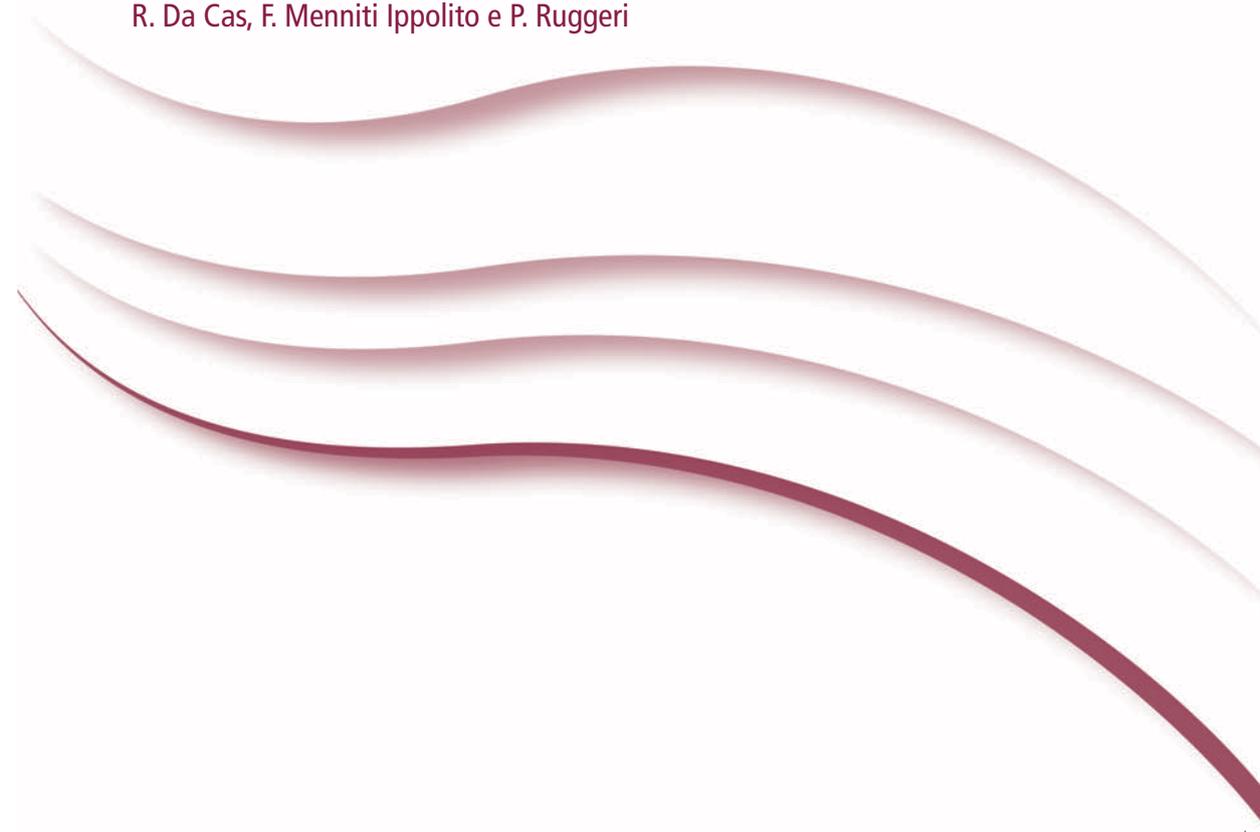
XXVIII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10 dicembre 2019

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXVIII Seminario Nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10 dicembre 2019

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
19/C7

Istituto Superiore di Sanità

XXVIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 10 dicembre 2019. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito e Paola Ruggeri
2019, v, 158 p. ISTISAN Congressi 19/C7

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventottesima edizione, si articola in due sessioni, che rappresentano le aree più rilevanti nel campo della ricerca sul farmaco in Italia. Nella prima sessione saranno presentati alcuni contributi relativi alla descrizione dell'uso dei farmaci nella popolazione, mentre nella seconda si approfondiranno tematiche relative al profilo di rischio dei farmaci. Nell'ultima sessione verrà discusso il segnale di epatotossicità degli integratori contenenti la curcuma.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

XXVIII National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Rome, December 10, 2019. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito and Paola Ruggeri
2019, v, 158 p. ISTISAN Congressi 19/C7 (in Italian)

This book includes the abstracts that will be presented during the Seminar as oral communications or posters. The Seminar, this year in its twenty-eighth edition, is divided in two sessions that will focus on some of the main research topics on drugs in Italy. In the first session, studies on drug use in the general population will be presented; the second session will focus on issues related to the risk assessment of drugs. In the last session the signal of hepatotoxicity of supplements containing curcuma will be discussed.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, 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.). *XXVIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 10 dicembre 2019. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2019 (ISTISAN Congressi 19/C7).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

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 2019

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	v
Riassunti	1
Indice degli autori	153

PROGRAMMA

Martedì 10 dicembre 2019

- 08:30 Registrazione dei partecipanti
- 09.20 Saluto di benvenuto
Silvio Brusaferrò
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
Patrizia Popoli
Direttore Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci,
dell'Istituto Superiore di Sanità
- 09.30 Presentazione del Convegno
Giuseppe Traversa
- 09.40 *La terapia farmacologica nel percorso di cura per le persone
con malattie croniche*
Marina Maggini, Graziano Onder

Prima sessione

L'USO E L'APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Moderatori: **M. Rossi, M. Venegoni**

- 10.20 *Il contributo dell'epidemiologia nell'individuazione delle popolazioni target
delle nuove terapie avanzate: il caso CAR-T*
V. Belleudi
- 10.40 *Profilo d'uso degli anticoagulanti orali in Lombardia,
con focus sull'aderenza ai NAO*
Mazzone
- 11.00 Intervallo e visione poster
- 11.30 *Persistenza al trattamento con teriparatide in pazienti osteoporotici in Piemonte*
A. Ucciero
- 11.50 *Uso dei farmaci in un campione di gemelli della Regione Umbria
e confronto con la popolazione generale*
E. Medda
- 12.10 *Uso dei farmaci in gravidanza in Italia: variabilità regionale*
F. Fortinguerra

Seconda sessione

LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Moderatori: C. Santuccio, R. Leone

- 12.40 *Pancreatite acuta in pazienti trattati con tiamazolo:
uno studio di coorte piemontese*
A. Pecere
- 13.00 *Scelta del beta-bloccante e loro interscambiabilità in pazienti
con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronico ostruttiva:
uno studio di coorte Italiano*
M. Sessa
- 13.20 Intervallo e visione poster
- 14.40 *Analisi delle sospette reazioni avverse da antitumorali
in età pediatrica in Lombardia*
F. Congi
- 15.00 *Prescrizione di farmaci interagenti e di duplicati terapeutici negli adulti*
E. Olmastroni

Terza sessione

IL CASO CURCUMA

Moderatore: G. Mazzanti

- 15.30 *Segnalazioni di epatiti acute associate a prodotti contenenti curcuma*
F. Menniti Ippolito
- 15.50 *Le azioni del Ministero della Salute*
B. Scarpa, M. Leonardi
- 16.10 *Il controllo dei prodotti: analisi dei pericoli e criticità
correlate alla loro produzione*
P. Stacchini
- 16.30 *Questione curcuma: un case study sulla gestione della crisi*
M. Carnassale
- 16.50 Discussione
- 17.20 Conclusioni
- 17.30 Chiusura del Convegno

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXVIII 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

STEWARDSHIP DELL'IPERCOLESTEROLEMIA NELLA REGIONE PUGLIA PER I FARMACI ANTI PCSK-9

Alicchio Viviana (a), De Bello Federica (a), Colasuonno Francesco (b), Stella Paolo (b), Bavaro Vito (b), Montanaro Vito (b)

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

(b) *Servizio Politiche del Farmaco, Regione Puglia, Bari*

Introduzione. Nel 2015 sono stati approvati dall'EMA alirocumab ed evolocumab, anticorpi monoclonali anti-PCSK-9, nuovo target per il controllo dell'ipercolesterolemia. L'AIFA, con determinazioni n. 172 dell'1.2.2017 e n. 256 del 16.2.2017, ha riclassificato evolocumab e alirocumab in fascia A ai fini della rimborsabilità e, ai fini della fornitura, soggetti a prescrizione medica limitativa di cardiologo e internista afferenti a centri ospedalieri e specialistici individuati dalle regioni o province autonome. La Regione Puglia ha recepito le suddette determinazioni con nota prot. n. 2492 del 16.5.2017 e nota prot. n. 1286 dell'8.3.2017, indicando i centri preposti alla prescrizione dei farmaci inibitori della PCSK-9, quali medicina interna e cardiologia. Inoltre a partire dall'8.2.2017 e dal 17.2.2017 per la prescrizione dell'evolocumab e dell'alirocumab è prevista l'attivazione dei Registri di monitoraggio AIFA. Lo studio condotto è volto a verificare la provenienza delle prescrizioni di inibitori PCSK-9 da centri autorizzati, secondo quanto previsto dalle disposizioni regionali, importante strumento di *clinical governance*.

Metodi. Nella Regione Puglia dal 2012 è attivo il Nuovo Sistema Informativo Sanitario Regionale (NSISR), strumento indispensabile per il governo del Servizio Sanitario Regionale, grazie al quale sono state analizzate le prescrizioni di alirocumab e evolocumab dei medici specialisti afferenti a strutture sanitarie pugliesi, da febbraio 2017 a dicembre 2018. Per le prescrizioni inappropriate si è proceduto ad una ulteriore analisi sul sistema di monitoraggio AIFA.

Risultati. Su un totale di 245 prescrizioni 29 risultano effettuate da Unità Operative non autorizzate. Di queste, 20 prescrizioni risultano essere effettuate dall'emodinamica di una azienda ospedaliera capofila pugliese, 4 dal pronto soccorso, 1 dalla cardiocirurgia, 2 dalla riabilitazione cardiologica di un'altra azienda universitaria ospedaliera capofila pugliese, 1 dal reparto di anestesia e rianimazione e 1 dal reparto di malattie infettive di un ulteriore ospedale capofila pugliese. Tuttavia, da un controllo incrociato con i registri di monitoraggio AIFA, risulta che i medici che hanno prescritto in maniera inappropriata sul NSISR, sono abilitati correttamente alla prescrizione in AIFA in quanto specialisti cardiologi e/o internisti.

Conclusioni. Lo studio ha rivelato aderenza da parte degli specialisti alle disposizioni regionali, fondamentali per una prescrizione in accordo con quanto disposto dall'AIFA. Tutti i medici prescrittori sono tenuti al rispetto delle norme nazionali e regionali. Queste infatti nell'individuazione dei centri preposti a diagnosi e cura dell'ipercolesterolemia con inibitori PCSK-9, mirano a garantire l'appropriatezza terapeutica. È importante dunque una costante attenzione da parte di medici e farmacisti a prescrivere e dispensare nel rispetto delle norme vigenti per assicurare la qualità delle cure ai pazienti.

ADERENZA ALLA TERAPIA E RUOLO DEL FARMACISTA: ANALISI DEI DATI DALL'ESPERIENZA PRATICA IN ALCUNE FARMACIE ROMANE

Annetta Antonino, Iammarino Vittorio, Piccioni Tito
Società Farmaceutica del Mediterraneo Latino, Roma

Introduzione. Studi recenti ed estremamente interessanti indicano come un'adeguata attività di *pharmaceutical care* che preveda, tra l'altro, un coinvolgimento sempre più mirato del paziente nell'adesione alla terapia e nella prevenzione di importanti e diffuse patologie croniche, consenta l'ottimizzazione delle terapie e notevoli risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale. La farmacia, per il suo ruolo di *counselling* con il paziente e per la sua distribuzione capillare sul territorio nazionale con orari sempre più accessibili ed estesi, è sicuramente il luogo più adatto per svolgere tali importanti funzioni a tutela della collettività.

Metodi. Dal 1 ottobre 2017 al 10 maggio 2018 sono stati somministrati, nelle farmacie aderenti al progetto, 409 questionari anonimi elaborati dagli Autori. I dati sono stati raccolti esclusivamente in soggetti maggiorenni, in maniera anonima e nel totale rispetto della legge sulla *privacy*. Al termine del questionario ad ogni cliente è stato consegnato un sintetico documento con alcuni consigli per migliorare l'aderenza alla terapia e con le principali interazioni alimenti - farmaci.

Risultati. Hanno partecipato al progetto 161 maschi e 248 femmine di cui la maggior parte di età compresa tra i 55 e i 75 anni con buon livello di scolarizzazione (39% diploma; 34% laurea) affetti in molti casi da patologie croniche e con forte presenza di fumatori. Poco meno della metà assumeva integratori e circa la grande maggioranza (290) non eseguiva le analisi del sangue da più di un anno. Poco meno della metà ha riferito di dimenticarsi di assumere farmaci e, di questi, 105 li assume appena possibile, 101 saltano la dose e 2 la raddoppiano. Circa 350, per contro, riferiscono di essere attenti a seguire la terapia, ma 97 pazienti interrompono la terapia in seguito a miglioramenti

Conclusioni. Dai risultati di questo studio emerge la considerazione che il farmacista e la farmacia rappresentano per il paziente riferimenti importanti nella corretta assunzione dei farmaci. Lo studio, a nostro avviso, evidenzia anche le contraddizioni di comportamenti dei pazienti che dimostrano come, in tale contesto, sia difficile svolgere un ruolo sanitario che conduca all'ottimizzazione delle risorse ed alla tutela della salute senza l'ausilio costante di un professionista sanitario come il farmacista che assicuri una presenza costante sul territorio. 350 pazienti (la quasi totalità) riferiscono di essere attenti a seguire la terapia ma, poi, poco meno della metà riferisce, invece, di dimenticarsi di assumere i farmaci.

OTTIMIZZAZIONE DEI REGIMI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI HIV

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

(a) *Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Barletta, Trani*

(b) *Unità Operativa Semplice AIDS, Azienda Sanitaria Locale Barletta, Trani*

Introduzione. La valorizzazione della gestione della terapia in HIV, permette di garantire al paziente non solo il miglior trattamento disponibile, ma assicura nel tempo la sostenibilità della scelta terapeutica individuata. Sono stati valutati i regimi terapeutici in uso per l'assistenza di pazienti afferenti all'UOS AIDS, con l'obiettivo nel tempo di ottimizzare la scelta terapeutica a favore del criterio di costo-efficacia.

Metodi. Nell'indagine sono stati inseriti i pazienti che hanno ricevuto almeno una erogazione di cART nel corso del 2017. I dati relativi al volume di questi medicinali nell'anno 2017 sono stati estratti dal sistema gestionale AREAS per quantità consumata e relativa valorizzazione (prezzo di acquisto ivato per unità posologica).

Risultati. Nell'anno 2017 sono stati trattati con terapia antiretrovirale 327 pazienti, dei quali 250 maschi e 77 femmine, con un'età media rispettivamente di 48,4 e 45,7 anni. La spesa sostenuta nel 2017 per i farmaci antiretrovirali è stata pari a 2.273.260 euro con un incremento dell'1,2% verso il 2016 (2.245.526 euro), nonostante un incremento del 12% dei pazienti trattati. Il costo medio annuale di spesa per paziente nel 2016 è stato pari a 6.952 euro, con un decremento del 10% rispetto al 2016 (7.690 euro). Si è registrato, inoltre, un decremento nel confronto 2017 vs 2016, sia del costo medio che mediano del regime terapeutico, rispettivamente del 16% e del 4%. Il numero di compresse consumate è stato pari a 199.170 compresse nel 2017 contro le 228.300 nel 2016, con un delta percentuale del -13%.

Conclusioni. Il monitoraggio della spesa non ha interferito con la scelta di terapie parimenti efficaci. Inoltre, la recente introduzione di nuove formulazioni e/o nuove molecole ha permesso di ridurre l'esposizione dei pazienti al farmaco e migliorare l'aderenza al trattamento. È prevalsa la *dual therapy* rispetto all'utilizzo dei regimi a più farmaci e l'utilizzo del tenofovir alafenamide ha potuto migliorare la tollerabilità verso i parametri di sicurezza ossea e renale.

FEBUXOSTAT: TRA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SICUREZZA D'USO

Avataneo Maria Margherita
Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra, Alba, Cuneo

Introduzione. L'indicazione registrata ed ammessa a rimborso SSN di febuxostat è il trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti. L'uso di febuxostat nei pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente deve essere evitato, ove disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. Scopo del lavoro è stato monitorare le prescrizioni di febuxostat per valutarne l'aderenza alle indicazioni AIFA presso la nostra ASL.

Metodi. Dal database delle prescrizioni farmaceutiche sono state estratte le prescrizioni SSN di febuxostat relativamente al 2018 ed incrociate con le precedenti prescrizioni di allopurinolo per gli stessi pazienti (2012-2018). Dal database ambulatoriale sono state verificate le diagnosi dei pazienti relativamente ai medici a maggior tasso esposti/assistiti.

Risultati. 400 pazienti sono esposti a febuxostat, età media 74,26 anni (131 femmine, età media 79,4 anni; 269 maschi, età media 72,1 anni), per un totale di 1.741 prescrizioni, 2.835 confezioni, 125 prescrittori. Il 96% dei pazienti risulta esposto a 80 mg/die. Dei 400 pazienti in febuxostat, ben 137 (34,25%) non hanno ricevuto precedenti prescrizioni di allopurinolo, l'8,65% ne aveva ricevuta precedentemente 1, ulteriori 18,5% tra 2 e 5 prescrizioni. La distribuzione dei pazienti tra i 125 Medici di Medicina Generale evidenzia 1 medico con 23 pazienti esposti a febuxostat, 2 rispettivamente con 18 ed i 14 esposti, 19 con 6-10 esposti, i rimanenti fino a 5 pazienti esposti. Tra i medici con >5 pazienti in terapia, 2 non evidenziano pazienti senza antecedenti prescrizioni di allopurinolo, 5 meno del 50% dei pazienti, 13 tra il 50% ed il 70%, uno il 72% ed uno l'83%. Complessivamente 25 medici hanno prescritto a carico del SSN esclusivamente febuxostat. L'analisi delle comorbidità dei pazienti ha evidenziato nel 45% patologia cardiaca quali Infarto Miocardico Acuto (IMA), con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), Sindromi Coronariche Acute (SCA), Fibrillazione Atriale (FA), ictus. Di essi il 16% non ha ricevuto precedenti prescrizioni di allopurinolo. Il 28% presenta inoltre insufficienza renale (86% Insufficienza Renale Cronica (IRC) lieve), 7% patologia oncologica.

Conclusioni. Dai risultati ottenuti si è osservata una parziale aderenza alle indicazioni AIFA per febuxostat, con notevole diversificazione di comportamenti tra i prescrittori ed una importante induzione specialistica, soprattutto correlata all'insufficienza renale. La percentuale elevata di pazienti con malattie cardiovascolari quali infarto, ictus, angina in trattamento con febuxostat merita approfondimenti e discussione con i prescrittori, in particolare ove senza precedenti prescrizioni di allopurinolo, pur considerando la possibilità di acquisto privato dello stesso per il basso costo.

IPOGLICEMIE GRAVI

Avataneo Maria Margherita
Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra, Alba, Cuneo

Introduzione. L'ipoglicemia rappresenta una complicanza diffusa del diabete, in cui la terapia antidiabetica gioca un ruolo fondamentale. L'ipoglicemia grave ha un importante impatto clinico-assistenziale richiedendo una gestione in urgenza. Scopo del lavoro è l'analisi delle segnalazioni avverse di ipoglicemia pervenute alla nostra Asl al fine di individuare criticità ed interventi possibili.

Metodi. Le reazioni avverse di "ipoglicemia" sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza relativamente alla nostra Asl (2012-2018).

Risultati. Nel periodo in studio sono state inserite 26 segnalazioni, per pazienti di età media 66,6 anni (min 1 anno, max 89 anni), 12 maschi e 14 femmine, affetti da Distrofia Miotonica tipo 1 (6 pazienti, età media 40 anni), da Distrofia Miotonica tipo 2 (19 pazienti età media 75 anni), non diabetici (1 paziente pediatrico). Tutti i casi hanno richiesto l'intervento del 118 e l'accesso al Pronto Soccorso. Nel 54% la glicemia risultava compresa tra 20 e 30 mg/l, tra 31 e 60 nel 25%. Tre pazienti sono risultati in pericolo di vita, 7 hanno richiesto ospedalizzazione, 12 reazioni avverse sono state considerate gravi per altre cause. Nel 11,5% dei pazienti è stato riscontrato coma ipoglicemico, nel 19% sincope o perdita di coscienza, nel 23% sopore. Solo 3 reazioni sono state considerate non gravi. I farmaci sospetti sono risultati il vaccino morbillo/parotite/rosolia (paziente pediatrico), associazioni di insuline (61,5% dei casi), repaglinide (23%), metformina (15,4%) e metformina associata a sulfanilurea. Tra le insuline maggiormente coinvolte troviamo la glargine, seguita da lispro e glulisina. Le azioni intraprese hanno previsto la somministrazione di 1-3 flaconi di glucosio 33% 10ml da parte del 118, seguiti da infusione continua di glucosio 5% o 10% per il tempo necessario alla normalizzazione dei valori glicemici in pronto soccorso. Un paziente si è autosomministrato glucagone senza successo. Dall'analisi delle relazioni cliniche emergono: erronea assunzione, somministrazione di insuline rapide in digiuno, variazioni dietetiche senza adeguamento del regime insulinico, alterate condizioni cliniche (influenza, infezioni urinarie, polmoniti, insufficienza renale). Le barriere linguistiche hanno contribuito nel 11,5% dei casi.

Conclusioni. La popolazione esposta a ipoglicemia severa è in prevalenza costituita da malati fragili, cioè anziani con un'età superiore ai 65 anni, affetti da comorbilità che si sommano al diabete. Nei pazienti con diabete giovanile prevalgono scarsa comprensione del monitoraggio glicemico, variazioni nelle abitudini alimentari senza adeguamento del regime insulinico. Le barriere linguistiche costituiscono uno ostacolo trasversale a tutte le fasce di età. Interventi educativi di rinforzo e monitoraggi più frequenti possono limitare l'incidenza di ipoglicemie gravi.

EBPM: UTILIZZO E INTERVENTI PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

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

Introduzione. Visto l'utilizzo crescente e molto spesso cronico (anche superiore ai 45 giorni previsti come durata massima di terapia) delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), sono state adottate iniziative per migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Obiettivo dello studio è descrivere il campione ed il profilo di utilizzo delle EBPM nell'Azienda Sanitaria Provinciale Reggio Calabria in due anni indice, confrontare i periodi di analisi al fine di valutare se le azioni intraprese siano state efficaci per garantire l'appropriatezza prescrittiva.

Metodi. Analisi retrospettiva delle ricette farmaceutiche a carico del Servizio Sanitario Nazionale (Convenzionata + Distribuzione Diretta e per Conto) di EBPM spedite nel 2016 e 2018 presenti nel database aziendale CONSIG; in Calabria dal 2018 anche le EBPM con indicazione L. 648/96 sono erogate in DPC. Sono state selezionate ed analizzate le prescrizioni 2016 per paziente, soprattutto con >45 Unità Posologiche (UP)-anno continuative; nel 2017 sono state intraprese azioni di tipo informativo e formativo: circolari a Distretti e singoli prescrittori, discussione del flusso delle prescrizioni inappropriate nelle Commissioni dell'appropriatezza, relazioni nei corsi di aggiornamento professionale. Le prescrizioni 2018 sono state analizzate e confrontate con quelle 2016. L'elaborazione è stata effettuata con Excel.

Risultati. Nel 2018 le prescrizioni di EBPM sono fortemente diminuite rispetto al 2016 (59.931; Δ -45,9% vs 2016). I pazienti in cura sono 22.013 (Δ -39,5% vs 2016); le donne sono il 59,8%; la fascia d'età più rappresentata è >75 anni (8.160 pazienti, 65%); la molecola più prescritta è Nadroparina (52.690 confezioni); la spesa lorda totale è di € 3.279.234,94 (Δ -45,7% vs 2016). Nei due anni a confronto è sovrapponibile la percentuale dei pazienti con >45 UP-anno sul totale dei pazienti trattati con EBPM, (6,34% - 2.331 nel 2016 vs 6,3% - 1.404 nel 2018); i pazienti con >365 UP-anno passano da 1,7% (40) nel 2016 al 0,8% (11) nel 2018; è uguale il numero di pazienti con >500 UP-anno. Nel 2018, a fronte ad una diminuzione marcata di EBPM, il consumo di Eparinici si è rimodulato: la spesa totale è diminuita (-32,4%), ma si è assistito ad un aumento del consumo di Eparina (+106%) e di Fondaparinux (+202%); il numero di pazienti con >45 UP-anno di Fondaparinux è comunque diminuito (17,4% 2018 vs 23,4% 2016). Nel 2018, la spesa EBPM per i pazienti in L.648, non presenti nel 2016, incide per il 13,8% su quella totale per EBPM.

Conclusione. Emerge una riduzione del consumo di EBPM, benchè permanga un utilizzo inappropriato sulla durata della terapia. Le azioni di formazione/informazione proseguiranno per fornire ai prescrittori un supporto nella pratica clinica giornaliera.

RANOLAZINA: PROFILO DI UTILIZZO E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

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

Introduzione Considerato che nell'ultimo Rapporto Nazionale Osmed 2017 sul consumo dei farmaci in Italia la ranolazina (farmaco A-PHT erogato in Distribuzione Diretta e per Conto) rappresenta la seconda voce di spesa e che si tratta di un farmaco di seconda linea (indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'angina pectoris stabile, non controllata con le terapie antianginose di I linea o che non le tollerano), con Circolare n. 49.869 del 6/2/2019 la Regione Calabria ha richiesto alle singole Aziende Sanitarie Provinciali calabresi di monitorare tali prescrizioni. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di descrivere la prescrizione di ranolazina, verificare se essa è stata prescritta in seconda scelta e, considerato che la diagnosi richiede particolari competenze specialistiche, se le prescrizioni da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) siano avvenute a seguito di una prescrizione da parte dello specialista.

Metodi Analisi retrospettiva delle prescrizioni del Servizio Sanitario Nazionale di ranolazina (ATC C01EB18) presenti nel Database aziendale CONSIG 2015, 2017 e 2018. I dati sono stati elaborati con Microsoft Excel.

Risultati Le prescrizioni di ranolazina sono aumentate tra il 2015 e il 2018 del 137%. Nel 2018, i pazienti in trattamento sono 2.452 (+81,9% rispetto al 2015) con 19.101 confezioni dispensate (+82,6% rispetto al 2015) e una spesa lorda di € 1.527.315,96 (+82,6% rispetto al 2015). I pazienti "nuovi trattati" 2018, cioè che non hanno avuto alcuna prescrizione di ranolazina negli precedenti 12 mesi, sono 530. Per 309 di essi, la prima prescrizione del farmaco è stata redatta dal MMG e non da uno specialista, o comunque non è presente in ricetta alcun riferimento a prescrizione suggerita. Per tutti i pazienti-nuovi trattati 2018 sono state analizzate le prescrizioni, per verificare se essi avessero assunto, prima di iniziare il trattamento con ranolazina, farmaci antianginosi di prima linea (beta-bloccanti, calcio antagonisti); dall'analisi risulta che 81 pazienti hanno iniziato il trattamento direttamente con ranolazina, senza aver precedentemente assunto alcun trattamento antianginoso di I linea; per 37 di essi, la prima prescrizione è stata redatta da specialista.

Conclusioni. L'analisi evidenzia che a seguito dell'abolizione nel 2015 del Piano Terapeutico, le prescrizioni di ranolazina nell'ASP sono aumentate; inoltre si rileva un uso non sempre in accordo con quanto indicato in scheda tecnica. Sono stati inviati report ai prescrittori per sensibilizzarli al rispetto dell'appropriatezza prescrittiva e ai Distretti per le valutazioni di appropriatezza. Il monitoraggio delle prescrizioni continuerà al fine di valutare l'efficacia delle azioni intraprese.

ADOZIONE DI UN PROTOCOLLO (FAST-TRACK) DI TRATTAMENTO DELLE ANEMIE SUB-ACUTE NEL DEA DI II LIVELLO: EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA ENDOVENA CON FERRO CARBOSSIMALTOSIO

Barbato Ilaria, Spatarella Micaela, Esposito Barbara, D'Apice Rossana, Talente Carmela, Burgio Calogero, Russo Antonio, Guarino Mario
Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli, Napoli

Introduzione. Molti pazienti si presentano al pronto soccorso sia per la valutazione che per il trattamento di un'anemia acuta o cronica. La limitata disponibilità di sangue e i possibili effetti collaterali rendono la trasfusione una terapia impegnativa per i pazienti e per gli operatori del Dipartimento d'Emergenza e Accettazione (DEA). Correttamente prescritto e somministrato, il ferro per via endovenosa è meno costoso, più conveniente e sicuro, con un'incidenza stimata di gravi eventi avversi di <1:200.000. Le prime formulazioni di ferro per via parenterale sono state associate con una varietà di reazioni tossiche. Nuove formulazioni quali il ferro carbossimaltosio sono molto più efficaci e sicure. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'introduzione di un protocollo di "fast-track anemia" con ferro carbossimaltosio, nella Unità Operativa di Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza del CTO di Napoli.

Metodi. Nel periodo aprile 2018 - aprile 2019 i pazienti afferenti in Pronto Soccorso con anemia di diversa origine sono stati 611 (M/F 279-332) di età media 61,9 anni. In tutti i pazienti sono stati effettuati i seguenti esami ematochimici. Il valore medio di Hb è 8,3g/dl, della tSat 27,8%. La tSat (percentuale di saturazione della transferrina) viene richiesta già dal Pronto Soccorso ed è parte integrante del profilo anemie. 69 pazienti sono stati trattati e dimessi dal Pronto Soccorso dopo almeno 60 minuti dal termine dell'infusione. 48 pazienti sono stati inviati al *day-hospital* di terapia marziale per il *follow-up*. 29 di essi hanno avuto necessità di ulteriori infusioni.

Risultati. Non sono stati segnalati eventi avversi nei pazienti trattati con infusione endovenosa di ferro carbossimaltosio. Tutti i pazienti trattati con ferro carbossimaltosio hanno mostrato un'immediata riduzione dell'astenia già al termine della prima infusione. L'utilizzo di ferro carbossimaltosio è stato associato ad un incremento della media concentrazione di emoglobina di 3,6 g/dL a 4 settimane nei pazienti sottoposti a *follow-up*.

Conclusioni. La somministrazione endovenosa di ferro carbossimaltosio attraverso l'applicazione di un protocollo lineare condiviso consente ai medici d'urgenza un approccio innovativo alla gestione di un grande sottoinsieme dei pazienti e riserva l'uso di trasfusioni (disponibilità limitata) per i pazienti che ne hanno urgente bisogno. Inoltre, dato il gran numero di esami emocromocitometrici nei DEA e l'alta prevalenza di anemia, un potenziale vantaggio di un programma di *fast-track* è l'identificazione precoce e trattamento di anemia lieve-moderata che può essere a causa di condizioni di base più gravi.

REVISIONE DEL PROTOCOLLO DELL'ALBUMINA: STRUMENTO DINAMICO PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL CTO DI NAPOLI

Barbato Ilaria, Esposito Barbara, Spatarella Micaela, Provenzano Romina, Baccari Isabella,
D'Apice Rossana

Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli, Napoli

Introduzione. L'attuazione di interventi per migliorare l'appropriatezza d'uso dell'albumina rappresenta una priorità del Servizio Sanitario Regionale (SSR) ed un obiettivo del Programma Nazionale plasma e medicinali plasmaderivati per gli anni 2016, pubblicato su G.U. n. 9 del 12 gennaio 2017. L'analisi dell'utilizzo di albumina in Regione Campania nel 2017 ha evidenziato consumi superiori a quelli registrati in tutte le altre Regioni Italiane. Pertanto alla luce degli indirizzi del SSR e dei dati di consumo relativi all'anno 2017, la Direzione Sanitaria Aziendale, con il supporto della Unità Operativa Complessa Medicina Trasfusionale e della Unità Operativa Complessa Farmacia, ha rimodulato il protocollo in uso per migliorare l'appropriatezza di utilizzo dell'albumina. Obiettivo del presente lavoro è stato rimodulare il protocollo e analizzare le prescrizioni di albumina in seguito al nuovo protocollo.

Metodi. Si è analizzata la modalità di richiesta e il tasso di utilizzo dell'albumina umana da parte delle Unità Operative Aziendali nel biennio 2017-2018, rilevando le seguenti criticità: un incremento 28% del consumo di albumina 2018 vs 2017; la compilazione non corretta del modulo di richiesta in uso in Azienda (eterogeneità nelle descrizioni delle indicazioni all'uso, nei dosaggi, nella durata del ciclo). È stata poi effettuata un'analisi della letteratura e delle raccomandazioni, nonché degli ambiti di rimborsabilità del farmaco previsti dalla Nota AIFA n. 15. Si è provveduto a redigere un nuovo protocollo, in cui sono state riportate: le indicazioni per cui risulta appropriato l'uso dell'albumina; i parametri di laboratorio necessari per la prescrizione; gli obblighi previsti dalla normativa, come il consenso informato del paziente e la trascrizione del lotto in cartella; i modelli di richiesta da utilizzare per la richiesta di albumina alla Farmacia da parte delle Unità Operative.

Risultati. Nei mesi da aprile a settembre 2019 sono stati somministrati 904 flaconi di albumina al 20% da 50 ml verso 1.708 dello stesso intervallo temporale del 2018. Sono stati trattati 208 pazienti. Le indicazioni per le quali è stata prescritta sono le seguenti: 6,73% paracentesi evaquativa; 43,75% sepsi grave; 15,87% sindrome da malassorbimento, 16,35% sindrome nefrosica grave con ritenzione idrosalina; 11,54% cirrosi epatica con ascite refrattaria; 2,88% sindrome epatorenale; 0,48% peritonite batterica; 2,40% shock ipovolemico.

Conclusioni. La rimodulazione del protocollo ha migliorato l'appropriatezza d'uso dell'albumina abbattendo abitudini prescrittive consolidate e poco corrette. Ci si propone pertanto di revisionare il protocollo con cadenza annuale al fine di sensibilizzare i prescrittori sul tema e far sì che il protocollo sia un elemento dinamico di acquisizione ed elaborazione.

USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA IN ITALIA: VARIABILITÀ REGIONALE

Fortinguerra Filomena (a), Belleudi Valeria (b), Poggi Francesca Romana (b), Bortolus Renata (c), Puccini Aurora (d), Solfrini Valentina (d), Stella Paolo (e), Trotta Francesco (a)

(a) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(b) Dipartimento Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, ASL RMI, Roma

(c) Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

(d) Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

(e) Servizio Politiche del Farmaco, Regione Puglia, Bari

Introduzione. L'uso dei farmaci in gravidanza è un tema di grande interesse; in Italia sono pochi gli studi condotti in questo ambito e le informazioni sulle differenze prescrittive tra Regioni sono scarse. L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'uso dei farmaci in gravidanza a livello nazionale e la variabilità regionale.

Metodi. Utilizzando i dati del flusso CeDAP (Certificato di assistenza al parto) sono state identificate donne tra 15-49 anni, residenti nelle regioni Emilia-Romagna (ER), Lazio (L) e Puglia (P), che hanno partorito tra il 1/10/2014 e 30/9/2017. In caso di multiparità è stato esaminato solo il primo parto. La data di inizio gravidanza (DUM) è stata stimata a partire dall'età gestazionale e su questa base sono stati definiti 5 trimestri: 1 prima (T-pre), 3 durante (I°T, II°T, III°T) e 1 dopo (T-post) la gravidanza. Per le donne, nei trimestri in studio, si è indagato il consumo di farmaci per diverse categorie terapeutiche (almeno una prescrizione) sia a livello nazionale che separatamente per Regione. Le analisi sono state replicate per le nuove utilizzatrici (*washout-period* 6 mesi prima di DUM).

Risultati. La popolazione in studio è di 274.938 donne (32% ER, 38% L, 30% P), principalmente di età compresa tra 30-34 anni (34% in tutte le Regioni). La percentuale di donne con età ≥ 40 anni (9%) presenta una variabilità dal 7% P all'11% L. L'80% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza (79% L, 83% P) con un trend crescente all'aumentare dell'età. Il principio attivo più prescritto in gravidanza è l'acido folico (42%), particolarmente utilizzato nel I° T (35%) e scarsamente utilizzato nel T-pre (6%). L'uso di tale principio attivo nel T-post presenta un'elevata variabilità regionale (2% P, 12% ER). L'utilizzo dei progestinici è concentrato principalmente nel I°T (19%) e aumenta in relazione al numero (n) di aborti pregressi, 18% per n=0 e 28% per n=2+; tale variazione differiva per Regione ($\Delta=4\%$ P vs $\Delta=16\%$ L). L'uso di farmaci antidiabetici (AD), antipertensivi (AI) e preparazioni tiroidee (PT) in gravidanza è rispettivamente pari a 2%, 2% e 10%, con una variabilità regionale del 2% P-3% L, 1% P-3% L, 7% P- 12% ER. Tale impiego riguarda sia donne con condizioni preesistenti che pazienti con patologie incidenti in gravidanza. La percentuale di nuove utilizzatrici in gravidanza è del 75% per AD, 75% per AI e 57% per PT con un'importante variabilità regionale: 68% P-84% ER, 64% ER-82% L, 45% P-63% ER.

Conclusioni. I risultati confermano i trend prescrittivi osservati in altri studi europei. Per alcuni gruppi di farmaci e in specifici trimestri di gravidanza è emersa un'inattesa variabilità regionale che andrebbe ulteriormente indagata in modo da individuarne i determinanti (caratteristiche individuali/politiche regionali) e l'appropriatezza.

CONTRIBUTO DELL'EPIDEMIOLOGIA NELL'INDIVIDUAZIONE DELLE POPOLAZIONI TARGET DELLE NUOVE TERAPIE AVANZATE: IL CASO CAR-T

Belleudi Valeria (a), Addis Antonio (a), Fontiguerra Filomena (b), Poggi Francesca Romana (a), Santelli Enrica (a), Cozzi Ilaria (a), Michelozzi Paola (a), Davoli Marina (a), Trotta Francesco (b)

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

(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Introduzione. Il linfoma diffuso a grandi cellule B (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL*) è una patologia tumorale aggressiva spesso refrattaria ai trattamenti attualmente disponibili [immuno-chemioterapia/trapianto cellule staminali (*Autologous stem-cell transplantation ASCT*)] e con un'alta incidenza di recidive. Recentemente è stata approvata dall'*European Medicine Agency* una nuova terapia a cellule ingegnerizzate (*Chimeric Antigen Receptor - CAR-T*) per i pazienti con recidiva o refrattari dopo due o più linee di terapia sistemica. Programmare ed implementarne l'utilizzo di tale terapia richiede alle strutture pubbliche un particolare sforzo di tipo organizzativo ed economico, tra i quesiti centrali vi è la definizione della popolazione target che potrà essere sottoposta a questo tipo di trattamento. L'obiettivo è definire sulla base di dati sanitari elettronici disponibili, una procedura riproducibile che permetta di stimare la popolazione target per la terapia CAR-T nel Lazio.

Metodi. Attraverso l'integrazione dei Sistemi informativi sanitari (SIS) sono stati identificati i pazienti residenti nel Lazio con età ≥ 20 anni e con diagnosi incidente di Linfoma non Hodgkin (LNH) tra il 2010-15. I casi con DLBCL, individuati nel sottogruppo di pazienti per il quale era disponibile il referto dell'anatomia patologica (AP), sono stati seguiti a partire dalla data di incidenza fino a 3 anni ricercando i ricoveri ospedalieri e i trattamenti chemioterapici avvenuti durante tale periodo. Sono stati definiti recidivanti dopo due linee di trattamento tutti i pazienti che presentavano una nuova chemioterapia e/o un ricovero per LNH (diagnosi principale) successivi al trapianto o alla data di fine del secondo trattamento chemioterapico. Un trattamento chemioterapico si riteneva concluso in caso di assenza di ulteriore somministrazione entro 60 giorni dall'ultima. I tassi di recidiva sono stati estesi anche alla popolazione senza AP.

Risultati. I pazienti con una diagnosi incidente di LNH tra il 2010-2015 erano 7.384, per il 68% dei quali era possibile risalire al codice topografico/morfologico e tra questi la percentuale dei casi con DLBCL (ICDO=9.680/3) era del 29%. Il *follow-up* considerato era disponibile per 1.344 pazienti e quelli che sono andati incontro a una recidiva dopo due linee di trattamento sono stati 47 (età mediana 50 anni) nel sottogruppo dei pazienti con ASCT (121) e 138 (età mediana 68 anni) nel sottogruppo con secondo trattamento chemioterapico senza ASCT (335). Considerando la popolazione con LNH si stimano circa 330 casi incidenti con DLBCL ogni anno, applicando i tassi di recidiva osservati in questo studio risultano 45 pazienti candidabili al CAR-T dopo 3 anni dalla data di incidenza del tumore.

Conclusioni. Il presente studio mostra come l'integrazione dei SIS permette di identificare una stima della popolazione target potenzialmente trattabile con il CAR-T. In questo ambito l'esercizio epidemiologico attraverso un approccio rigoroso, trasparente e verificabile fornisce un contributo molto utile al governo delle nuove tecnologie.

ANALISI DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DI “CASI PARTICOLARI” IN LOMBARDIA

Bilancio Maria Concetta (a), Avantageggiato Matteo (a,b), Ferdinando Panzeri (a), Congi Francesco (a), Mazzone Arianna (c), Leoni Olivia (a,d,e), Fortino Ida (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

(b) Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza e della Brianza

(c) ARIA SpA, Azienda Regionale per l'Innovazione e gli Acquisti Spa, Milano

(d) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

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

Introduzione. Tra i compiti assegnati da AIFA ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) è compreso il controllo qualitativo delle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (*Adverse Drug Reaction* - ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), con particolare riferimento alla completezza e all'accuratezza dei dati, come previsto dalla Procedura operativa AIFA per i CRFV aggiornata a giugno 2018. Scopo dell'analisi è quello di verificare la variazione nella qualità di compilazione da parte dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV) delle schede di segnalazione relative a casi di abuso, misuso, overdose, uso *off-label*, errore terapeutico ed esposizione professionale (Campo 7), confrontando l'anno 2018 con il 2019 (dati aggiornati al 30/09) nel quale sono state effettuate attività formative ed informative ai RLFV da parte del CRFV ai fini di una corretta e completa compilazione.

Metodi. Il CRFV ha verificato per i due periodi considerati le schede inserite dalla Lombardia nella RNF in termini di completezza. Per i casi di interesse dello studio sono stati monitorati i seguenti indicatori: numero di schede in cui è stato compilato il Campo 7 e presenza del corrispettivo termine MedDRA nella sezione relativa alla reazione avversa. Le analisi sono state effettuate utilizzando l'applicativo VigiSegn; le variazioni tra i due anni sono state espresse in termini percentuali.

Risultati. Tra i casi analizzati quelli maggiormente segnalati sono conseguenza di abuso ed errore terapeutico (80%). Tra il 2018 e il 2019 si evidenziano i seguenti miglioramenti: le schede di abuso/uso improprio complete del termine MedDRA sono aumentate dal 57% al 60%, quelle di errore terapeutico dal 70% al 79%, quelle da esposizione professionale dal 17% al 25%, quelle di interazione farmacologica dal 28% al 43%, quelle di uso *off-label* dal 9% al 35% e quelle di overdose dal 27% al 37%.

Conclusioni. La verifica di qualità effettuata dal CRFV si dimostra un'attività utile ed efficiente, che si traduce in una riduzione della quota di segnalazioni non corrette o incomplete, contribuendo ad aumentare il profilo di sicurezza dei farmaci. Dato il limitato miglioramento per alcune tipologie di segnalazione (esposizione professionale, uso *off-label* ed overdose), sebbene numericamente poco rappresentate, il CRFV implementerà ulteriori attività di formazione specifiche su tali criticità.

ASSOCIAZIONI BRONCODILATATORE - INHALED CORTICOSTEROID: ADERENZA E OCCASIONALITÀ. STUDIO IN UNA ASL ROMANA

Blasi Alessandra (a), Pagnozzi Eugenia (a), Cargnino Paola (a), Berti Alessandra (b), Cataudella Salvatore (b), Di Turi Roberta (a)

(a) *Dipartimento dei Servizi, Azienda Sanitaria Locale Roma 3, Roma*

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

Introduzione. Il ruolo delle associazioni broncodilatatore-cortisonico per uso inalatorio (ATC R03AK) costituiscono un'opzione terapeutica efficace ed appropriata nel trattamento della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e dell'asma di grado moderato-severo, ma nella pratica si assiste ad un impiego spesso poco aderente alle attuali Linee Guida. Obiettivo dello studio è rilevarne nell'ambito della ASL Roma 3, il profilo d'uso territoriale, con riguardo alla stima dei dosaggi prescritti ed all'aderenza al trattamento con riguardo al trattamento della BPCO.

Metodi. Sono state analizzate le prescrizioni spedite nel territorio ASL Roma 3 (popolazione assistibile 613.526) nel periodo settembre 2018 - agosto 2019 relative alla classe ATC R03AK (fonte dati-TS). L'elaborazione (Cineca) è stata condotta sulla coorte trattati di età >45 anni (ambito in cui si ritiene prevalere l'indicazione per BPCO) per verificare prevalenza e incidenza al trattamento e per quantificare il numero delle confezioni/dosi prescritte.

Risultati. Nel periodo osservato (12 mesi) sono stati rilevati 13.919 trattati (2,26% della popolazione) con ATC R03AK di cui 6.005 incidenti. I restanti 7.914 trattati sono stati stratificati per numero di confezionamenti ricevuti nei dodici mesi (da RCP 1 confezione è equivalente ad un mese di trattamento): 15-20 confezioni (235), 20-25 confezioni (75), oltre 25 (43). Sono stati anche valutati i trattamenti discontinui/ipo-prescritti selezionando nella stessa coorte i pazienti con meno di 5 confezionamenti nei 12 mesi: sono risultati 3.122 trattati su 7.914 (39,4%), che stratificati per Distretto risultano: D1- 327 su 908 (36,0%), D2- 1.257 su 3.220 (39,0%), D3- 810 su 2.036 (39,7%), D4- 697 su 1.687 (41,3%).

Conclusioni. L'analisi conferma l'uso consolidato dei farmaci R03AK nel nostro territorio, ma allo stesso tempo evidenzia chiari ambiti di inappropriatazza. Si assiste da un lato ad un utilizzo superiore ai quantitativi medi per il 4,5% dei casi e ad un utilizzo sporadico e/o non aderente nel circa il 40% dei casi (con una discreta variabilità tra i Distretti dello stesso territorio Aziendale). I risultati suggeriscono come la valutazione dell'appropriatazza più spesso orientata alla rilevazione dei fenomeni dell'iperprescrizione sia in diversi ambiti, come quello della BPCO, da ricercare analogamente nella ipoprescrizione, che oltre ad non assicurare il controllo della patologia, rappresenta motivo di importante dispersione delle risorse economiche destinate al SSN.

CAMPANIA: USO, MISUSO E SICUREZZA DEGLI ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA

Bonagura Angela Colomba (a), Malinconico Giuseppina (b), Margiotta Giovanna (a)
(a) Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Napoli
(b) Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. Circa 4 bambini su 10, in Italia, hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici nel corso del 2018 e, in media, ad ogni bambino è stata prescritta una sola confezione durante l'anno, per un totale di 8,9 milioni di prescrizioni, pari al 45,1% del consumo totale. Nell'attuazione del DD n. 44 del 19/02/2018 scaturito dall'utilizzo eccessivo ed inappropriato degli antibiotici in Regione Campania, evidenziato anche dal rapporto Osmed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali) pubblicato annualmente dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), la nostra azienda ospedaliera pediatrica ha deciso di monitorare oltre ai consumi e all'appropriatezza prescrittiva di questa classe di farmaci, anche la loro sicurezza. Infatti, l'abuso ed il misuso degli antibiotici, oltre all'aggravio dei costi assistenziali diretti, determinano il peggioramento degli esiti legato all'allarmante crescita del fenomeno "antimicrobico resistenza" e l'aumento delle sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR).

Metodi. Sono stati estratti i dati relativi alle segnalazioni di sospette ADR pervenute dai nostri operatori sanitari e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo 01/01/2019-30/06/2019. Tra queste sono state individuate quelle aventi come sospetto almeno un farmaco appartenente alla classe ATC J01. Tali segnalazioni sono state poi stratificate per principio attivo/SOC (*System Organ Classification*) /gravità/esito.

Risultati. Nel periodo in esame sono state inserite in RNF 344 segnalazioni di sospetta ADR, di cui 130 dovute ad antibiotici (amoxicillina e inibitori enzimatici (51), ceftriaxone (23), ceftazidima (17), claritromicina (15), cefixima (14), amoxicillina (10), ampicillina e inibitori enzimatici (3), cefpodoxima (3), metronidazolo (3), azitromicina (2), cefaclor (2), ceftibuten (2), amikacina solfato (1), meropenem (1), tigeciclina (1) e vancomicina (1)). Delle 130 segnalazioni (111 non gravi e 19 gravi), la maggior parte è riferita a patologie della cute (43,66%), seguite da quelle gastrointestinali (42,25%), dalle infezioni ed infestazioni (3,52%), dalle patologie respiratorie (2,11%), esami diagnostici (0,70%), disturbi del metabolismo (0,70%) e da quelle del sistema nervoso (0,70%). Per quanto riguarda l'esito, per 69 segnalazioni c'è stato un miglioramento, in 37 l'esito non era disponibile, in 15 il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazione e in 9 casi c'è stata la risoluzione completa dell'ADR.

Conclusioni. Le segnalazioni che hanno come farmaco sospetto una molecola appartenente alla classe ATC J01 rappresentano il 37,79% del totale. Ciò nonostante, la carenza di dati quali: farmaci concomitanti, dosaggio e durata della terapia, rimane un problema importante ai fini della valutazione del nesso di causalità. Ci proponiamo dunque, di incrementare l'accuratezza delle informazioni, attraverso la sensibilizzazione degli operatori sanitari alla segnalazione delle ADR.

ANALISI POST-MARKETING DEL PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO ANTI HERPES ZOOSTER

Bonaldo Giulia (a,b), Vaccheri Alberto (a), Motola Domenico (a)
(a) *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*
(b) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Firenze*

Introduzione. Il vaccino anti Herpes Zoster (Zoostavax ®) è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (o fuoco di S. Antonio) e della nevralgia post-erpetica associata all'herpes zoster, patologie gravi e debilitanti. Zoostavax, indicato negli adulti dai 50 anni di età, essendo un vaccino vivo ed attenuato, può causare diverse reazioni avverse dopo la vaccinazione (*Adverse Events Following Immunization - AEFI*). Con la presente ricerca, abbiamo analizzato il profilo di sicurezza *post marketing* di questo vaccino nella reale pratica clinica.

Metodi. Tutti i reports di reazione avversa aventi come farmaco sospetto Zoostavax ® sono stati analizzati nel database americano *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS). Il VAERS è il sistema americano adibito alla sorveglianza delle reazioni avverse conseguenti alle vaccinazioni. Per l'analisi è stato considerato il periodo compreso tra gennaio 2006 e maggio 2019. Oltre ad una valutazione descrittiva dei reports individuati, è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità usando il *Reporting Odds Ratio* (ROR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) e *p value* ≤0,0.

Risultati. Nel periodo in esame sono stati individuati 39.371 reports di AEFI conseguenti alla somministrazione di vaccini anti-HZV. La maggior parte delle segnalazioni era relativa alla popolazione femminile (62,4%). Più della metà di tutte le segnalazioni (55,4%) riguardava la popolazione con un'età ≥60 anni. Gli eventi riportati più frequentemente e risultati essere statisticamente significativi (ROR >1) sono stati relativi al sito di iniezione: eritema al sito di iniezione (7.452 eventi, ROR 2,36, IC95% 1,02-5,45), *rash* (3.981, ROR 2,70, 1,29-5,61), *rash* vescicolare (3.313, ROR 25,48, 23,44-27,71) e prurito al sito di iniezione (2.659, ROR 4,89, 3,26-7,35). Sono stati segnalati 9.560 casi di presenza del virus, nonostante la vaccinazione.

Conclusione. La maggior parte degli eventi segnalati sono noti e riportati nel riassunto delle caratteristiche di Zoostavax. Tali eventi sono non gravi e generalmente di lieve entità. Alcuni eventi più gravi e non noti come la paralisi facciale e la perdita unilaterale dell'udito, andrebbero ulteriormente approfonditi e, in seguito, potrebbe essere necessario un aggiornamento della scheda tecnica da parte delle autorità regolatorie.

PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI DA PARTE DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE: DIFFERENZE TRA NORD E SUD ITALIA

Bonaldo Giulia (a,b), Bianchi Stefano (c), Ancona Domenica (d), Procacci Cataldo (d), Natalini Nicoletta (e), Rizzi Francesca Vittoria (d), Terlizzi Annamaria Pia (d), Motola Domenico (a), Vaccheri Alberto (a)

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

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

(c) *Unità Operativa Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale, AUSL, Ferrara*

(d) *Dipartimento Farmaceutico, AUSL BAT, Barletta-Andria-Trani*

(e) *Direzione Sanitaria, AUSL, Ferrara*

Introduzione. L'aumento esponenziale del consumo di antibiotici ha contribuito ad incrementare il già preoccupante problema della antibiotico-resistenza. Un uso più appropriato consentirebbe di ottenere migliori risultati sia dal punto di vista clinico, che di risparmio per il SSN. Rappresentano una risorsa scarsamente rinnovabile e la loro efficacia dovrebbe essere preservata il più a lungo possibile, limitando la prescrizione a condizioni specifiche ed attenendosi a quanto riportato nella scheda tecnica del farmaco. Il consumo medio in Italia è superiore alla media Europea ed esistono inoltre differenze nei tassi di prescrizione tra le diverse regioni. L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare la variabilità prescrittiva in due province del nord e sud Italia (Emilia-Romagna e Puglia).

Metodi. I parametri valutati sono stati il numero di confezioni di antibiotico prescritte e la relativa spesa per l'anno 2015. Il consumo è stato espresso come numero di DDD (*Defined Daily Dose*) per 1000 abitanti al giorno (TID = *thousand inhabitants/day*). I dati relativi alla spesa sono stati espressi in Euro (€) per 1000 abitanti al giorno (€/TID). Per un'analisi più approfondita, sono stati valutati gli indicatori di qualità delle prescrizioni in merito agli antibiotici proposti a livello europeo dall'*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC indicators).

Risultati. Sia il consumo (30,1 DDD/TID vs 18,5 DDD/TID) che la spesa (50,33 €/TID vs 25,40 €/TID) sono risultati maggiori in Puglia. In quest'ultima, il costo medio di una giornata di terapia €/DDD è superiore del 18%. Dati di consumo maggiori nella provincia pugliese sono stati riscontrati anche in merito agli indicatori ESAC, nello specifico relativamente al più alto consumo di antibiotici parenterali, di cefalosporine e di macrolidi. Nella provincia emiliana, è risultato maggiore il consumo di chinoloni e fluorochinoloni. I cinque antibiotici più prescritti in entrambe le province sono stati: amoxicillina+inibitori della beta-lattamasi, claritromicina, amoxicillina, levofloxacina, ciprofloxacina.

Conclusioni. In Italia, in generale, esiste una variabilità tra le regioni del nord e del sud in termini di prescrizione di antibiotici e i dati suggeriscono un possibile uso improprio ed abuso degli stessi. La scelta dell'antibiotico giusto continua ad essere un compito impegnativo per i professionisti e molto deve ancora essere fatto nella lotta contro l'antibiotico-resistenza, a partire da un uso più appropriato e da interventi volti a sensibilizzare l'opinione pubblica sull'argomento.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO POST EVENTO CORONARICO IN PROVINCIA DI BOLZANO

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

Introduzione. Gli indicatori di esito legati alle malattie cardiovascolari hanno evidenziato un trend positivo grazie sia al miglioramento degli stili di vita che allo sviluppo di strategie terapeutiche. Obiettivo del presente lavoro è valutare l'impatto del trattamento farmacologico successivo ad un evento coronarico a livello di mortalità e riammissioni ospedaliere entro 1 anno dalla dimissione del primo ricovero per evento coronarico.

Metodi. La coorte è stata definita selezionando i ricoveri con un evento coronarico (codici diagnosi ICD-9-CM da 410.xx a 414.xx) con data di dimissione compresa nel biennio 2015-2016, considerando solo i primi episodi di ricovero. La coorte è stata poi osservata per i successivi 365 giorni, suddividendo i ricoveri sulla base delle diverse terapie farmacologiche considerate (antiaggreganti, statine, betabloccanti, sartani). L'aderenza alla terapia è stata definita con un valore del *Medical Possession Ratio* (MPR) superiore all'80%. I pazienti sono stati suddivisi a seconda che la terapia comprendesse 1, 2, 3 o 4 dei farmaci considerati. Per il calcolo dell'indicatore di mortalità, sono state considerate solo le cause di morte riconducibili ad eventi coronarici, mentre per gli indicatori di rientro si sono considerati ricoveri con diagnosi legate ad eventi cardiovascolari. L'analisi temporale è stata condotta attraverso le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier (KM), stratificate in base alla terapia seguita; le curve così definite sono state confrontate attraverso il *log rank test* ($p < 0,05$).

Risultati. Meno del 5% dei 3.229 ricoveri osservati può essere classificato come evento coronarico fatale (decesso entro 28 giorni). A 365 giorni, la probabilità di sopravvivenza si attesta al 90,5%. Le percentuali minori caratterizzano i pazienti che risultano aderenti ad una terapia con una sola tipologia di farmaco, che risultano tuttavia essere quelli più anziani e con un numero maggiore di patologie croniche associate. Vi è una differenza significativa tra le diverse curve KM ($p = 0,0003$). La probabilità di riammissione entro 365 giorni si colloca a circa il 30%. Anche in questo caso, i valori maggiori riguardano le persone che risultano seguire un trattamento farmacologico caratterizzato da una sola tipologia di farmaco; le differenti curve KM risultano significativamente diverse ($p = 0,0355$). I dati inoltre evidenziano che le terapie basate solo da un gruppo di farmaci sono quelle che presentano un'aderenza inferiore.

Conclusioni. I dati sottolineano come sia importante riuscire a mantenere un buon livello di aderenza alla terapia e riuscire a seguire il paziente durante il percorso farmacologico successivo ad un evento coronarico.

RISCHIO DI EVENTI NEONATALI ALLA NASCITA NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE O PRE-GESTAZIONALE. PROTOCOLLO PER UNO STUDIO DI COORTE POPULATION BASED

Cammarata Silvia Miriam (a), Cantarutti Anna (b), Franchi Matteo (b), Canova Cristina (c), Corrao Giovanni (b)

(a) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(b) *Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Sezione di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano*

(c) *Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova*

Introduzione. Il diabete in gravidanza può comportare un aumento del rischio di malformazioni e mortalità neonatali. In gravidanza vanno distinti il diabete pregresso (pre-gestazionale) e una forma transitoria definita diabete gestazionale (GDM), quest'ultima associata anche ad un incremento nell'incidenza di diabete tipo 2 nelle donne dopo anni dal parto. Scopo del lavoro è condividere un protocollo per studiare, su base nazionale, il rischio di eventi neonatali da diabete, oltre che la prevalenza del diabete nelle donne in gravidanza e l'incidenza di diabete di tipo 2 nelle donne con pregresso GDM.

Metodi. Studio di coorte "retrospettivo" delle nascite ricavate dal certificato di assistenza al parto (CedAP). Criteri di inclusione: età gestazionale >27 settimane, da donne di età 18-55 anni, residenti in Italia. Criteri di esclusione: parti plurimi, assenza *linkage* madre-bambino e peso non riportato alla nascita. *Follow-up*: 1 mese per i neonati e 3 anni per le donne con pregresso GDM dal parto. Il protocollo prevede che la popolazione sia suddivisa in 3 gruppi in base alla esposizione come definita dai seguenti algoritmi:

- 1) Diabete pre-gestazionale (3 anni precedenti il concepimento): scheda di dimissione ospedaliera per diabete; 2 prescrizioni di antidiabetici (ATC: A10A e A10B) o un'esenzione per diabete.
- 2) GDM (>24esima settimana): 2 prestazioni ambulatoriali (*Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) - curva glucosio in gravidanza) seguite da una prescrizione di insulina o esenzione per diabete o una scheda di dimissione ospedaliera per diabete.
- 3) Insorgenza di diabete di tipo 2 (3 anni successivi al parto): due prescrizioni di metformina o una SDO per diabete o un test OGTT seguito da prescrizione di metformina o esenzione per diabete.

Il GDM viene diagnosticato tra la 24-28esima settimana; per evitare immortal *time bias* si considereranno le nascite dopo la 28esima. Sono previsti due modelli di regressione log-binomiale per stimare il rischio relativo e l'intervallo di confidenza al 95% di ciascun *outcome* neonatale associato con 1) diabete pre-gestazionale rispetto al gruppo senza diabete pre-gestazionale e con 2) GDM rispetto al gruppo senza GDM; inoltre, si avvierà una *sensitivity analysis* in cui verranno escluse le donne che hanno sviluppato GDM nel primo caso e pre-gestazionale nel secondo caso. Le stime saranno aggiustate per

confondenti socio-demografici e clinici mediante l'utilizzo del *propensity score*. Verrà effettuata una Monte Carlo *Sensitivity Analysis* considerando confondenti non misurati, quali: *Body Mass Index*, stili di vita, origine, familiarità.

Conclusioni. Lo studio potrà consentire di ricavare informazioni importanti sulla patologia diabetica in gravidanza.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DI RANOLAZINA ALLA LUCE DELLE DIRETTIVE REGIONALI

Cannataro Martina (a), Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Sconza Ilaria (a), Piro Brunella (b)

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

(b) *Ufficio Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza*

Introduzione. In accordo con le Linee Guida Europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica, la ranolazina (C01EB18) è indicata come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti adulti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o calcio-antagonisti, o che non le tollerano. L'obiettivo del nostro lavoro è valutare nell'ambito territoriale dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza di nostra competenza (476.256 abitanti) l'appropriatezza secondo le indicazioni registrate e per come raccomandato con nota regionale (prot. 49869 del 6/2/2019), individuando come inappropriati i trattamenti di ranolazina in prima linea.

Metodi. L'analisi è stata condotta utilizzando i dati di prescrizione estratti dal database aziendale, incrociando le prescrizioni di ranolazina, con β -bloccanti e Ca-antagonisti, selezionati come target per l'analisi di appropriatezza, e relative al periodo gennaio 2018-giugno 2019. I pazienti naive sono stati identificati come coloro i quali hanno una prima prescrizione di ranolazina non preceduta nei 3 mesi antecedenti dall'utilizzo di Ca-antagonisti e/o β -bloccanti. Pertanto sono esclusi dall'analisi i pazienti con prescrizioni nel primo trimestre 2018.

Risultati. Nel periodo analizzato sono risultate un totale di 5621 prescrizioni di ranolazina da sola o in associazione a β -bloccante e/o Ca-antagonista, relative a 741 pazienti (DDD 0,73/1.000ab/die). 63 pazienti risultano in trattamento nel primo trimestre 2018, pertanto rimangono oggetto dello studio 678 pazienti. Di questi, 626 pazienti (92%) presentano una prescrizione appropriata rispetto a quanto raccomandato dalla nota regionale, 52 risultano naive pertanto la prescrizione è inappropriata. L'analisi delle prescrizioni evidenzia, inoltre, che dei 626 pazienti appropriati 47,40 % sono in monoterapia, 9,93% sono trattati in associazione con un Ca-antagonista, 34,35% con un β -bloccante, 8,33% pazienti sono trattati con una triplice associazione di ranolazina / Ca-antagonista e β -bloccante.

Conclusioni. La maggior parte dei pazienti analizzati (92%) ha ricevuto prescrizioni appropriate di ranolazina nel rispetto delle indicazioni riportate dalla nota regionale; essa è stata utilizzata soprattutto come farmaco di seconda linea nei pazienti refrattari alla cura con Ca-antagonista e β -bloccante. La restante percentuale (8%) non rispetta, invece, i criteri di appropriatezza e pertanto si provvederà ad informare i prescrittori al fine di migliorare l'efficacia e la sicurezza della terapia.

PROFILO DI UTILIZZO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE NELLA ASSL SASSARI

Cappai Elisa (a), Poddighe Cristina (a), Solinas Antonio (b), Nurra Salvatore (b), Dachena Ornella (b), Fois Maria Paola (b)

(a) Scuola di Specializzazione di Farmacia Ospedaliera, Sassari

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

Introduzione. Analizzando i dati relativi al consumo delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nel territorio della ASSL Sassari a partire dal 2017 è emerso un notevole scostamento rispetto ai consumi medi delle altre ASSL della Regione Sardegna, in particolare con i consumi della ASSL Cagliari. Approfondendo l'analisi delle prescrizioni sono stati individuati i punti critici relativi all'uso appropriato delle EBPM. Si è valutato inoltre l'impatto dell'impiego del Fondaparinux sulla spesa totale, visto il suo costo più elevato.

Metodi. Dal database aziendale sono stati rilevati la spesa *pro capite* e i consumi espressi in DDD/1.000 abitanti, la spesa lorda e le DDD suddivise per fasce di età dal I semestre 2017 al I semestre 2019.

Risultati. Dal confronto dei dati del I semestre 2019 una prima differenza si è evidenziata nei consumi: Sassari 7,38 DDD/1.000 abitanti, Cagliari 4,62 DDD/1.000 abitanti. I pazienti trattati sono 1,88% per Sassari e 1,43% per Cagliari e per quanto riguarda la spesa lo scostamento è del 53,33%. Analizzando per fascia di età le maggiori differenze sono state osservate nella fascia degli over 75, con una spesa *pro capite* di €12,92 per Sassari rispetto a €7,43 di Cagliari. Approfondendo l'analisi degli over 75, risultano trattati con EBPM e/o Fondaparinux 3.010 pazienti di cui 633 continuativamente dal 2017 con una spesa, nel I semestre 2019, pari al 18% della spesa totale degli eparinici. Dall'analisi dei dati relativi al Fondaparinux si è riscontrato che i pazienti trattati rappresentano il 9,46% dei trattati con eparinici, con una spesa *pro capite* di €0,95 e un'incidenza sulla spesa totale del 23,66%.

Conclusioni. Per favorire una più corretta prescrizione e ottimizzare i consumi sono stati organizzati degli incontri formativi con i Medici di Medicina Generale e specialisti sui temi dell'appropriatezza prescrittiva, per affrontare le problematiche della terapia anticoagulante iniettiva nel paziente in dimissione anche alla luce delle principali linee guida internazionali. Sono stati inoltre confrontati i costi per terapia giornaliera delle singole specialità affinché nella prescrizione si tenga conto anche del rapporto costo/efficacia. Per valutare i risultati degli interventi messi in atto, nei prossimi sei mesi verranno esaminati i dati di prescrizione e il relativo impatto sulla spesa sanitaria.

ACCETTABILITÀ DELLE VACCINAZIONI NEGLI ADULTI

Carlino Cristiana (a), Aniuskevich Anna (b), Morciano Laura (a), Franco Elisabetta (b), Zaratti Laura (b)

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

(b) *Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

Introduzione. In Italia, per la vaccinazione antinfluenzale l'obiettivo minimo di copertura stabilito negli ultrasessantacinquenni è del 75%, ma in questa popolazione non supera il 63%; per la vaccinazione anti-HPV nessuna Regione ha raggiunto la copertura del 95% stabilita dall'intesa del 20/12/2007. Per migliorare la copertura vaccinale, occorre valutare le cause dell'insufficiente immunizzazione. Scopo dello studio è analizzare in maniera approfondita quali siano i fattori che maggiormente influenzano l'accettabilità o la non accettabilità di una vaccinazione all'interno di una popolazione adulta riguardo fondamentalmente la profilassi immunitaria contro lo *Human Papilloma Virus* (HPV) e contro i virus influenzali.

Metodi. Sono stati valutati gli articoli relativi all'accettabilità o la non accettabilità ai vaccini reperiti tramite ricerca su Pubmed.

Risultati. I fattori che influenzano l'accettazione della profilassi immunitaria da parte della popolazione risultano essere numerosi ed incidenti in maniera diversa in base alla vaccinazione proposta. Tale concetto si può ricavare anche dall'analisi dei fattori predittivi presi in esame: ad esempio, l'età riveste un ruolo di estrema importanza sia per l'accettabilità della vaccinazione anti-HPV, sia di quella antinfluenzale, incidendo, però, sul processo decisionale in maniera completamente diversa. Infatti, la profilassi anti-HPV viene offerta a soggetti molto giovani e questo rappresenta un ostacolo alla sua accettazione e ciò può essere spiegato dal fatto che il vaccino viene vissuto dai genitori di figlie adolescenti come una sorta di "permesso" ad un'attività sessuale precoce. Al contrario, per quanto riguarda l'influenza, l'accettabilità della vaccinazione aumenta notevolmente nei soggetti più anziani, in quanto con l'età aumenta la percezione del rischio legato alle complicanze della patologia. Si passa ad analizzare i successivi due punti: la conoscenza della patologia e la percezione del rischio legato alla malattia. Nel caso della vaccinazione anti-HPV si rileva che questi due elementi ricoprono un ruolo chiave nell'accettazione della profilassi, mentre ciò non si verifica nei confronti della vaccinazione antinfluenzale. Questo può essere spiegato dal fatto che la vaccinazione anti-HPV viene vissuta come un presidio contro l'insorgenza del tumore della cervice uterina, tanto è vero che l'accettazione di questo vaccino aumenta notevolmente in coloro che hanno avuto un'esperienza diretta della patologia correlata all'infezione da HPV. L'influenza, invece, è percepita come una malattia non grave, e questo incide negativamente sull'accettabilità della profilassi nei confronti di questa patologia.

Conclusioni. Per migliorare la copertura vaccinare bisogna programmare campagne vaccinali mirate, raccomandare le vaccinazioni da parte degli operatori sanitari e eseguire formazione corretta dei professionisti sanitari.

CONSUMO E PREVALENZA D'USO DI ANTIBIOTICI NEGLI ADULTI DI DUE REGIONI ITALIANE

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

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

(b) Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano

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

L'utilizzo eccessivo e non appropriato degli antibiotici può determinare la comparsa di effetti avversi evitabili ed impattare sull'aumento dell'antibiotico-resistenza. Gli obiettivi primari della presente analisi sono stati indagare la pratica prescrittiva tra i Medici Di Medicina Generale (MMG) di 4 Agenzie Tutela Salute (ATS) lombarde e 4 ASL campane e valutare l'uso di antibiotici da parte dei loro assistiti. I dati presentati si riferiscono all'analisi basale del progetto EDU.RE.DRUG (*Effectiveness of informative and/or educational interventions aimed at improving the appropriate use of drugs designed for general practitioners and their patients*), finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che ha incluso tutti i MMG e i loro assistiti (≥ 40 anni) delle 8 ATS/ASL. Sono stati utilizzati i database amministrativi sanitari degli anni 2014-2016. Il consumo di antibiotici è stato determinato annualmente ed espresso come dose definita giornaliera DDD/1000 abitanti *die*. È stata inoltre calcolata la prevalenza annua di utilizzo degli antibiotici per le ATS/ASL coinvolte. L'analisi ha riguardato quasi 1.600.000 assistiti e 1.600 MMG in Lombardia e 1.750.000 assistiti e 2.600 MMG in Campania. I consumi nel 2016 erano pari a 13,1 DDD in media nelle ATS lombarde (*range* 12,3-14,5) e 26,5 DDD nelle ASL campane (*range* 23,4-27,8), con un trend in calo rispetto ai valori medi del 2014 (-4,38% in Lombardia e -8,62% in Campania). Le prevalenze medie di utilizzo degli antibiotici nel 2016 erano del 33,1% in Lombardia (29,9% nei soggetti di 40-64 anni e 38,6% in quelli ≥ 65 anni) e del 58,0% in Campania (51,6% nei soggetti di 40-64 anni e 70,1% in quelli ≥ 65 anni). Rispetto al 2014, si è osservato un calo del 2-4% rispettivamente in Lombardia e Campania, più marcato per i soggetti di 40-64 anni (-6% e -7%) che non per i soggetti ≥ 65 anni (-2% e -3%). Le penicilline erano la classe a maggior prevalenza d'uso in tutte le ATS/ASL coinvolte (nel 2016, media del 15,5% in Lombardia e del 29,9% in Campania), seguite dai chinoloni (10,4% in Lombardia e 21,2% in Campania) e dai macrolidi (8,2% in Lombardia e 15,0% in Campania). L'antibiotico più utilizzato in tutte le ASL/ATS era l'associazione amoxicillina/acido clavulanico. Le differenze geografiche nella prescrizione di antibiotici osservate tra Lombardia (in linea con i consumi europei e inferiori al dato medio italiano) e Campania (dove emerge un sovra-utilizzo di questi farmaci) rendono necessarie strategie mirate a promuovere un corretto utilizzo degli antibiotici, come programmi di informazione/educazione rivolti ai MMG e ai loro assistiti.

* A nome dell'EDU.RE.DRUG Group

MIGLIORARE LA GESTIONE DEI MEDICINALI NELLA SANITÀ PENITENZIARIA: QUALI INTERVENTI?

Cavallo Lucia (a), Di Benedetto Domenica (a), Gaglioti Stefano (b), Nisic Andrea Angelo (b,c), Bilancio Maria Concetta (b), Congi Francesco (b), Fortino Ida (b), Leoni Olivia (b,d,e)

(a) Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, UO Farmacia, Milano

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

(c) Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza e della Brianza

(d) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

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

Introduzione. Negli Istituti Penitenziari (IP) è elevata la prevalenza di pazienti con multi-morbilità che richiedono poli-terapie e attento monitoraggio per evitare l'insorgenza di reazioni avverse a farmaci (ADR). Il Centro Regionale di Farmacovigilanza lombardo coordina un progetto di farmacovigilanza attiva finanziato dall'AIFA, in collaborazione con la Farmacia dell'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano (ASST), per promuovere l'utilizzo sicuro dei medicinali in 3 IP dell'area milanese. Lo scopo è valutare il livello di sensibilizzazione del personale sanitario sul tema della sicurezza dei medicinali e relative criticità affrontate durante l'attività clinica, con l'obiettivo finale di rilevare eventuali rischi "prevenibili" in tale ambito assistenziale peculiare e poco studiato.

Metodi. Analisi di contesto sulla prescrizione farmaceutica, elaborazione di un questionario "pilota" su farmacovigilanza e gestione dei medicinali (8 e 21 domande) rivolto al personale sanitario, osservazione e incontri di natura conoscitiva *in loco*.

Risultati. L'ASST eroga assistenza sanitaria a 3.464 detenuti (42,3% dei detenuti in Lombardia), di cui 190 donne (5,5%) e 1.122 stranieri (32,4%). Nei 3 IP sono presenti 56 medici, di cui 39 specialisti (69,6%), e 173 fra infermieri, tecnici, educatori. La prescrizione annuale è di 8.015 DDD/1.000 ab *die*, superiore alle 912 della Lombardia (OsMed 2017); i farmaci più prescritti sono quelli del sistema nervoso, i cardiovascolari, i gastrointestinali. L'elaborazione dei questionari, somministrati in fase pilota a 53 sanitari (16 medici, 37 infermieri) evidenzia l'interesse sulle tematiche proposte (per il 93,8% dei medici e il 100% degli infermieri) e individua le aree prioritarie di intervento per migliorare la sicurezza: rispetto dei tempi di somministrazione, utilizzo degli acronimi nella prescrizione, grafia illeggibile, errata posologia. Le principali criticità organizzative emerse dall'osservazione dai 6 incontri svolti riguardano l'impossibilità di verificare l'effettiva *compliance* alle terapie da parte dei detenuti e l'assenza di collegamenti on-line per consultare le Schede tecniche aggiornate dei medicinali (utili in fase di riconciliazione).

Conclusioni. Lo studio conferma che l'uso di medicinali negli IP è particolarmente elevato e richiede un attento monitoraggio per prevenire le ADR. Le metodologie utilizzate (questionari, osservazione, incontri conoscitivi) rappresentano utili strumenti al fine di rilevare criticità nella gestione del farmaco e individuare azioni di miglioramento. I risultati, pur dimostrando un buon livello di consapevolezza degli operatori su tali problematiche, suggeriscono la necessità di implementare percorsi formativi specifici anche in collaborazione con il Gruppo regionale di *Risk Management* - Sanità Penitenziaria.

RACCOLTA ED ANALISI REAL WORLD DELLE MODALITÀ DI UTILIZZO DELLE PREPARAZIONI MAGISTRALI DI CANNABIS NELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Centola Rossella (a), Monzillo Janette (a), Crecchi Irene (a), De Luca Aldo (a,b), Di Santi Francesca (c), Cesqui Eleonora (d), Paoletti Davide (d), Tarantino Antonia (d), Rossetti Mariagrazia (d), Giorgi Silvano (d)

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

(b) *Farmacia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma*

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

(d) *Farmacia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Introduzione. La Toscana è stata la prima Regione a disciplinare l'utilizzo a scopo terapeutico dei preparati magistrali di cannabis con la LR n. 18/2012, autorizzando l'utilizzo di cannabinoidi per tutte le indicazioni Ministeriali (DM 9 novembre 2015). L'attività di approvvigionamento, allestimento, dispensazione e movimentazione registro stupefacenti di preparazioni magistrali di cannabis da parte della Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) è iniziata nel 2015. Obiettivo del lavoro è stato rilevare ed analizzare i dati delle prescrizioni mediche dei pazienti trattati con cannabis in AOUS.

Metodi. Sono stati raccolti i dati riguardanti sesso, età, specialità medicinale, forma farmaceutica ed indicazione terapeutica dalle prescrizioni di cannabis terapeutica pervenute dalla Unità Operativa Complessa Terapia del Dolore nel quadriennio agosto 2015 – agosto 2019. Sono stati estrapolati poi i dati inerenti le variazioni di dosaggio relativi ad un campione di pazienti che è in corso di terapia dal 2015. Nel quadriennio venivano trattati con Bedrocan Flos 18-22% 51 pazienti, di cui 28 (55%) di sesso femminile e 23 (45%) maschile, con età media pari a 62 anni. Di questi il 69% utilizzava cannabis per dolore neuropatico, il 29% per dolore neoplastico, il 2% per spasticità. In corso di terapia, 25 pazienti (49%) interrompevano il trattamento per cause differenti, 7 pazienti (14%) sono deceduti, i restanti 19 (37%) proseguivano la terapia. Venivano trattati con cannabis filtri (filtri da the volti a semplificare le operazioni del decotto): 17 pazienti nel 2015; 34 pazienti nel 2016, di cui 12 *naive*; 24 pazienti nel 2017, di cui 5 *naive*; 28 pazienti nel 2018, di cui 7 *naive*; gennaio-agosto 2019, 23 pazienti di cui 6 *naive*. Nella primavera 2019, grazie all'introduzione dell'olio di cannabis in AOUS, venivano trattati 5 pazienti, di cui 4 *naive* ed 1 *switch* da filtri ad olio.

Risultati. Risultano in corso di terapia con cannabis filtri dal 2015 ad oggi 4 pazienti (2 maschi e 2 femmine; 3 per dolore neuropatico, 1 per dolore neoplastico). Paziente A: 132mg/2die senza variazioni di dosaggio; paziente B: nel 2015 28mg/2die, successivamente 30mg/2die; paziente C: nel 2015 28mg/2die, a seguire 120mg/2die; paziente D: nel 2015, 82 mg/4die, nel 2016, 180mg/2die; 2017-2018, 180mg/6die; 2019, 360mg/3die.

Conclusioni. Dai dati ottenuti emerge: superiorità del sesso femminile in terapia con cannabis; maggior numero di prescrizioni per dolore neuropatico; Bedrocan Flos 18-22%,

unica specialità utilizzata. I dati ricavati dal monitoraggio delle variazioni di posologia sono rilevanti per produrre informazioni volte ad una standardizzazione dei dosaggi in base alla migliore risposta terapeutica per singola patologia. Pertanto, sarebbe auspicabile riuscire ad ottenere in futuro maggiori prescrizioni di olio standardizzato in grado di garantire un contenuto stabile di cannabinoidi a favore di una migliore riproducibilità terapeutica.

ANALISI DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA ANTITUMORALI IN ETÀ PEDIATRICA IN LOMBARDIA

Congi Francesco (a), Mosini Giulia (b), Battini Vera (b), Bilancio Maria Concetta (a), Monaco Giuseppe (a), Fortino Ida (a), Leoni Olivia (a,c,d)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

(b) Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

(c) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

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

Introduzione. Il profilo di sicurezza dei medicinali in età pediatrica richiede un attento monitoraggio in quanto in tale popolazione le reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) possono differenziarsi per frequenza, natura, severità da quelle negli adulti e spesso i farmaci sono utilizzati *off-label*. Particolare attenzione deve essere rivolta a classi con maggior rischio di ADR e di interazioni. Nel presente studio sono state analizzate le segnalazioni in età pediatrica di sospette ADR della Lombardia negli ultimi 10 anni, inerenti farmaci antitumorali.

Metodi. Attraverso l'applicativo VigiSegn sono state analizzate le segnalazioni relative a soggetti di età tra 0-17 anni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza da strutture lombarde dal 1/1/2009 al 31/1/2019, riportanti come sospetto ≥ 1 principio attivo della classe ATC "L" (antineoplastici). Oltre ad analisi descrittive su pazienti e ADR, sono stati approfonditi casi particolari (interazione, abuso, *off-label*, *overdose*, errore terapeutico, inefficacia) e sono state ricercate potenziali interazioni tra farmaci L e farmaci concomitanti che non sono state oggetto di notifica come ADR.

Risultati L'analisi ha riguardato 235 schede con 571 ADR in età pediatrica associate a 66 principi attivi della classe L, che rappresentano l'1,7% delle schede totali in questa popolazione. I soggetti coinvolti sono soprattutto adolescenti (46%) e bambini (41,3%), con lieve prevalenza femminile (50,2%). Il 48,5% riguarda casi gravi. Gli organi-sistemi più colpiti sono: patologie sistemiche (14,9% delle ADR totali) tra cui ipertensione (ADR più segnalata con il 6,4%), gastrointestinali (10,8%) tra cui vomito (5,1%), patologie del sistema nervoso (9,9%) tra cui cefalea (4,7%). I principi attivi più segnalati sono: metotrexato (33 casi, 14%), infliximab (21 casi, 9%), vincristina (19 casi, 8,1%); per questi principi attivi la quota di ADR gravi è stata rispettivamente del 75,8%, 38,1% e 84,2%. Casi particolari riguardano 10 segnalazioni di uso *off-label*, 5 di errore terapeutico (2 sovradosaggi), 4 di inefficacia, 2 di interazione farmacologica. Sono state individuate 104 potenziali interazioni con farmaci concomitanti non notificate come tali: 12 controindicate, 43 maggiori, 43 moderate, 6 minori; tra le 55 maggiori e complicate, tuttavia, solo 8 (7,7%) sono risultate correlabili con le ADR segnalate.

Conclusioni. Dall'analisi emerge che i medicinali antitumorali in pediatria sembrano godere di un buon profilo di sicurezza; le potenziali ADR correlate all'utilizzo

concomitante di altri farmaci non risultano infatti rilevanti dal punto di vista clinico e non impattano in modo significativo sulla gestione farmacologica dei pazienti, nonostante teoricamente le possibili interazioni siano riportate come controindicate e/o maggiori.

ANALISI RETROSPETTIVA DI PRESCRIZIONI *OFF-LABEL* DI IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA NELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Consiglio Antonio (a), Monzillo Janette (b), Centola Rossella (b), Crecchi Irene (b), Cassisa Giacoma Valentina (a), Corzani Alice (a), Catocci Alessandra (a), Gallucci Giovanna (a), Laudisio Carolina (a), Palazzi Nadia (a), Bianco Maria Teresa (a)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

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

Introduzione. Le preparazioni a base di immunoglobuline umane per uso endovenoso (*IntraVenous ImmunoGlobulin* - IVIG) trovano un uso consolidato in numerose patologie, e rappresentano la terapia standard per i deficit anticorpali primitivi. Esse vengono utilizzate nel trattamento di un'ampia varietà di patologie autoimmuni, ematologiche e neurologiche. In Italia, la terapia con IVIG è stata approvata solo per alcune condizioni cliniche, sebbene il loro impiego potrebbe risultare vantaggioso anche in relazione ad indicazioni terapeutiche non autorizzate. A tal riguardo, il presente lavoro si ripropone di monitorare l'utilizzo in regime *off-label* delle IVIG all'interno dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva delle prescrizioni *off-label* di IVIG pervenute nell'anno 2018 alla Farmacia Ospedaliera. Dal sistema gestionale sono stati estratti dati di utilizzo per i singoli centri di costo (Neurologia-Neurofisiologia Clinica, Clinica Neurologica e Malattie Neurometaboliche, Reumatologia, Ematologia) in riferimento alle specialità medicinali disponibili in Azienda: Venital® 50g/l 100ml, Kiovig® 100mg/ml 100ml, Flebogamma® 50mg/ml. I dati sono stati raccolti in un database con le seguenti informazioni: unità operativa richiedente, codice alfa numerico del paziente, indicazione terapeutica e posologia.

Risultati. Nel 2018 sono pervenute 1.223 richieste di IVIG, di cui 51 (4%) per usi *off-label* relativi a 51 pazienti (35 donne, 16 uomini, età media 60 anni). Le principali patologie oggetto delle prescrizioni *off-label* sono risultate essere, in area reumatologica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (anche in gravidanza) (28%), lupus eritematoso sistemico (16%), miositi (8%) ed altre patologie autoimmuni (36%); in area neurologica, miositi (22%), epilessia farmaco-resistente (4%) e la malattia rara miastenia gravis (13%); in area ematologica, ipogammaglobulinemia e affezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (1%). Le unità operative da cui è pervenuto il maggior numero di richieste di IVIG *off-label* sono state Reumatologia (45%) e Neurologia-Neurofisiologia Clinica (35%), con un consumo rispettivamente di 3.745 e 5.693 grammi.

Conclusioni. L'analisi degli schemi posologici per patologia, condivisa con i centri prescrittori, ha consentito una revisione dell'intera casistica con conseguente ottimizzazione di consumi e costi. Nella valutazione clinica dell'uso *off-label* si è tenuto conto della letteratura e degli esiti della terapia nella *real-life*. Da quanto

emerso, l'impiego clinico delle IVIG risulta supportato da buone evidenze di efficacia. È pertanto auspicabile l'inserimento di IVIG nell'elenco della L. 648/96 per alcune patologie oggetto di analisi.

APPROPRIATEZZA DI USO DEI FARMACI INTRAVITREALI NELL' AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Corzani Alice (a), Centola Rossella (b), Crecchi Irene (b), Monzillo Janette (b), Cassisa Giacomina Valentina (a), Catocci Alessandra (a), Gallucci Giovanna (a), Tosi Gian Marco (c), Giovannini Valtere (d), Bianco Maria Teresa (a)

(a) *Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

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

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

(d) *Direttore Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Introduzione. Le più comuni patologie degenerative e vascolari sono accomunate dalla produzione di proteine che stimolano la formazione di nuovi vasi, aumentano la permeabilità dei capillari retinici e l'infiammazione. Tra queste, la più studiata è il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), la cui aumentata espressione è una delle principali cause delle seguenti patologie: degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (DMS); diminuzione visiva da edema maculare diabetico; diminuzione visiva da neovascolarizzazione coroideale; diminuzione visiva da edema maculare secondario a occlusione venosa retinica. La terapia di prima scelta di tali patologie è rappresentata dai farmaci anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab e bevacizumab ai sensi della L. 648/96), che presentano un elevato profilo di efficacia e sicurezza.

Metodi. Incontri mensili tra direzione aziendale, farmacisti e specialisti prescrittori finalizzati alla condivisione di modalità prescrittive appropriate ed uniformi. Estrapolazione ed analisi (fonte: dati flusso FED e prescrizioni galeniche inserite sul gestionale Log80) dei dati di consumo e spesa dell'anno 2017, 2018 e gennaio-settembre 2019 delle prescrizioni di farmaci intravitreali effettuate dagli Specialisti delle Unità Operative Oculistica/Oftalmologia. Controllo sui Registri AIFA, di tutti i criteri di elegibilità dei pazienti arruolati. Produzione di reportistica per Unità Operativa e per Medico.

Risultati. Nel 2017 è stato prescritto il 3% di bevacizumab sulle unità posologiche totali, con una spesa complessiva di €1.174.315. Nel 2018 sono stati trattati 838 pazienti di cui 402 *naive*. Dei 280 pazienti *naive* per DMS il 65% è stato arruolato con bevacizumab, con un tasso di prescrizione del 44% sulle UP totali e una spesa complessiva di €695.895 (-41% di spesa rispetto al 2017). Nel periodo gennaio-settembre del 2019 sono stati trattati 674 pazienti di cui 274 *naive*. Dei 185 pazienti *naive* per DMS il 94% è stato arruolato con bevacizumab, con un tasso di prescrizione del 54% sulle UP totali e una spesa complessiva di € 433.495. La spesa stimata, calcolata sulla proiezione annuale a settembre, è di €626.159 per l'anno 2019 (con ulteriore risparmio del 10% rispetto al 2018).

Conclusioni. La *partnership* tra oculisti, farmacisti e direzione aziendale ha prodotto, in linea con la migliore letteratura in materia, risultati significativi in termini di appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica a parità di efficacia e sicurezza dei trattamenti.

POLITERAPIA E INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: FOCUS SULL'INFIAMMAZIONE SUBCLINICA

Costanzo Simona (a), Falciglia Stefania (b), Izzi Benedetta (a), De Curtis Amalia (a), Coria Francesco (b), Donati Maria Benedetta (a), Cerletti Chiara (a), Sisto Maria Teresa (b), Iacoviello Licia (a,c), de Gaetano Giovanni (a)

(a) *Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed, Pozzilli, Isernia*

(b) *Unità Operativa Complessa Governance del Farmaco, ASR del Molise, Campobasso*

(c) *Centro di Ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

Introduzione. Gli anziani in politerapia hanno uno stato di salute peggiore rispetto a quelli che assumono meno farmaci e un aumentato rischio di Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate (PPI). L'infiammazione subclinica è una condizione cronica associata a un aumento del rischio di malattie croniche degenerative e di mortalità. La relazione tra la politerapia e l'infiammazione subclinica è ancora oggi poco esplorata.

Metodi. La prevalenza di politerapia e il rischio di PPI tra gli anziani di una popolazione del centro-sud Italia è stata valutata nell'ambito dello studio Moli-sani. I dati raccolti al *baseline* (2005-2010) forniscono un ampio panel di informazioni sulla salute, gli stili di vita e le abitudini alimentari di ogni partecipante oltre a misure di *biomarker* di infiammazione. Tramite il registro regionale delle prescrizioni farmaceutiche sono stati identificati i soggetti in politerapia cronica, definita come un utilizzo >5 gruppi terapeutici diversi e con un trattamento di DDD >2. Le PPI sono state valutate secondo i criteri di Beers. L'infiammazione sub-clinica è stata misurata mediante i livelli di Proteina C Reattiva (PCR).

Risultati. Sono stati selezionati 5.275 uomini e donne di età ≥ 65 anni, in assenza di uno stato infiammatorio acuto ($PCR \geq 10$ mg/L). Il 28,6% degli anziani erano in politerapia cronica, il 18,6% in politerapia non cronica ($DDD \leq 2$) e il 51,4% non era in politerapia. Nell'analisi multivariata, controllando per le maggiori patologie croniche, rispetto ai soggetti non in politerapia, quelli in politerapia cronica risultavano avere livelli più alti di PCR ($Media_{geometrica}$: 1,85mg/L, 95%IC:1,36-2,54 vs 1,73mg/L, 95%IC:1,27-2,36; $P=0,027$). Valori alti di PCR sono stati trovati anche per i soggetti in politerapia non cronica (1,84mg/L, 95%IC:1,35-2,52; $P=0,048$). Rispetto ai soggetti non in politerapia, i soggetti in politerapia cronica avevano un rischio 6 volte più alto di PPI (OR: 5,9; 95%IC:5,0-6,9), mentre i soggetti in politerapia non cronica presentavano un OR: 3,2; 95%IC:2,7-3,9. In generale, considerando tutto il campione, gli anziani esposti a PPI presentavano valori più alti di PCR (1,90mg/L, 95%IC:1,39-2,60 vs 1,79mg/L, 95%IC:1,31-2,43; $P=0,035$), con magnitudo dell'associazione più forte per i soggetti in politerapia cronica (2,51mg/L, 95%IC:1,52-4,12 vs 2,30mg/L, 95%IC:1,41-3,77; $P=0,056$).

Conclusioni. La politerapia in soggetti anziani è strettamente associata al rischio di PPI. Gli anziani in politerapia, soprattutto quelli esposti a PPI, mostrano un più alto grado di infiammazione subclinica. Una migliore conoscenza dell'appropriatezza dell'uso dei farmaci è rilevante per ridurre il rischio di malattie croniche correlate all'infiammazione subclinica.

IMPIEGO DEI FARMACI BIOSIMILARI NELLE PATOLOGIE REUMATICHE: ESPERIENZA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Crecchi Irene (a), Centola Rossella (a), Monzillo Janette (a), Cassisa Giacoma Valentina (b), Corzani Alice (b), Laudisio Carolina (b), Palazzi Nadia (b), Frediani Bruno (c), Giovannini Valtere (d), Bianco Maria Teresa (b)

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

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

(c) *Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

(d) *Direzione Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Introduzione. I medicinali biosimilari sono farmaci biologici che contengono una sostanza attiva simile a un farmaco biologico già autorizzato (*brand*). Per questi medicinali sono stati condotti studi completi di similarità e comparabilità, volti a dimostrare la biosimilarità con il *brand* per quanto riguarda le caratteristiche di qualità, attività, sicurezza ed efficacia. I farmaci biosimilari hanno avuto in questi ultimi anni un grande impatto economico sui sistemi sanitari. Tra questi: adalimumab, etanercept, infliximab e rituximab.

Metodi. Si sono tenuti incontri mensili con i Reumatologi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS), durante i quali è stata condivisa la possibilità di prescrivere i farmaci biosimilari, a seguito di attenta valutazione della casistica e relativo monitoraggio clinico-terapeutico, secondo criteri di appropriatezza della migliore letteratura in materia. Infliximab e rituximab sono somministrati presso il *Day Service* dell'AOUS, mentre adalimumab ed etanercept sono erogati dalla Distribuzione Diretta ASL presso AOUS. Dai dati del Flusso Erogazione Diretta sono stati estratti i dati di consumo dei farmaci a base di infliximab, rituximab, adalimumab ed etanercept nel periodo gennaio 2018-settembre 2019.

Risultati. A gennaio 2018 le percentuali di prescrizione dei farmaci analizzati erano: etanercept: 84% *brand* vs 16% biosimilare; infliximab: 72% *brand* vs 28% biosimilare; rituximab: 86% *brand* vs 14% biosimilare; adalimumab: l'analisi è iniziata dal mese di novembre, data di disponibilità in AOUS. A quella data le percentuali di prescrizione erano le seguenti: 82% *brand* vs 18% biosimilare. A settembre 2019, la percentuale degli stessi farmaci è la seguente: etanercept: 4% *brand* vs 96% biosimilare; infliximab: 17% *brand* vs 83% biosimilare; rituximab: 1% *brand* vs 99% biosimilare; adalimumab: 1% *brand* vs 99% biosimilare. Ad oggi, è esiguo il numero di pazienti ancora in trattamento con il farmaco *brand*, ed è relativo ai soli pazienti che hanno avuto una reazione avversa a seguito del trattamento con il biosimilare. Il risparmio totale ottenuto è pari a € 809.117.

Conclusioni. In un periodo storico in cui è richiesta una gestione appropriata ed oculata del fondo economico destinato alla spesa farmaceutica, anche in considerazione di nuove terapie farmacologiche innovative e ad alto costo, si è rivelato impattante liberare e riallocare risorse economiche, pur garantendo ai pazienti la medesima qualità e sicurezza delle terapie, in accordo alle linee di indirizzo del *position paper* dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

MEROPENEM: MONITORAGGIO DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PRESCRITTI PRESSO UNA UNITÀ OPERATIVA DI NEUROINFETTIVOLOGIA

Crispo Alessandra (a), Spatarella Micaela (b)

(a) Farmacia, Presidio Ospedaliero di Lagonegro, AO Regionale San Carlo, Potenza

(b) Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli, Napoli

Introduzione. Il meropenem è un antibiotico carbapenemico battericida attivo su batteri Gram+ e Gram-, impiegato nel trattamento di diverse infezioni. Può dar luogo a reazioni avverse e interazioni farmacologiche che possono compromettere l'efficacia e/o sicurezza dei farmaci co-somministrati. Il farmacista ospedaliero, affiancando i clinici di una Unità Operativa di Neuroinfettivologia, ha monitorato i pazienti in trattamento con meropenem al fine di rilevare precocemente possibili interazioni farmaco-farmaco e di adottare misure preventive per ridurre il rischio degli eventi avversi attesi.

Metodi. Nel primo trimestre 2019, il farmacista ha partecipato al giro-visita di reparto. Al fine di rilevare le interazioni farmacologiche, i trattamenti prescritti sono stati monitorati quotidianamente ed analizzati interrogando le banche dati informatiche Micromedex e PubMed. Le interazioni rilevate, condivise con l'equipe medica, sono state gestite caso per caso in base al rapporto rischio-benefico, alle condizioni fisiopatologiche del paziente e ai fattori predisponenti gli effetti sfavorevoli.

Risultati. Sono stati monitorati 150 trattamenti farmacologici, 25 includevano il meropenem, di cui nel 24% (6 terapie farmacologiche) sono state rilevate interazioni farmacologiche tra meropenem-sodio valproato in 2 trattamenti e tra meropenem-warfarin in 4. L'interazione meropenem-sodio valproato riduce la concentrazione plasmatica di acido valproico con conseguente riduzione dell'effetto anticonvulsivante. Il probabile meccanismo è dipeso dall'inibizione dell'acilpeptidasi idrolasi a livello epatico e dall'aumentata escrezione renale del acido valproico indotta dal meropenem. L'effetto persiste fino a 14 giorni dopo la sospensione dell'antibiotico. Per prevenire l'evento avverso atteso in un caso il sodio valproato è stato sostituito con il levetiracetam (la cui farmacocinetica non è influenzata dal meropenem) mentre nel secondo si è aumentata gradualmente la posologia di valproato, dosandone periodicamente i livelli plasmatici. L'interazione meropenem-warfarin aumenta il rischio di sanguinamento, dipeso probabilmente dall'alterazione indotta dal meropenem sulla flora batterica intestinale che sintetizza la vitamina K. Nei trattamenti in cui è stata rilevata l'interazione, nell'impossibilità di sospendere uno dei due farmaci, è stato monitorato quotidianamente l'INR con conseguente aggiustamento del dosaggio del warfarin.

Conclusioni. Il monitoraggio puntuale dei trattamenti farmacologici prescritti ha permesso di identificare precocemente le interazioni farmacologiche e di comprenderne il meccanismo alla base attraverso l'ausilio di banche dati informatiche. La condivisione dei risultati, l'approccio multidisciplinare alla terapia e l'avvio di misure preventive ha permesso di minimizzare il rischio degli eventi avversi attesi da interazioni farmaco-farmaco rilevate. Il progetto applicato stabilmente alle attività di reparto potrebbe rappresentare un'opportunità per ottimizzare il percorso di cura.

DIFFERENZE DI GENERE NELL'USO DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Sconza Ilaria (a), Piro Brunella (b)

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

(b) *Ufficio Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza*

Introduzione. I dati internazionali mostrano un maggior rischio di incorrere in un disturbo psichiatrico, nello specifico depressione, nelle donne. Il motivo sembrerebbe risiedere nelle differenze biologiche tra i due sessi, con particolare riferimento al ciclo biologico femminile. In considerazione di ciò è stata effettuata un'analisi di utilizzazione dei farmaci antidepressivi (ATC N06A), nel 2018, nei distretti farmaceutici di nostra competenza, al fine di valutare eventuali differenze di genere, conformemente a quanto riportato in letteratura.

Metodi. Sono state estrapolate dalla banca dati di quattro distretti dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza (476.256 abitanti: 233.019 maschi, 243.237 femmine) le prescrizioni di antidepressivi (ATC N06A) del 2018. Dalla stratificazione per sesso, sono state individuate le due coorti di pazienti da analizzare: maschi e femmine. Sono state misurate prevalenza e intensità d'uso al fine di effettuare un confronto nell'utilizzo tra donne e uomini.

Risultati. Nel 2018, nel territorio considerato, sono state effettuate 170.612 prescrizioni di antidepressivi (N06A) riferibili a 29.862 assistiti, di cui il 65,9% (19.686) donne con un'età media di 64 anni (Deviazione standard - DS=16,7 anni). La prevalenza d'uso negli uomini è pari al 4,4% (55.266 prescrizioni), mentre nelle donne all'8,1% (115.346 prescrizioni). In particolare, nelle donne la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo il 20,8% nelle pazienti di età superiore a 75 anni. L'intensità d'uso è paragonabile tra le coorti: 5,9 prescrizioni per utilizzatore nella popolazione femminile vs 5,4 in quella maschile; 204,2 DDD per utilizzatore nelle donne vs 191,9 negli uomini. In entrambe le coorti, gli inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina (SSRI) sono la classe terapeutica a maggior utilizzo con 20.824 pazienti (99.574 prescrizioni; 25,2 DDD/1.000 abitanti *die*): 13.810 donne (67.502 prescrizioni; 33,3 DDD/1.000 abitanti *die*) e 7.014 uomini (32.072 prescrizioni; 16,8 DDD/1.000 abitanti *die*). La paroxetina risulta il principio attivo con la più alta esposizione (5.607 donne, 2.794 uomini), seguito da sertralina (3.325 donne, 1859 uomini) ed escitalopram (3.339 donne, 1.554 uomini).

Conclusioni. Sebbene, per definizione, l'esposizione ai farmaci sia solo parzialmente rappresentativa del carico di morbidità di una popolazione, l'analisi effettuata sembrerebbe confermare i dati internazionali riportati in letteratura. Il confronto dei risultati, infatti, ha dimostrato una maggiore esposizione della popolazione femminile al trattamento con antidepressivi, con una prevalenza d'uso pari a circa il doppio di quella maschile. In termini di intensità di trattamento e scelta della terapia, invece, non sono emerse significative differenze tra le due coorti.

ANALISI FARMACOEPIDEMIOLOGICA DEI TRATTAMENTI CON RANIBIZUMAB

Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Urso Filippo (b), De Marco Giuseppe (b)
(a) *Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*
(b) *Unità Operativa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

Introduzione. Ranibizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che lega le isoforme del fattore di crescita endoteliale umanizzato A(VEGF-A), prevenendo il legame di quest'ultimo ai recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Tale interazione porta proliferazione e neovascolarizzazione delle cellule endoteliali e aumento della permeabilità vasale. A seguito dei nuovi accordi negoziali (*capping*) sono state analizzate e monitorate, da febbraio 2017 a febbraio 2019 tutte le prescrizioni del farmaco.

Metodi. Le prescrizioni di ranibizumab pervenute sono state rielaborate utilizzando il programma Excel in modo da creare un database riportante i dati anagrafici e clinici dei pazienti, da utilizzarsi per la successiva analisi di farmacoutilizzazione.

Risultati. Su un totale di 97 pazienti in trattamento, il 44,3% risultano femmine mentre il 55,7% maschi. Il 4,1% appartiene al *range* di età 30-44 anni, il 18,6% al *range* 45-59 anni, il 40,2% al *range* 60-74 anni ed infine il 37,1% al *range* over 75 anni. Le maggiori prescrizioni interessano, sia per i pazienti di sesso femminile (44,2%) che per quelli di sesso maschile (37,0%), il *range* di età 60-74 anni e il *range* over 75 anni (femmine 37,2%, uomini 37,0%), a seguire il *range* 45-59 anni (16,3% femmine, 20,4% uomini) ed infine il *range* 30-44 anni (2,3% femmine, 5,6% maschi). Il 48,5% delle prescrizioni è relativo alla degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età, e coinvolge soprattutto i pazienti con età superiore e uguale a 75 anni (48,9%) e il sesso maschile (53,2%) rispetto a quello femminile (46,8%); il 36,1% delle prescrizioni interessano la diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico, di queste il 42,9% rientrano nel *range* 60-74 anni e quelle dei pazienti di sesso maschile (22%) prevalgono rispetto a quelle di sesso femminile (13%). L'11,3% delle prescrizioni riguarda la diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale): i maschi risultano maggiormente coinvolti (54,55%) rispetto alle femmine (45,45%) e le maggiori prescrizioni si registrano per il *range* 60-74 anni (45,45%). Le prescrizioni per diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale hanno interessato solo il 4,1% e sono rivolte maggiormente a femmine (75%) e a pazienti appartenenti alla fascia d'età compresa tra 45-59 anni (75%).

Conclusioni. L'analisi evidenzia come la prescrizione di ranibizumab sia appropriata per i diversi casi clinici ed interessi maggiormente il sesso maschile rispetto a quello femminile e i pazienti aventi età compresa tra 60-75 anni. Il farmaco è maggiormente prescritto per la degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età (46,3%); patologia che colpisce, nel nostro caso, gli over 75 e il sesso maschile rispetto a quello femminile.

RANIBIZUMAB: ACCESSO AL CAPPING

Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Urso Filippo (b), De Marco Giuseppe (b)
(a) *Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*
(b) *Unità Operativa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza*

Introduzione. La determina AIFA n. 206 del 6/12/2017 ha introdotto il nuovo accordo negoziale per ranibizumab basato sul *capping*, le cui condizioni sono: data di arruolamento del paziente dal 24/2/2017 per occhio mai trattato e superamento della settima fiala per i successivi 24 mesi a partire dalla data di determina. È stato condotto un attento monitoraggio dei registri del farmaco al fine d'individuare i trattamenti che possono accedere al rimborso. Il periodo di osservazione va dal 24/2/2017 al 24/5/2019.

Metodi. Dai registri AIFA, sono stati individuati i pazienti con data di prima somministrazione contestuale o successiva al 24/2/2017 i cui dati sono stati utilizzati per la creazione di un database elettronico, attraverso il quale sono stati selezionati i casi eleggibili per il rimborso *capping*.

Risultati. Su 97 pazienti solo 6 sono risultati eleggibili al rimborso *capping*, di questi 2 affetti da diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico e 4 da degenerazione visiva causata dall'edema maculare diabetico. Dei 91 pazienti non inclusi 43 hanno presentato degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età; 33 diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico; 11 diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (*Retinal Vein Occlusion* di branca o centrale) e 4 diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV). Degli stessi pazienti 28 hanno effettuato un solo trattamento, 12 ne hanno effettuato due, 27 sono stati coinvolti in tre trattamenti, 11 in quattro trattamenti, 7 in cinque trattamenti, 2 in sei ed infine solo 4 pazienti hanno proseguito fino al settimo trattamento.

Conclusione. Dal monitoraggio di registri e dispensazioni è emerso che una piccola percentuale del campione analizzato accede al meccanismo di rimborso. Vista la letteratura scientifica relativa ai farmaci anti-VEGF, che individua tra 6 e 7 le somministrazioni necessarie nel primo anno, il *capping* appare una interessante opportunità di risparmio. Il basso numero di casi che raggiungono il rimborso potrebbe essere la base di valutazioni sulle condizioni dell'accordo, e, nel contesto locale, sulle capacità di gestire i pazienti con appropriatezza, nel giusto intervallo di tempo, anche attraverso il confronto con altre realtà.

PER UNA MIGLIORE GESTIONE DEL FARMACO NELLA PSICOSI. ESPERIENZA PRESSO LA RESIDENZA PROTETTA DON RINO VALLORANI DI COMUNANZA (AP)

Damiani Tiberio (a), Canala Stefano (b), Guidotti Riccardo (b), Testa Vanessa (b), Trobiani Marco (b), Fioravanti Annalaura (b), Alidori Cristina (b), De Luna Isabel (b), Piciotti Giulia (b), Bonanni Maria Cristina (b), Addis Annarita (b), Baldassarri Cadia (b), Giogni Danilo (b), Roussakova Marina (b), Talamonti Rea Simona (b), Travaglini Daniele (b)

(a) Dipartimento Salute Mentale Area Vasta5, Azienda Sanitaria Unica Regionale Marche, Ascoli Piceno

(b) Residenza Sanitaria Protetta Don Rino Vallorani, Comunanza, Ascoli Piceno

Il corretto uso del farmaco, nel programma terapeutico e riabilitativo a favore di persone con disturbi dello spettro psicotico, è uno degli obiettivi principali sia a livello territoriale che, a maggior ragione, nelle strutture riabilitative. Il farmaco è spesso oggetto di controversia tra il paziente e l'equipe curante col rischio di diventare causa di conflitto, che non di rado conduce al ricovero anche obbligatorio. Nel contesto generale del lavoro riabilitativo, il farmaco fa parte di tutte le attività specifiche singole e di gruppo; al fine di superare la frammentazione tipica della psicosi e per permettere al paziente di recuperare un'immagine unitaria del sé, diventa fondamentale che il paziente sia correttamente ed adeguatamente informato da tutta l'equipe sui singoli aspetti dei programmi offerti. A maggio 2019 è stato rilevato come l'uso della terapia al bisogno, nel corso dei tre anni di lavoro, si fosse sostanzialmente ridotto, quindi è stato deciso di integrare il programma terapeutico e riabilitativo per gli ospiti della residenza protetta di Comunanza, con un progetto specifico di corretta assunzione in autonomia per arrivare alla preparazione autonoma della terapia per i soggetti capaci. È stata effettuata una ricognizione tra tutti gli ospiti che sono poi stati opportunamente suddivisi in 3 gruppi: 1) quanti capaci di poter preparare autonomamente la terapia; 2) quanti capaci di poter assumere la terapia autonomamente con supervisione degli operatori; 3) quanti non autonomi nell'assunzione della terapia se non con operatore. A partire dal primo giugno 2019, dopo questa valutazione iniziale, è iniziata la sperimentazione operativa, anche in prospettiva della dimissione di due pazienti avvenuta a settembre 2019. Infatti l'obiettivo del lavoro è non solo l'educazione alla corretta assunzione del farmaco, ma anche alla preparazione dello stesso, in previsione di una maggior autonomia personale. A distanza di cinque mesi dall'inizio del progetto sperimentale, sono stati rilevati i seguenti risultati: nessun rifiuto della terapia si è registrato nei 3 gruppi, né è stato effettuato nessun ricovero in SPDC; nessun paziente, nei primi due gruppi (autoassunzione e/o autosomministrazione) è stato riammesso al gruppo che riceve la terapia dall'operatore; si potenzia con il tempo la competenza cognitiva e relazionale del paziente. Il risultato positivo della sperimentazione permette di proseguire il programma complessivo di maggior autonomia nella preparazione e della assunzione, ferma restando la necessità di una terapia somministrata per quanti hanno un deficit cognitivo importante.

STUDIO OSSERVAZIONALE DELLE PRESCRIZIONI OFF-LABEL AVVIATE IN UN SETTING ASSISTENZIALE OSPEDALIERO

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

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

(b) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. L'appropriatezza prescrittiva rappresenta uno degli elementi cardine dell'uso dei farmaci, specie in caso di utilizzo *off-label* (L 648/1996 e 79/2014), dove risulta indispensabile la ricerca critica di un equilibrio tra efficacia ed errore terapeutico, di un rapporto favorevole tra benefici e rischi assistenziali. Nel corso degli anni l'Agenzia Italiana del Farmaco ha attivato idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e nello specifico un progetto di farmacovigilanza finanziato sul "monitoraggio ADR nelle prescrizioni di farmaci *off-label*". Obiettivo dello studio è stato condurre un monitoraggio intensivo delle prescrizioni *off-label* nell'Azienda Ospedaliera Universitaria operante in Regione, valutando al contempo sia impatto sulla spesa che sui consumi.

Metodi. Periodo di studio è stato il 2018. Attraverso il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), dalle banche dati e dalla letteratura più recente sono state estrapolate indicazioni terapeutiche, posologia, autorizzazione alla commercializzazione e classe di rimborsabilità. Attraverso la creazione di un database *ad hoc*, sono state analizzate le prescrizioni *off-label* pervenute nell'anno 2018 alla UOC di Farmacia. Le richieste cartacee sono state analizzate per Unità Operativa (UO) richiedente, principio attivo, consumi, spesa. I principi attivi sono stati classificati secondo *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). L'intera analisi è stata condotta attraverso metodica *Data linkage*.

Risultati. Nel periodo di studio sono state avviate 54 richieste di trattamenti *off-label*, per una spesa pari a €509.181. Le principali UUOO richiedenti sono state Anestesia e Rianimazione (29,6%), Neurologia (25,9%), Nefrologia (16,7%). Il maggiore impatto in termini economici è emerso dalle richieste delle UUOO di Oncologia e di Neurologia, rispettivamente pari a 45,3% e 28,9%. I principi attivi più utilizzati, in ordine di unità (U) e spesa (C): dabrafenib (U=50,1%; C=21,8%), immunoglobulina umana (U=16,1%; C=18,4%), trametinib (U=12,5%; C=7%); rituximab (U=2,8%; C=18,1%). È emerso che le richieste di uso *off-label* di farmaci ATC L siano pari al 69,2% (di cui L01=66,8%; L04=2,3%; L03=0,2%) e ATC J pari a 30,8% (di cui J06=16,1%; J01=13,8%; J05=0,9%).

Conclusioni. Il monitoraggio e la valutazione delle terapie *off-label* da parte di un team multidisciplinare, in cui il farmacista ospedaliero riveste un ruolo centrale nella gestione dell'appropriatezza prescrittiva, rappresenta la chiave di volta nel garantire qualità delle cure e sostenibilità economica. Si tratta di modi innovativi per raccogliere dati di *real life* e *real evidence* utili a definire con più accuratezza diagnosi e risposta, sia in termini di efficacia che di sicurezza, alle terapie più innovative in un contesto sempre più in rapida evoluzione.

ANALISI DELL'ADERENZA ALLE TERAPIE PER MALATTIE RETINICHE

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

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

(b) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. La terapia farmacologica per il trattamento delle malattie retiniche ha negli anni compiuto notevoli passi avanti grazie alla conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base di tali patologie. Dai dati di letteratura risulta nota l'efficacia sia dei Corticosteroidi che dei farmaci anti-VEGF ad uso intravitreal, ma la scarsa aderenza alla terapia, spesso determina una efficacia inferiore rispetto a quella osservata nei trial clinici registrativi o riportata nelle schede tecniche. Obiettivo dello studio è stato monitorare i trattamenti in essere nonché valutare l'aderenza dei pazienti ai trattamenti avviati.

Metodi. È stata effettuata una revisione, con metodologia PICO, della letteratura su database Pubmed e letteratura grigia (termini di ricerca includevano: aflibercept, ranibizumab, dexamethasone intravitreal). I risultati sono stati valutati tramite GRADE. Dalle schede tecniche sono stati estrapolati i protocolli di somministrazione, mentre dalle schede di prescrizione e dispensazione i dati relativi ai pazienti e alle terapie erogate nell'anno 2018. Attraverso la creazione di un database *ad hoc* è stato valutato il tasso di aderenza, intesa come il conformarsi del paziente alle raccomandazioni riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza della somministrazione per l'intero ciclo di terapia. I pazienti con una proporzione di giorni coperti $\geq 80\%$ sono stati considerati aderenti. I risultati sono stati valutati mediante analisi statistica.

Risultati. Dall'analisi della letteratura e dalla valutazione tramite GRADE, sono emersi 10 *clinical trial* pubblicati su *core clinical journal* negli ultimi 5 anni. Da questi è emerso non soltanto l'importanza sociale della patologia, ma che l'efficacia e la sicurezza delle terapie attualmente disponibili permettono di conseguire risultati significativi in termini di stabilizzazione e miglioramento della capacità visiva. Nell'anno di studio, presso la nostra struttura, sono stati trattati 528 pazienti (58,9% maschi), per un totale di 738 visite programmate e 474 somministrazioni. Dall'analisi dei trattamenti avviati è emerso come nel 73,64% sono stati utilizzati principi attivi (53% aflibercept, 20,7% ranibizumab) mentre nel 26,3% dispositivo medico (desametasone intravitreal). Dall'analisi dei dati di somministrazione, si è evidenziato come i pazienti di sesso maschile sono stati più aderenti alla terapia ($\Delta=11,4\%$; OR=0,61; CI95%=0,43-0,87), risultato in linea con i dati di letteratura più recente. Maggiormente aderenti sono stati i pazienti trattati con aflibercept ($\Delta=80,37\%$; OR=0,82; CI95%=0,51-1,30).

Conclusioni. L'aderenza al trattamento risulta fondamentale per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. In quest'ottica il farmacista, integrando la consolidata attività di dispensazione responsabile del farmaco con quella particolare di consoulor permette di ottenere un elevato livello di aderenza terapeutica, obiettivi terapeutici predefiniti, miglioramento della qualità di vita del paziente e contenimento della spesa.

ANALISI DELL'USO DI OCRELIZUMAB TRA SPERIMENTAZIONE E NORMALE PRATICA CLINICA

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

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

(b) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) rappresenta oggi la seconda causa di disabilità nei giovani tra i 20 e i 30 anni. Ocrelizumab, anticorpo monoclonale umanizzato, che agisce in modo selettivo colpendo le cellule B, (GU 204 del 3/9/2018) consentendo per la prima volta il trattamento per le forme recidivanti e primariamente progressive di SM. Approvato dall'AIFA nel 2018, ocrelizumab rappresenta la prima soluzione terapeutica che coniuga elevata efficacia e favorevole profilo di sicurezza può essere impiegato con importanti benefici fin dalle fasi precoci della patologia.

Metodi. Attraverso metodica di *data linkage* tra le prescrizioni dell'Unità Operativa di Neurologia e il registro informatico dei *clinical trial* attualmente condotte nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini di Catanzaro, sono state analizzate tutte le dispensazioni di ocrelizumab effettuate nel periodo 25/10/2017-30/09/2019. Dalle schede di prescrizione e dispensazione sono stati estrapolati caratteristiche dei pazienti nonché il costo delle terapie somministrate. Obiettivo del presente lavoro è stato valutare l'impatto delle sperimentazioni sui costi per i farmaci sostenuti dall'AO Mater Domini di Catanzaro per le terapie con Ocrelizumab.

Risultati. Dall'analisi è emerso che nel periodo oggetto di studio 27 pazienti (F=55,55%; età media 41,22±9,57 anni) sono stati trattati con ocrelizumab. Nel complesso sono stati utilizzati n.73 confezioni di ocrelizumab 300mg, di cui n.17 fornite dall'Azienda sponsor. Di questi il 96,3% dei pazienti ha ricevuto la terapia a carico dell'AO mentre il restante 3,7% a carico dell'Azienda Farmaceutica sponsor del trial clinico attualmente in corso. Dall'analisi dei costi sostenuti per l'acquisto dei farmaci è emerso come, grazie alle sperimentazioni cliniche profit, le risorse non impiegate sono state pari a €-71.917,99, che rappresenta il 23,29% della spesa sostenuta per l'acquisto delle terapie con ocrelizumab.

Conclusioni. La possibilità di partecipare ai trial clinici garantisce la possibilità per il paziente di accedere ad un trattamento innovativo, e comunque ad un percorso di cura definito e rigoroso. Le sperimentazioni cliniche profit con la fornitura gratuita del farmaco sperimentale consentono di risparmiare un ingente numero di risorse che vengono liberate per altri pazienti. L'attività svolta nella gestione del farmaco sperimentale permettono di aderire alle *Good Clinical Practice* e di rispondere alle rigide richieste imposte dai protocolli sperimentali. Tutto ciò è possibile anche grazie alla stretta collaborazione tra farmacisti, *data-manager* e clinici. Nel momento attuale i trial clinici, oltre a fornire farmaci innovativi e percorsi di cura scrupolosi per i pazienti, possono rappresentare un'opportunità per recuperare risorse e garantire la sostenibilità delle cure.

USO OFF-LABEL DI IMMUNOGLOBULINE NELLA STIFF MAN SYNDROME

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

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

(b) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. L'utilizzo *off-label* delle immunoglobuline endovena (IVIg) per il trattamento di patologie neurologiche e neuromuscolari su base autoimmune (miastenia gravis generalizzata, *Stiff Man Syndrome*, ecc.) è spesso diffuso nella pratica clinica. La sindrome dell'«uomo rigido» (*Stiff Man Syndrome* - SMS), in particolare, è una malattia neurologica rara, la cui prevalenza è stimata in 1/1.000.000, caratterizzata da spasmi muscolari e rigidità.

Metodi. Grazie alla procedura standardizzata attualmente in uso presso l'Unità Operativa Complessa di Farmacia è stato possibile analizzare le richieste di uso *off-label* pervenute nel triennio 2016-2018. Lo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto in 2 fasi distinte: inizialmente è stata condotta una revisione sistematica della letteratura attraverso metodologia PICO. Successivamente attraverso metodica di *data linkage* è stata effettuata un'analisi delle richieste d'uso *off-label* di IVIg utilizzate in pazienti seguiti presso l'Unità Operativa di Neurologia e autorizzate dal Direttore Sanitario.

Risultati. Dalla revisione della letteratura sono emersi 13 studi, di questi 4 ritenuti rilevanti a supporto dell'appropriatezza prescrittiva. In particolare uno studio randomizzato suggerisce una probabile efficacia delle IVIg nelle patologie neurologiche, qualora i corticosteroidi, la plasmaferesi e i trattamenti sintomatici non funzionino. Nel periodo oggetto di studio nell'UO di Neurologia sono stati trattati con IVIg 14 pazienti, età media $58,85 \pm 11,2$ anni (F/M: 1,8). L'età media dei pazienti evidenzia come le F siano leggermente più giovani dei M ($\Delta = +2,78$ anni). In particolare nel triennio considerato, emerge come 1 paziente sia stato trattato con IVIg perché affetto da SMS, Diabete mellito di tipo 1 ed ipotiroidismo. La paziente di sesso femminile ed età 36 anni, è stata trattata con IVIg (35g/die per 4 giorni ogni 4 mesi). Complessivamente alla paziente sono stati somministrati 5 cicli di trattamento nel corso del periodo oggetto di studio. Dalle relazioni cliniche dettagliate prodotte dal clinico emerge come il paziente andasse incontro ad un miglioramento sull'ipertono e sulla marcia. Dopo 4 cicli di trattamento un miglioramento sia sulla fatica che sulla rigidità.

Conclusioni. Il trattamento con le IVIg *off-label* rappresenta un'alternativa terapeutica importante nei pazienti con malattie neurologiche a carattere autoimmune, ma l'entità della risposta terapeutica rimane legata alle caratteristiche individuali. Grazie alle procedure standardizzate attualmente in uso presso la nostra Struttura è stato possibile gestire correttamente l'utilizzo dei farmaci *off-label*. La gestione di pazienti critici ad opera di un team multidisciplinare (clinico, farmacista, infermiere), consente di garantire l'accesso ad una valida opzione terapeutica quando le terapie di prima linea risultano inefficaci o non disponibili e prolungano nel contempo il tempo libero da malattia.

ANALISI DI FARMACOUTILIZZAZIONE DEI NUOVI ANTIVIRALI INTERFERON-FREE

De Luca Aldo (a,b), Avolio Francesca (c), Passacantilli Sara (a), Balestreri Annalaura (a), Auciello Patrizia (a), Battista Mario Armando (d), Di Sora Fiorella (e), Gratteri Saverio (a), Ascani Alfredo (a), Di Turi Roberta (f)

(a) Farmacia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

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

(c) Sapienza Università di Roma, Roma

(d) Medicina Interna ad Indirizzo Dismetabolico, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

(e) Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

(f) Dipartimento dei Servizi, Azienda Sanitaria Locale RM3, Roma

Introduzione. Negli ultimi anni nel campo della terapia dell'epatite cronica da virus C (HCV) ci sono stati grossi vantaggi legati all'introduzione dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs di seconda generazione). La nostra azienda ospedaliera alla fine del 2018 è stata riconosciuta dalla Regione come Centro prescrittore autorizzato e ad oggi sono stati arruolati 70 pazienti. Scopo del nostro lavoro è stato analizzare, nel primo semestre di attività, le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con DAAs monitorandone l'uso, l'aderenza alla terapia, l'efficacia, le reazioni avverse.

Metodi. Il periodo dello studio è stato novembre 2018 - aprile 2019. Il monitoraggio dell'utilizzo dei DAAs è stato effettuato su excel elaborato per registrare le prescrizioni/dispensazioni. L'efficacia è stata valutata analizzando le schede di fine trattamento dei Registri di monitoraggio AIFA e l'analisi delle caratteristiche cliniche dei trattati sono state estrapolate dai piani terapeutici del sistema *web-prescription* regionale LAIT-HCV.

Risultati. Tra novembre 2018 - aprile 2019 sono stati trattati 47 pazienti (31 maschi, 16 femmine) con i rispettivi genotipi (17 per 1a, 9 per 1b, 9 per 2, 6 per 3, 6 per 4), di cui 31 con stadio di malattia iniziale (fibrosi F0/F1/F2) e 16 con malattia avanzata (F3/F4), 6 pazienti cirrotici con compromissione epatica lieve (Classe A-Child-Pugh). L'età media rilevata è stata di 61,3 anni. 24 pazienti hanno assunto contemporaneamente anche farmaci antiretrovirali per l'HIV. Le terapie concluse sono state 45 di cui 7 (15,5%) a 8 settimane con (glecaprevir/pibrentasvir), 38 (84,4%) a 12 settimane (24 con sofosbuvir/velpatasvir, 2 con glecaprevir/pibrentasvir, 2 con elbasvir/grazoprevir). La terapia è stata efficace in 45 pazienti, poiché 12 settimane dopo la fine del trattamento la risposta virologica sostenuta (SVR12), intesa come valori di HCV RNA, è stata ≤ 0 . Due pazienti non hanno completato il trattamento, 1 perso al *follow-up* e l'altro con ADR (*Adverse Drug Reaction*) al sofosbuvir/velpatasvir (nausea, vomito, diarrea, cefalea). Per 2 pazienti in terapia con glecaprevir/pibrentasvir per 12 settimane si è dato seguito all'accordo negoziale con *capping*.

Conclusioni. La sorveglianza del farmacista e la stretta collaborazione con i clinici sono risultati fondamentali per l'aderenza alla terapia, seppure agevolata dalla breve durata e dalla bassa percentuale di reazioni avverse. Le nuove terapie *interferon-free* con DAAs di seconda generazione confermano il successo verso la completa eradicazione del virus.

REAL-WORLD DATA E SICUREZZA DEI BIOSIMILARI DI ADALIMUMAB

De Maddi Gian Marco, Esposito Bernardo, Marroccella Annamaria
*Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco, Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro,
Napoli*

Introduzione. Da ottobre 2018 è cominciata la commercializzazione dei biosimilari di adalimumab, inibitore del TNF- α , attivo su differenti patologie autoimmuni. Come per i biosimilari degli anti TNF- α già in commercio, i *real-world data* e gli studi di farmacovigilanza sono fondamentali per lo sviluppo di evidenze a garanzia dell'efficacia e della sicurezza dei biosimilari di adalimumab. Gli autori hanno inteso investigare il profilo di sicurezza dei biosimilari di adalimumab nella pratica clinica e di stabilire un confronto con il medicinale di riferimento, attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) a seguito dell'uso di questi farmaci.

Metodi. Con l'ausilio del Sistema RAM, attraverso cui AIFA ha reso pubblici i dati delle segnalazioni di ADR ai medicinali inserite in RNF, si è potuto stabilire per i biosimilari di adalimumab e l'originatore, il numero totale di segnalazioni registrate; il numero e la percentuale di segnalazioni per livello di gravità; il numero e la percentuale di eventi avversi aggregati per apparato o organo interessato e infine il numero e la percentuale di eventi avversi aggregati per sintomo, segno, malattia oppure diagnosi. Le ADR raccolte sono state confrontate con quanto descritto nel paragrafo "Effetti indesiderati" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di tali medicinali.

Risultati. Considerata la recente immissione in commercio dei biosimilari, l'analisi riguarda il primo semestre del 2019. Sono state raccolte e valutate tutte le segnalazioni di ADR dei biosimilari e del medicinale di riferimento: 270 segnalazioni con 621 eventi avversi registrati per i biosimilari e 265 segnalazioni con 406 eventi avversi registrati per l'originatore.

Conclusioni. Gli eventi avversi registrati in RNF per i biosimilari e il medicinale di riferimento sono effetti indesiderati comuni e molto comuni riportati negli RCP. Nonostante l'analisi riguardi un limitato intervallo di tempo, l'esame quantitativo e qualitativo delle ADR segnalate e inserite in RNF non ha evidenziato specifici rischi nell'impiego dei biosimilari di Adalimumab e il loro profilo di sicurezza è sostanzialmente sovrapponibile al medicinale di riferimento. Si reputa di grande interesse il costante monitoraggio dei dati di *real-world* relativi alla sicurezza dei biosimilari di Adalimumab, al fine di dissipare dubbi e perplessità circa l'impiego efficace ma soprattutto sicuro di questi medicinali in terapia. In considerazione dell'amplessima platea di pazienti trattati, l'uso dei biosimilari di Adalimumab non può non avere un considerevole impatto favorevole sui costi della sanità pubblica, contribuendo a conciliare l'accessibilità con la sostenibilità delle cure.

OTTIMIZZAZIONE DELL'ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIA CRONICA: UN PROGETTO CON LE FARMACIE DEL TERRITORIO

Deambrosis Paola, Pignataro Emma, Troiano Giovanna, Scroccaro Giovanna
Direzione Farmaceutico, Protetica, Dispositivi Medici, Regione Veneto, Venezia

Introduzione. Nell'ambito della Farmacia dei Servizi, la Regione Veneto ha avviato, a partire dal 2017, un progetto regionale che ha coinvolto le farmacie territoriali, con l'obiettivo di migliorare l'aderenza alle terapie farmacologiche di pazienti affetti da patologie croniche.

Metodi. Il progetto è stato strutturato in una fase di formazione specifica, propedeutica alla seconda fase, che ha previsto sia eventi residenziali che corsi FAD, rivolta ai farmacisti partecipanti al progetto. La seconda fase, avviata in aprile 2019 per la durata di due anni, ha quindi previsto l'effettiva presa in carico dei pazienti affetti da diabete o Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), non aderenti o scarsamente aderenti alle terapie, e lo svolgimento di attività da parte del farmacista volte ad incrementarne l'aderenza mediante attività di *counselling* individuale e azioni di comunicazione strutturata, condivisa con i diversi professionisti sanitari. Per le finalità del progetto, i pazienti con una proporzione di giorni coperti dalle terapie compresa tra il 40-80% sono stati classificati "scarsamente aderenti" al trattamento, e i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 40% sono stati classificati "non aderenti". Il farmacista somministra ad ogni paziente arruolato, un questionario per indagare le motivazioni della non aderenza e procede con azioni definite in base al grado di aderenza del paziente stesso. Sono inoltre previsti due incontri di *follow-up* a distanza di 6 - 12 mesi dall'arruolamento. Le attività svolte potranno essere oggetto di remunerazione al raggiungimento dei risultati attesi, quantificati da indicatori di esito e di processo.

Risultati. Complessivamente sono stati identificati, nell'ambito del progetto, 48.727 pazienti non aderenti o scarsamente aderenti alle terapie, con diabete o BPCO. Sono state formate 674 farmacie su un totale di 1.440 (46,8%) nella Regione Veneto, con una media di 72 pazienti arruolabili per farmacia. Dopo 6 mesi di arruolamento dei pazienti, solo 309 farmacie risultano aver svolto le attività relative alla seconda fase. Il progetto è stato proposto a 3.035 pazienti, con l'86% di adesione.

Conclusioni. Ad oggi poche farmacie hanno iniziato ad arruolare pazienti. Pur considerando che è richiesto da parte della farmacia un investimento in termini di tempo e di risorse, essendo di fatto la prima volta che parte un progetto strutturato a livello regionale di "presa in carico" del paziente non aderente, la bassa partecipazione delle farmacie dovrà essere valutata con le rappresentanze sindacali e gli ordini dei farmacisti. Di contro è emersa invece una buona adesione da parte di pazienti.

ANALISI SULLA SICUREZZA D'IMPIEGO DEGLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K E I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI IN RAPPORTO ALL'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONE AVVERSE

Falchi Valentina (a), Pezone Alba Maria Teresa (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)

(a) *Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca*

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

Introduzione. Gli Antagonisti della Vitamina K (AVK) rappresentano la terapia anticoagulante di riferimento: presentano, tuttavia, diversi limiti: necessità di un continuo monitoraggio e aggiustamenti posologici. Una valida alternativa è costituita dai Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Lo scopo dello studio è mostrare e confrontare i dati di sicurezza di impiego dei NAO e AVK valutati sulla base della segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci (ADR).

Metodi. Sono state considerate le ADR inserite, per entrambe le classi di farmaci, in Rete Nazionale di Farmavigilanza (RNF) a livello nazionale, dal 1 gennaio 2014 al 30 settembre 2019. La successiva analisi è stata quella di individuare le ADR della Regione Toscana (RT) e dell'Azienda Sanitaria Toscana Nord Ovest (ATNO) in modo da confermare o no se le caratteristiche delle segnalazioni per le due classi di farmaci sono sovrapponibili a quelle inserite a livello nazionale.

Risultati. Le segnalazioni a livello nazionale degli AVK inserite in RNF nel periodo di osservazione sono 11.609 (90% Warfarin e 10% Acenocumarolo). In RT le segnalazioni inserite sono 3.035 (91,3% Warfarin e 8,7% Acenocumarolo) e in ATNO 261 (94,6% warfarin e 5,4% acenocumarolo). Le reazioni avverse più segnalate sono: INR aumentato (circa 13%), ed epistassi (circa il 10%) in tutte le realtà studiate. Le segnalazioni dei NAO inserite in RNF sono 9.950 (30,1% Rivaroxaban, 22,3% Apixaban, 8,2% Edoxaban e 39,4% Dabigatran). In regione Toscana le segnalazioni inserite sono 1.961 e in ATNO 264. Anche a livello regionale e locale il principio attivo più segnalato, appartenente alla classe dei NAO è Dabigatran (circa 38%) e il meno segnalato è Edoxaban (7%). Andando ad analizzare anno per anno il numero di Reazioni avverse segnalate, in regione Toscana è stato riscontrato un incremento del 72% per i Nao e 26% per AVK. La stessa tendenza è stata riscontrata anche nell'ambito dell'ATNO.

Conclusioni. I risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati di segnalazione spontanea confermano che l'andamento delle segnalazioni per i NAO e per gli AVK a livello regionale e locale segue lo stesso andamento del livello nazionale. L'incremento delle segnalazioni della classe dei NAO rispetto agli AVK, non deve essere interpretata come una minore sicurezza di impiego, bensì come la risultante di una maggiore attenzione e sensibilità degli operatori sanitaria sulla sicurezza di impiego di questa classe di farmaci.

PREPARAZIONI GALENICHE PER LE MALATTIE RARE: AZIONI PER MIGLIORARE LA SICUREZZA DELLA POSOLOGIA E LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE

Falchi Valentina (a), Pezone Alba Maria Teresa (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)

(a) Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca

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

Introduzione. Reperire i farmaci non in commercio in Italia, lavorare a preparazioni galeniche *ad hoc* per ogni paziente, affetto da Malattie Rare consente l'accesso a tutte quelle terapie orfane sia in regime ospedaliero che territoriale. Il Laboratorio Galenico, con la sua attività si fa garante di verificare l'appropriatezza del trattamento in base alle normative, alle evidenze scientifiche e ai protocolli terapeutici e gestisce il processo di acquisto, gestione e distribuzione del farmaco, allestendo tutte quelle preparazioni non presenti in commercio come specialità. I preparati galenici sono farmaci e rimedi allestiti direttamente dal farmacista in laboratorio. a partire da principi attivi o sostanze chimiche e sostanze ausiliarie. Il ruolo del farmacista preparatore è anche quello di ideare una formulazione al fine di garantire l'esattezza del dosaggio ed agevolare la compliance del paziente.

Metodi. Sono state analizzate le preparazioni Galeniche allestite nel primo semestre del 2019 all'interno del Laboratorio di Galenica dell'ospedale della Versilia. In base alla produzione allestita nel periodo di riferimento, si evince una grande quantità di preparazioni allestite, sia in forma solida che in forma liquida, con maggiore produzione di cartine. Scopo dell'analisi è quello di individuare tutte quelle posologie che possono essere allestite in altra forma farmaceutica, come le capsule e valutarne i vantaggi di impiego.

Risultati. Nel primo semestre del 2019 si sono allestite un totale di 17.852 preparazioni, delle quali 13.822 cartine. Tali cartine sono impiegate per l'allestimento di tutte quelle terapie per le malattie rare. Considerando che l'allestimento di tali forme farmaceutiche comporta alcuni svantaggi sia per il preparatore, maggiori tempi di allestimento e la ripartizione manuale del dosaggio, che per il paziente, che potrebbe, durante la dissoluzione della cartina perdere del principio attivo. In seguito a queste considerazioni, per alcuni preparati (circa il 30% delle cartine) si è passati all'utilizzo delle capsule, ottimizzando così i tempi di allestimento, la precisione di dosaggio e migliorare la somministrazione della terapia.

Conclusioni. L'analisi svolta ha dimostrato che l'impiego di forme farmaceutiche alternative alle cartine, ove possibile, risulta essere vantaggioso sia in termini di sicurezza e precisione della preparazione stessa, sia in termini di migliore compliance del paziente.

SCLEROSI MULTIPLA: SICUREZZA DEI FARMACI ORALI SULLA BASE DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE NELL'AMBITO DELLA REGIONE TOSCANA E DELL'AZIENDA TOSCANA NORD OVEST

Falchi Valentina (a), Pezone Alba Maria Teresa (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)

(a) *Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore. Lucca*

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

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa e infiammatoria demielinizzante che presenta un decorso cronico e invalidante; lo scopo dei farmaci è di rallentare il decorso della malattia, ridurre la gravità e l'impatto dei sintomi sulla qualità di vita. Dal 2010 sono disponibili tre farmaci orali: fingolimod, Teriflunomide (TRF) e Dimetil Fumarato (DMF). Questi ultimi farmaci aumentano la *compliance* del paziente farmaci grazie alla differente via di somministrazione (orali) rispetto ai farmaci in uso precedentemente. Per valutarne la sicurezza sono state analizzate le reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions* - ADR) dei tre farmaci sia a livello Regionale che a livello dell'Azienda Sanitaria Toscana Nord Ovest (ATNO), considerando la completezza, gravità e tipologia di *System Organ Class* coinvolta.

Metodi. Sono state estratte dalla Rete Nazionale di farmacovigilanza il numero di ADR per ogni farmaco sia a livello Regionale che dell'ATNO, dal 1/1/2014 al 30/9/2019. Queste segnalazioni sono state analizzate scegliendo come criterio la gravità.

Risultati. A livello Regionale le segnalazioni relative a fingolimod nel periodo d'indagine sono 56 (39% gravi), mentre a livello dell'ATNO sono state 5 (20% gravi). Il maggior numero di reazioni avverse gravi sono a carico dell'apparato cardiovascolare (blocco atrio-ventricolare, bradicardia). Per quanto riguarda il farmaco teriflunomide, sono state individuate a livello regionale 9 segnalazioni, di cui l'11% gravi a carico del sistema emolinfopoietico (neutropenia, anemia). A livello di ATNO le segnalazioni inserite sono 2 e risultano non gravi. Le segnalazioni di reazione avversa a dimetilfumarato in Regione Toscana sono 36 di cui il 13% gravi. In Atno sono 12 di cui l'8% risultano gravi. Le reazioni avverse gravi individuate riguardano l'insorgenza di infezioni a carico del sistema gastrointestinale (gastroenteriti). Dall'analisi effettuata è risultato che una segnalazione grave, purchè non del tutto completa, in seguito all'applicazione del metodo di correlazione nesso di casualità di Naranjo, ha stabilito come "possibile" l'insorgenza di carcinoma mammario in seguito all'assunzione di dimetilfumarato.

Conclusioni. Da questa analisi possiamo affermare che il numero di segnalazioni di reazione avversa ai farmaci orali per la Sclerosi Multipla è esiguo e che quindi questi farmaci risultano essere ben tollerati. I farmaci più segnalati risultano essere fingolimod e dimetilfumarato. Inoltre aver individuato una segnalazione con

“possibile” correlazione tra assunzione di dimetilfumarato e carcinoma alla mammella, produrrà un atteso effetto di maggiore monitoraggio su questi nuovi farmaci, riducendo il sempre frequente fenomeno della sottosegnalazione.

APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DEI COLLIRI ANTIGLAUCOMA: ESPERIENZA DI REGGIO EMILIA

Ferretti Alessandra (a), Gabrielli Laura (a), Pignatti Fabio (b), Pellati Morena (b), Ragni Pietro (c), Marchesi Cristina (d), Gradellini Federica (a)

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

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

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

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

Introduzione. Il Gruppo Appropriatezza Prescrittiva dell'Azienda USL di Reggio Emilia (GAP), composto da Medici di Medicina Generale (MMG), farmacisti, referenti del Dipartimento Cure Primarie e referenti della Struttura Complessa Governo Clinico ha ritenuto opportuno intraprendere il monitoraggio sui consumi locali dei colliri antiglaucoma con l'obiettivo di individuare eventuali fenomeni di iperprescrizione.

Metodi. Attraverso l'utilizzo di un software sono stati estratti i nominativi degli assistiti residenti nel territorio dell'Azienda USL di Reggio Emilia a cui sono stati erogati più di 15 pezzi di colliri antiglaucoma (ATC S01E) nell'anno 2018. Il monitoraggio è riferito al flusso Farmaceutica Convenzionata. La successiva analisi è stata effettuata considerando i singoli principi attivi prescritti, le dosi previste in scheda tecnica ed i confezionamenti presenti in commercio. Inoltre, per ogni principio attivo è stato stabilito un nuovo *cut-off* teorico di pezzi massimi prescrivibili. Il monitoraggio così impostato ci ha permesso di selezionare i casi di iperprescrizione di colliri antiglaucoma, in base alle condizioni autorizzate di utilizzo dei medicinali tenendo conto: delle condizioni autorizzate di utilizzo dei medicinali, del confezionamento e di possibili perdite di prodotto e/o di esigenze logistico/organizzative dell'assistito.

Risultati. Il principio attivo più prescritto nell'Azienda USL di Reggio Emilia nell'anno 2018 è Travoprost (172 assistiti). I casi di iperprescrizione di Travoprost emersi sono stati 26. Gli altri casi di iperprescrizione emersi sono stati: 20 per Latanoprost, 38 per Timololo associazioni, 30 per Timololo, 10 per Brinzolamide, 3 per Brimonidina, 7 per Carteololo, 3 per Betaxololo, 8 per Dorzolamide, 2 per Levobunololo, 1 per Bimatoprost.

Conclusioni. L'analisi che abbiamo strutturato ha messo in evidenza che i colliri antiglaucoma sono medicinali molto prescritti sul territorio, per questo motivo abbiamo deciso di contattare telefonicamente alcuni MMG selezionati casualmente, informandoli sui risultati emersi dall'indagine. Molti non erano consapevoli della propria situazione prescrittiva e hanno ritenuto il *feedback* molto utile al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. Il GAP ha inoltre inviato una lettera rivolta agli oculisti per richiamare l'importanza di riportare sempre nei referti di visita oculistica la posologia del collirio prescritto ed una Nota informativa ai MMG sottolineando l'importanza di un costante monitoraggio dell'aderenza terapeutica dell'assistito, anche per evitare il frequente e noto fenomeno della mancata aderenza alla terapia antiglaucomatosa. Nei prossimi mesi andremo a verificare con la medesima metodologia se gli interventi effettuati avranno portato ad un miglioramento dei risultati.

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), Gradellini Federica (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 USL, Reggio Emilia

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

Introduzione. I risultati di un progetto di farmacovigilanza attiva nella regione Emilia-Romagna evidenziano che la popolazione di età ≥ 65 anni è esposta a numerose interazioni farmacologiche potenzialmente causa di Eventi Avversi (EA). Il Dipartimento Farmaceutico dell'AUSL di Reggio Emilia ha deciso di coinvolgere i propri medici di medicina generale (MMG), ai quali è stato presentato il progetto con i relativi dati prescrittivi regionali e locali. Nel distretto di Reggio Emilia, alcune delle associazioni risultate di più frequente riscontro sono: Ace inibitori/Sartani-FANS, Antagonisti Vitamina K-FANS, SSRI- FANS, Diuretici-FANS, Metformina-FANS, SSRI-ASA, NAO-FANS. Tali interazioni possono causare come EA: emorragie, ipertensione, nefrotossicità, prolungamento del tempo di protrombina, acidosi lattica. Considerata la pericolosità di tali eventi, il Dipartimento Cure Primarie dell'AUSL di Reggio Emilia in collaborazione con alcuni medici coordinatori di nucleo, il Dipartimento Farmaceutico, il Governo Clinico aziendale ed il Sistema Informativo *Accountability-Performance*, ha ritenuto opportuno impostare un progetto di miglioramento 2018-2019 sul monitoraggio di tali associazioni.

Metodi. Il Dipartimento Farmaceutico, in collaborazione con il Sistema Informativo *Accountability-Performance*, ha inviato ad ogni MMG l'elenco dei pazienti di età ≥ 65 anni che nel secondo semestre 2017 sono stati esposti alle interazioni selezionate. Per l'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. Tutti i MMG hanno ricevuto il proprio report (113 MMG coinvolti).

Risultati. I medici hanno registrato su un format Excel, per ciascuna interazione e per ogni paziente, se l'evento avverso si era effettivamente verificato, se la terapia era tuttora in corso, la valutazione circa la possibilità di sostituire l'associazione farmacologica potenzialmente pericolosa con altre terapie prive di interazioni, la possibilità di sospendere uno dei due farmaci interagenti, la decisione di intraprendere altre azioni. A maggio 2019 i MMG hanno ricevuto un nuovo elenco dei pazienti esposti alle interazioni potenzialmente pericolose nel secondo semestre 2018, per verifica di una

riduzione/variazione del numero/tipologia dei pazienti esposti. A inizio 2020 saranno condivisi in incontri di nucleo i dati delle interazioni farmacologiche rilevati nelle due fasi di monitoraggio.

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.

USO DI TGC E SVILUPPO DI RESISTENZE BATTERICHE: UNO STUDIO CASO CONTROLLO NELLA PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

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

(a) *Sapienza Università di Roma, Roma*

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

(c) *Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Provincia Autonoma di Bolzano, Bolzano*

Introduzione. La resistenza agli antibiotici è un fenomeno che si verifica naturalmente, ma l'uso improprio negli esseri umani e negli animali sta accelerando questo processo. Un numero crescente di infezioni diventa sempre più difficile da curare, comportando ricoveri più lunghi, costi medici più elevati e un aumento di morbilità e mortalità. L'obiettivo è valutare, in una popolazione a bassa prevalenza d'uso di antibiotici, se un precedente utilizzo di questi farmaci sia associato alla comparsa di una resistenza clinicamente rilevante di *Escherichia coli* alle Cefalosporine di III Generazione (3GC), una delle resistenze più diffuse e critiche in Italia.

Metodi. Lo studio caso-controllo sui dati del 2016 è stato condotto mediante il collegamento tra tre archivi sanitari della Provincia Autonoma di Bolzano: Archivio dei laboratori degli ospedali; Archivio della prescrizione farmaceutica; Archivio dei ricoveri ospedalieri. Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti per i quali la resistenza di *Escherichia coli* alle 3GC è stata testata dal laboratorio regionale di microbiologia di riferimento. Sono stati definiti "casi" i soggetti con isolato positivo, resistenti alle 3GC, e sono stati confrontati con i soggetti con isolato negativo (controlli) rispetto all'uso precedente di antibiotici. Attraverso il *record linkage* con l'archivio della prescrizione farmaceutica, sono stati calcolati, per ogni individuo, il numero totale di prescrizioni di qualsiasi antibiotico e di 3GC nei cinque anni precedenti. Attraverso il database dei ricoveri ospedalieri, sono state recuperate le informazioni sui potenziali confondenti: numero di ricoveri ospedalieri, giorni di ricovero, numero di interventi chirurgici, diagnosi di malattie croniche. L'associazione tra l'uso precedente di qualsiasi antibiotico e lo sviluppo della resistenza dell'*Escherichia coli* alle 3GC, è stata stimata mediante un modello di regressione logistica condizionato. La stessa analisi è stata ripetuta testando l'uso precedente esclusivo di 3GC.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 241 casi e 1.553 controlli. Dall'analisi si evince che ricevere almeno una prescrizione di antibiotico nell'anno precedente porta ad un OR grezzo di 2,69 (IC 95% 2,00-3,61) di sviluppare resistenze alle 3GC da parte di *Escherichia coli*, mentre ricevere almeno una prescrizione di 3GC nell'anno precedente porta ad un OR grezzo di 1,73 (IC 95% 1,12-2,67) di sviluppare resistenze alle 3GC. Sono in corso analisi multivariate per approfondire l'effetto di eventuali confondenti.

Conclusioni. I risultati mostrano una associazione positiva tra consumo recente di antibiotici e insorgenza di resistenze batteriche alle 3GC.

MULTIDRUG-RESISTANT: RISULTATI DAL MONITORAGGIO D'USO DI TIGECICLINA E MEROPENEM

Funes Manuela (a), Ucciero Andrealuna (b), Rossati Antonella (c), Narducci Fabio (d), Ferrari Cinzia (d), Pisterna Alessia (d)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Novara*

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

(c) *Struttura Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara*

(d) *Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara*

Introduzione. Nell'ultimo Rapporto OsMed tetracicline e carbapenemi sono tra gli Antibiotici (Ab) a maggior spesa tra quelli più rilevanti nelle forme di *Multidrug-Resistant* (MDR). In accordo con gli interventi di *antimicrobial stewardship* aziendali, nel 2015 è stata introdotta la Richiesta Motivata antibiotici (RM); nel 2017 il gruppo multidisciplinare (infettivologi, microbiologi e farmacisti) ha predisposto la raccolta delle RM tramite un Database (DB). Obiettivi: valutazione dell'appropriatezza d'uso di Tigeciclina (T) e Meropenem (M) nel periodo 2017-2018 in termini di durata delle terapie, indicazione terapeutica, presenza di richieste duplicate per lo stesso paziente, controllo delle giornate di degenza totali e nei diversi dipartimenti attraverso l'utilizzo del portale regionale SAS.

Metodi. DB e RM contengono: anagrafica paziente, diagnosi, principio attivo, dosaggio, indicazione terapeutica, specifica se prescrizione empirica o conseguente a consulenza infettivologica. Il gestionale amministrativo della Farmacia Ospedaliera è stato usato per estrapolare i consumi di T e M.

Risultati. Nel periodo di osservazione 1010 soggetti hanno ricevuto prescrizioni di T e M: in entrambi i casi si osserva una diminuzione dei pazienti trattati nel 2017 rispetto al 2018 (M da 473 a 360/T da 93 a 84). In tutti i casi le richieste sono in linea con le indicazioni di scheda tecnica dei due Ab. Nel 2018, dei 360 pazienti trattati con M la maggior parte aveva infezioni del tratto respiratorio inferiore (34%), con durata di terapia media 7-10 giorni; degli 84 pazienti trattati con T, la maggior parte aveva infezioni complicate intra-addominali (57%), con durata media di terapia di 5 giorni. Dei pazienti trattati con M, solo 19 hanno ricevuto prescrizioni duplicate, e di questi la metà era ricoverato nel Dipartimento Onco-Ematologico. Solo 2 pazienti trattati con T sono stati ricoverati in un reparto di lunga degenza e hanno ricevuto una seconda terapia.

Conclusioni. La prescrizione di terapie Ab ad ampio spettro, solo a quei pazienti che ne abbiano reale necessità, fa parte della *policy* di *stewardship* antimicrobica aziendale, mirata ad evitare la selezione di resistenze ed un aumento dei costi. La quota, seppur bassa, di soggetti con prescrizioni duplicate mostra come sia fondamentale la presenza di un gruppo multidisciplinare dove poter discutere e sottoporre ad audit i singoli casi apparentemente non conformi. Sviluppi futuri sono volti a implementare le informazioni da raccogliere al fine di rilevare e auspicabilmente fermare tempestivamente la diffusione delle MDR.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI BIOLOGICI PER LE PATOLOGIE INFIAMMATORIE

Garreffa Maria Roberta, Vitale Pierpaolo, De Franco Iannuzzi Antonio
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Provinciale, Crotone

Introduzione. L'introduzione nella pratica clinica di farmaci biologici ha rappresentato un nuovo traguardo per la cura di patologie infiammatorie immuno-mediate fortemente disabilitanti. La Regione Calabria ha adottato le Linee Guida per l'utilizzo dei farmaci biologici impiegati in area Reumatologica, Dermatologica e Gastroenterologica, con le quali è stata prevista la redazione di schede specifiche di terapia da parte dei medici specialisti afferenti a strutture accreditate individuate dalle Regioni al fine di implementare l'appropriatezza prescrittiva. Abbiamo condotto un'analisi con l'obiettivo di valutare l'andamento prescrittivo di tali medicinali nel territorio della nostra Azienda Sanitaria.

Metodi. Sono state analizzate le schede di terapia pervenute al Servizio Farmaceutico Territoriale della nostra Azienda Sanitaria (circa 164.000 abitanti). Dal database aziendale sono stati estratti i dati relativi all'erogazione di farmaci biologici nel periodo gennaio 2018 - agosto 2019 e successivamente elaborati utilizzando un foglio di lavoro elettronico, ponendo l'attenzione su eventuali *shift* terapeutici.

Risultati. I pazienti sottoposti a terapia con farmaci biologici sono in totale 556, di cui il 61,15% colpiti da patologie reumatologiche, il 29,32% con affezioni dermatologiche ed il 9,53% affetti da malattie gastrointestinali. Nel periodo gennaio-agosto 2019 si osserva un incremento del numero di pazienti pari al 6,64% rispetto all'intero anno 2018; analogamente l'utilizzo di tali medicinali nei primi otto mesi del 2019 è aumentato del 22,72% rispetto allo stesso periodo del 2018. Approfondendo l'analisi si evince che l'11,15% dei pazienti ha avuto uno shift ad altro farmaco biologico; nell'88,71% dei casi il cambio è da attribuire ad inefficacia terapeutica, mentre il restante 11,29% è passato al relativo biosimilare ($\Delta\%$ 2019-2018 = +33,33%).

Conclusioni. L'accesso ai farmaci biologici ha determinato un significativo miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Data la complessità delle patologie infiammatorie immuno-mediate, spesso si manifesta la criticità della prima diagnosi per l'individuazione esatta della patologia e, di conseguenza, della corretta terapia. L'utilizzo dei farmaci biologici aumenta costantemente vista la loro efficacia nei pazienti affetti dalle forme più severe e resistenti alle terapie di prima linea con corticosteroidi e farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* - DMARDs). Anche l'uso dei biosimilari nell'arco del periodo in esame ha visto un incremento; ci si propone, pertanto, di avviare un programma di sensibilizzazione alla prescrizione dei farmaci biosimilari, nel rispetto di quanto previsto dal secondo *Position Paper* dell'AIFA, in un'ottica di sostenibilità del Sistema Sanitario mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY ED EPATITI IATROGENE: RUOLO DELLA FARMACOVIGILANZA NEL MONITORAGGIO E NEL SUPPORTO ALLA PRATICA CLINICA

Gatta Giulia (a), Pigato Massimiliano (b), Guarneri Francesco (a), Bettoni Daria (a), Testa Tullio Elia (a)

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

(b) Farmacia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Garda, Desenzano del Garda, Brescia

Introduzione. Il *Drug Induced Liver Injury* (DILI) è il danno epatico provocato da xenobiotici attivi, quali farmaci, fitoterapici o supplementi dietetici. La tossicità iatrogena spesso coinvolge il fegato, uno dei principali organi deputati a metabolismo ed eliminazione di farmaci. Anche il crescente mercato degli integratori e dei fitoterapici, spesso assunti per automedicazione, nell'errata convinzione che l'origine naturale sia garanzia di sicurezza, determina l'incremento dei casi di epatotossicità. La sensibilizzazione e la collaborazione dei clinici hanno permesso di valutare, nella *real-life*, l'incidenza di avventi avversi a carico del fegato. La segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il monitoraggio e l'analisi ha l'obiettivo di ovviare alla criticità della sottosegnalazione, legata alle difficoltà di interpretazione dei sintomi e di fare diagnosi.

Metodi. La scheda di raccolta dei dati, appositamente predisposta e compilata con il contributo del clinico, è stata accompagnata da una scala di valutazione del nesso di causalità, basata sull'algoritmo di Naranjo e sulla scala validata da Maria e Victorino; essa considera: relazione tra assunzione del farmaco e comparsa della sintomatologia, esclusione di cause alternative, manifestazioni extra-epatiche, presenza in letteratura di casi antecedenti. Per la raccolta e l'elaborazione dei dati è stato sviluppato un database Excel, contenente le informazioni necessarie alla segnalazione degli eventi avversi nella RNF.

Risultati. Lo studio ha rilevato 69 casi di DILI, inseriti in RNF e segnalati da differenti reparti. Le classi farmacologiche coinvolte includono: antitubercolari (27), anticorpi monoclonali ed antitumorali (8), inibitori delle protein-chinasi (8), antibatterici (6), antifungini (4), immunomodulatori (3), acidi biliari (3), antiepilettici (2) e FANS (2); in singoli casi, antitiroidei, ipolipemizzanti, antiprogesterinici, antidepressivi, immunostimolanti ed inibitori diretti del fattore Xa. L'alterazione degli indici di funzionalità epatica si è manifestata accompagnata da una diversa sintomatologia nel 60% dei casi. Le azioni intraprese sono state: sospensione del farmaco sospetto e terapia di supporto per il recupero della normale funzionalità epatica. La maggior parte dei danni iatrogeni a carico del fegato è risultata prevenibile poiché noto il profilo di tossicità epatica del farmaco.

Conclusioni. La volontà di chiarire l'associazione causale tra esposizione a farmaci e rischio di insorgenza di danno epatico, contrastando il problema della sottosegnalazione, costituisce un supporto alla pratica clinica. La crescente disponibilità di informazioni sui profili di epatotossicità dei farmaci e l'appropriata valutazione del loro rapporto beneficio-rischio, unitamente alla prevenzione con il monitoraggio periodico della funzionalità del fegato, possono contribuire a minimizzare la comparsa di reazioni avverse.

ANALISI DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Gatti Francesca Chiara, Ferrari Sara, Bazzoni Elena, Chinelli Rebecca, Costa Luisa, De Masi Antonella, De Ponzio Maurice Oriente, Di Castri Lucio, Giusto Maria Luigia, Gregori Thérèse, Lapadula Silvia, Mazzari Martina, Melfa Alessandra, Sartori Alessia, Seccaspina Chiara, Radici Simonetta

Direzione Tecnica di Farmacia, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza

Introduzione. L'inibitore diretto orale della trombina (dabigatran) e gli inibitori del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) rappresentano la classe farmacologica dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO). Nella pratica clinica questa classe di farmaci trova impiego: nella fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, prevenzione degli eventi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio, trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) e infine nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti. Questo studio intende analizzare le sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) che si sono manifestate a seguito di una terapia anticoagulante con NAO nell'AUSL di Piacenza.

Metodi. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate e analizzate tutte le schede di segnalazione inserite dal 01/01/2017 al 30/09/2019. Tramite l'ausilio di tabelle pivot, sono state estratte le informazioni riguardanti caratteristiche demografiche dei pazienti, principio attivo sospetto, gravità della reazione, termine MedDRA che descrive la sospetta reazione avversa.

Risultati. Nel periodo considerato risultano 33 ADR inserite in RNF: 10 relative a Dabigatran, 9 relative ad Apixaban, 8 a Rivaroxaban e 6 a Edoxaban. La distribuzione demografica mostra una leggera prevalenza del sesso femminile (71%) e una maggiore incidenza nei pazienti con età compresa tra 70-80 anni. 6 sono le ADR segnalate come gravi, 2 delle quali riportavano come termine MedDRA emorragia. 27 sono le ADR segnalate come non gravi e le reazioni avverse maggiormente riportate sono prurito, eritema e pirosi gastrica. La maggior parte della ADR sono state segnalate usando la piattaforma web Vigifarmaco. La maggiore fonte di segnalazione risulta il medico ospedaliero (25 ADR), mentre le restanti segnalazioni (8) sono state a carico del medico di Medicina Generale.

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

FLUOROCHINOLONICI: MONITORAGGI PRESCRITTIVO

Gatti Francesca Chiara, Ferrari Sara, Bazzoni Elena, Chinelli Rebecca, Costa Luisa, De Masi Antonella, De Ponzio Maurice Oriente, Di Castri Lucio, Giusto Maria Luigia, Gregori Thérèse, Lapadula Silvia, Mazzari Martina, Melfa Alessandra, Sartori Alessia, Seccaspina Chiara, Radici Simonetta

Direzione Tecnica di Farmacia, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza

Introduzione. L'Agenzia italiana del Farmaco con Nota Informativa importante su medicinali contenenti fluorochinoloni del 08/04/2019 ha reso noto che sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinoloni e le loro indicazioni nei paesi dell'Unione Europea, a seguito di reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso. L'AIFA ha inoltre sconsigliato l'uso dei fluorochinoloni nel trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti, nella prevenzione della diarrea del viaggiatore o nelle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori. Inoltre andrebbero utilizzati con prudenza negli pazienti con compromissione renale o sottoposti a trapianto d'organo solido, o trattati contemporaneamente con corticosteroidi e negli anziani, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore. Obiettivo di questo studio è analizzare l'andamento prescrittivo di questa classe di antibiotici all'interno dell'Ospedale di Piacenza e sul territorio.

Metodi. È stato analizzato il prescritto da gennaio a maggio 2019 confrontato con il quadrimestre dell'anno precedente, avvalendosi del supporto del Controllo di gestione. Sono state analizzate le prescrizioni in convenzionata e il consumato interno ospedaliero espresso in *Defined Daily Dose* (DDD).

Risultati. La farmaceutica convenzionata risulta diminuita 74.706,00 DDD contro 101.676,00 DDD dell'anno precedente; il principio attivo maggiormente prescritto risulta essere la levofloxacina (43.087,5 DDD nel 2019 e 59.817,5 DDD nel 2018). Il consumo interno ospedaliero è stato di 8.275,5 DDD contro 10.468 del quadrimestre precedente, con levofloxacina come farmaco maggiormente consumato (4.851,5 DDD nel 2019 e 6.571,5 DDD nel 2018). Il consumo di questa classe di antibiotici risulta diminuito sia a livello ospedaliero sia territoriale.

Conclusioni. La Farmacia Territoriale, attraverso gli incontri di nucleo con i medici di base, ha illustrato i temi trattati dalla nota informativa e ha sensibilizzato gli stessi sull'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse. È auspicabile quindi che ne venga fatto sempre più un impiego consapevole.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI DUPILUMAB: VALUTAZIONE DI FARMACOUTILIZZAZIONE

Giusto Maria Luigia, Mazzari Martina, Bazzoni Elena, Chinelli Rebecca, De Masi Antonella, De Ponzio Maurice Oriente, Di Castri Lucio, Ferrari Sara, Gatti Francesca Chiara, Lapadula Silvia, Melfa Alessandra, Sartori Alessia, Seccaspina Chiara, Radici Simonetta

Direzione Tecnica di Farmacia, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza

Introduzione. L'anticorpo monoclonale dupilumab agisce bloccando la trasduzione del segnale della via interleuchina IL-4/IL-13 e riduce molti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2. È il primo farmaco biologico indicato e rimborsato SSN per il trattamento della dermatite atopica (AD) grave negli adulti eligibili alla terapia sistemica, per i quali la ciclosporina risulta controindicata, inefficace o non tollerata. Per tale indicazione l'AIFA ha riconosciuto a dupilumab il requisito di innovatività terapeutica. Obiettivo del lavoro è effettuare una prima valutazione della situazione prescrittiva correlata alle caratteristiche dei pazienti. La prescrizione avviene su registro web AIFA.

Metodi. Sono state analizzate le schede di eleggibilità, le prescrizioni, le dispensazioni e le rivalutazioni disponibili dall'1/12/2018 al 30/09/2019. Si è valutato: numero pazienti, indicazione, pregressi trattamenti, motivazione dell'interruzione della ciclosporina, comorbilità, qualità di vita espressa al basale e all'ultima rivalutazione, durata del trattamento, eventuali reazioni avverse (ADR). Si è stratificata la popolazione per età/sexo.

Risultati. Sono stati inseriti in trattamento 12 pazienti (84% donne). L'età media è 39 anni donne (*range* 19-64), 55 uomini (*range* 19-46). Tutti hanno indicazione AD grave localizzata in zone visibili e/o sensibili (8 in viso-collo-mani). 11 avevano assunto precedentemente corticosteroidi e immunomodulatori topici, 11 corticosteroidi sistemici, 2 anche alitretinoina. Per 10 la ciclosporina risulta inefficace, 2 sono intolleranti. Le comorbilità riscontrate sono: 5 asma allergico, 9 rinite e/o congiuntivite allergica, 4 pazienti presentano entrambe, 2 infezioni cutanee batteriche. Il punteggio EASI (*Eczema Area and Severity Index*) medio al basale è 33, all'ultima rivalutazione si è ridotto in media del 99%. La valutazione media della qualità della vita con il *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) è 22 (21-30: effetti importanti sulla qualità di vita). All'ultima rivalutazione la variazione del punteggio DLQI rispetto al basale è in media di -22,7 con DLQI medio 0,2 (0-1: nessun effetto sulla qualità di vita). La durata media del trattamento è 7 mesi (*range* 10-1,5), il farmaco è somministrato a tutti in monoterapia e tutti continuano il trattamento. Non sono pervenute segnalazioni di sospette ADR.

Conclusioni. Dupilumab rappresenta un nuovo approccio terapeutico ed un'ulteriore opzione di trattamento per la AD. Le terapie farmacologiche finora disponibili per tale patologia non consentono la guarigione, ma solo di alleviarne i sintomi. Tuttavia a causa dei noti effetti collaterali o dell'inefficacia possono risultare inutilizzabili in determinati casi. Dai risultati ottenuti è emerso un netto miglioramento della severità ed estensione dell'eczema, della qualità di vita e buona tolleranza al trattamento.

SICUREZZA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI: ANALISI DEI DATI DI EUDRAVIGILANCE

Gozzo Lucia, Olimpieri Pier Paolo, Longo Laura, Vitale Daniela Cristina, Drago Filippo
*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Programma Interdipartimentale di Farmacologia,
Clinica Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania*

Introduzione. L'ADR più temuta da anticoagulanti è rappresentata dal sanguinamento intracranico, a causa delle possibili sequele irreversibili e l'alto tasso di mortalità. Il sanguinamento Gastrointestinale (GI) è più frequente ma meno spesso fatale. Un recente studio condotto su database di 5 paesi europei ha mostrato differenze nel profilo di sicurezza degli anticoagulanti orali. In particolare, il rischio di sanguinamento GI è risultato incrementato con dabigatran e rivaroxaban e ridotto con apixaban, mentre l'incidenza di sanguinamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) era incrementato dall'uso di rivaroxaban. Edoxaban non era incluso nell'analisi. Scopo di questo studio è quello di valutare i dati di sicurezza degli anticoagulanti orali provenienti dal sistema di segnalazione spontanea.

Metodi. Sono stati analizzati i dati delle sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) da anticoagulanti orali raccolti e resi pubblici su Eudravigilance (aggiornamento marzo 2019).

Risultati. Sono stati segnalati 244.149 *individual case safety report* (ICSR; 41,6% da rivaroxaban, 19,8% da dabigatran, 17,1% da warfarin, 16,3% da apixaban, 3,6% da acenocumarolo e 1,6% da edoxaban). I pazienti anziani sono i più rappresentati, in particolare nel gruppo di edoxaban e acenocumarolo. In più del 90% dei casi si tratta di ADR gravi, con un rischio maggiore per rivaroxaban (95,5%; OR 2,04 IC95 1,99-2,10), e minore per edoxaban (70,9%; OR 0,18 IC95 0,17-0,19). Le ADR fatali sono pari all'8,9%, in particolare per dabigatran (12,4%; OR 1,63 IC95 1,59-1,67). I disturbi GI e del SNC sono i più frequenti e rappresentano il 40,6% degli eventi fatali, con il 10,4% di ADR GI fatali per dabigatran (OR 2,39 IC95 2,25-2,53) e oltre il 20% di ADR del SNC fatali per VKA (acenocumarolo OR 1,69 IC95 1,51-1,89; warfarin OR 1,61 IC95 1,52-1,71) e rivaroxaban (OR 1,13 IC95 1,08-1,18). L'Italia è tra i primi paesi europei per numero di ICSR, dopo Francia, Germania e Regno Unito. A differenza degli altri paesi in cui il farmaco con più segnalazioni è il rivaroxaban (con percentuali dal 38 al 49%), il farmaco con più ADR in Italia è il warfarin (57%) seguito da dabigatran (15%).

Conclusioni. La segnalazione spontanea rimane uno dei sistemi più efficienti per raccogliere dati di sicurezza, nonostante numerosi limiti (sotto-segnalazione, bias di popolazione). Come atteso, gli eventi GI e del SNC sono i più riportati. Le differenze riscontrate potrebbero essere legate ad un utilizzo in popolazioni con rischio diverso. Studi di confronto diretto non sono disponibili per i 4 Nuovi Anticoagulanti Orali, e sarebbero necessari per valutarne il profilo di sicurezza.

QUALI SONO STATE LE DIFFERENZE DI GENERE RIGUARDO LE MODALITÀ DI UTILIZZO DEI TRIPTANI IN TOSCANA NEL 2017?

Hyeraci Giulia (a), Gini Rosa (a), Benemei Silvia (b), De Cesaris Francesco (b), Lupi Chiara (b), Geppetti Pierangelo (b), Roberto Giuseppe (a)

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

(b) Centro Cefalee e Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università degli Studi, Firenze

Introduzione. Lo scopo di questo studio è stato descrivere il profilo di utilizzo dei triptani nel 2017 nella popolazione toscana stratificata per genere.

Metodi. È stato effettuato uno studio di farmacoutilizzazione retrospettivo utilizzando il database dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) Toscana. Sono stati identificati gli utilizzatori prevalenti, ovvero i soggetti con almeno una dispensazione di un triptano nel 2017, e gli utilizzatori incidenti, ovvero i soggetti che non presentavano una dispensazione di triptani prima del 2017. Gli utilizzatori sono stati classificati in 4 categorie: sporadici (una sola dispensazione), occasionali (≥ 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata superiore a tre mesi), regolari (≥ 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata inferiore a tre mesi) e *overuser* (almeno 20 unità posologiche al mese per più di 3 mesi consecutivi). Sono stati inoltre individuati gli utilizzatori con un pregresso evento cardiovascolare acuto grave (ECVAG). Le analisi sono state stratificate per genere e classe d'età.

Risultati. Gli utilizzatori prevalenti sono risultati 19.509, di cui 6.162 (32%) incidenti. Il rapporto femmine:maschi nell'utilizzo dei triptani è risultato pari a 3,7:1 tra gli utilizzatori prevalenti e 3:1 tra gli utilizzatori incidenti. Per entrambi i sessi, il picco dell'incidenza d'uso è stato osservato nella fascia d'età 35-44 anni (maschi=1,4x1.000 abitanti, femmine=4,9x1.000 abitanti), mentre i valori più elevati di prevalenza d'uso sono stati osservati nella fascia d'età 45-54 anni (maschi=4x1.000 abitanti, femmine=17x1.000 abitanti). Gli utilizzatori con ≥ 65 anni sono risultati l'11% sia degli utilizzatori prevalenti che di quelli incidenti. Tra gli utilizzatori incidenti, le femmine hanno mostrato una maggiore tendenza a fare uso regolare di triptani rispetto ai maschi (28% vs 21%). Gli *overuser* sono risultati una percentuale esigua dei nuovi utilizzatori in entrambi i sessi (0,1%), tuttavia tale profilo di utilizzo si è presentato più frequentemente tra gli utilizzatori prevalenti (2,1% tra i maschi e 1,5% tra le femmine). Tra gli utilizzatori incidenti, la percentuale di soggetti con un pregresso ECVAG è risultata del 5,5% nei maschi e del 2,1% nelle femmine.

Conclusioni. Come atteso dall'epidemiologia dell'emigrania, l'incidenza e la prevalenza d'uso dei triptani sono risultate sensibilmente superiori nelle femmine in ogni fascia d'età considerata. Al fine di ridurre gli eventi avversi, l'utilizzo dei triptani dovrebbe essere attentamente monitorato nei soggetti anziani, negli *overuser* e in coloro che hanno già avuto un ECVAG.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA: “SENSIBILIZZAZIONE E SICUREZZA D’USO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI.” ESPERIENZA DELL’AZIENDA SANITARIA LOCALE DI REGGIO EMILIA

Iori Elisa, del Giudice Serena, Soave Francesca Saveria, Biagioni Federica, Gradellini Federica

Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. La Farmacovigilanza attiva consente di raccogliere dati provenienti da specifici sotto-gruppi di pazienti e classi di farmaci, che diversamente sarebbero difficili da ottenere attraverso un sistema di segnalazione passiva. Il progetto svolto presso il Centro Diabetologico della AUSL di Reggio Emilia ha consentito diverse attività tra cui: promozione di eventuali reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction – ADR*) da parte degli operatori sanitari e dei cittadini; inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza di sospette reazioni avverse correlate a farmaci anti-diabetici e sensibilizzazione del cittadino ad un uso corretto e appropriato dei medicinali con intercettazioni di potenziali ADR.

Metodi. Le segnalazioni sono state inserite dal farmacista attraverso la piattaforma web-Vigifarmaco a seguito del dialogo con il paziente. Estrapolazione di dati di erogazione, filtrati per ATC, per i farmaci oggetto di segnalazioni. Il rapporto tra il numero di ADR e le erogazioni ha permesso di calcolare la percentuale di sospetta reazione avversa per ogni singolo farmaco.

Risultati. Durante l'attività del progetto (svolto nel periodo compreso tra febbraio 2018 e febbraio 2019), sono state inserite 144 ADR di cui il 96% considerate non gravi ed il restante 4% gravi. Si è registrato un coinvolgimento maggiore degli uomini (56%) rispetto alla popolazione femminile, e la fascia di età che più ha segnalato risulta compresa tra 18-65 anni (53%). I farmaci oggetto di segnalazione più frequentemente riscontrati sono:

- inibitori SGLT2 (35%);
- analoghi del GLP-1 (16%);
- metformina (16%);
- statine (11%);
- altro (22%).

Conclusioni. Le segnalazioni inserite contribuiscono ad implementare le attività di analisi e gestione del segnale per determinare se emergono nuovi rischi associati ad un medicinale o se vi sono delle variazioni nella frequenza di rischi già noti. Il farmacista attraverso un efficace dialogo è riuscito a coinvolgere attivamente il paziente nel proprio percorso di cura favorendo la gestione della terapia farmacologica e la sensibilizzazione alla comunicazione di sospette reazioni avverse da farmaco.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E SICUREZZA DI FARMACI OFF-LABEL O NON AUTORIZZATI

Lapadula Silvia, Ferrari Sara, Sartori Alessia, Mazzari Martina, Bazzoni Elena, Giusto Maria Luigia, Gatti Francesca Chiara, De Ponzio Maurice Oriente, De Masi Antonella, Melfa Alessandra, Radici Simonetta, Di Castri Lucio

Direzione Tecnica di Farmacia, Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza, Piacenza

Introduzione. L'utilizzo dei farmaci *off-label* o non ancora autorizzati rappresenta una pratica abbastanza comune in ambito ospedaliero. Sussiste però la necessità di un attento monitoraggio inerente l'efficacia e la sicurezza di tali terapie. A livello aziendale, il Nucleo Operativo Provinciale (NOP), un'equipe multidisciplinare composta da farmacisti ospedalieri e clinici afferenti a diverse Unità Operative, valuta l'uso appropriato di farmaci non utilizzati in maniera conforme a linee guida o al Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), in fascia C Non Negoziati (CNN), *off-label*. Scopo del lavoro è quello di analizzare gli esiti in termini di efficacia e tollerabilità delle terapie con tali tipologie di farmaci.

Metodi. Sono state analizzate le richieste di farmaci effettuate dal 2018, approvate dal NOP e per le quali è stato sollecitato un *feed-back* da parte dei clinici sull'efficacia e la tollerabilità della terapia entro agosto 2019. Sono stati ricavati i dati inerenti i reparti prescrittori, la tipologia del farmaco richiesto, i risultati ottenuti.

Risultati. Sono state analizzate 38 richieste, di cui 22 per farmaci *off-label*, 9 per farmaci non utilizzati in conformità con linee guida o documenti del PTR, 3 per farmaci in CNN o per nuove indicazioni non ancora negoziate. Il reparto richiedente principale è l'oncologia (18 richieste), seguito da neurologia (9 richieste). Sono stati ricevuti i *follow-up* di 29 richieste: 14 trattamenti sono stati interrotti, 13 sono ancora in corso e 2 non sono mai stati iniziati. In 16 casi (55%) sono stati raggiunti i risultati attesi (controllo dei sintomi, rallentamento della progressione della malattia, allungamento della sopravvivenza). In 11 casi i risultati non sono stati raggiunti, in quanto si è verificata progressione di malattia o scarsa tollerabilità al trattamento. Tali eventi si sono riscontrati soprattutto nel caso di terapie oncologiche in pazienti con uno stato di malattia già avanzato.

Conclusioni. Le terapie con farmaci *off-label* rappresentano in molti casi l'ultima opzione terapeutica cui il clinico si appella soprattutto in ambito oncologico. Il NOP pertanto rappresenta un'importante risorsa nel garantire l'accesso a trattamenti di questo tipo. Risulta fondamentale monitorare l'andamento delle terapie in quanto, come si evince dal presente lavoro, non sempre sono garanzia di raggiungimento di risultati attesi in termini di efficacia e sicurezza. Queste analisi sono utili anche per mettere a disposizione risultati reali di utilizzo di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, per le quali non è sempre detto che vi siano dati di letteratura consistenti.

VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEL FEBUXOSTAT

Lombardi Renato, Piccaluga Maria Felicia Cinzia, Puteo Maria Alessandra
Servizio Farmaceutico Territoriale ASL, Foggia

Introduzione. La Nota Informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 27/06/2019 sul Febuxostat ha mostrato evidenze sull'aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio di fase IV CARES *versus* i pazienti trattati con allopurinolo. Il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus, angina instabile, vasculopatia periferica o diabete mellito con evidenza di malattia microvascolare o macrovascolare) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. Lo scopo del lavoro è di valutare la presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate in una coorte di pazienti trattati con il febuxostat.

Metodi. Tramite il sistema informatico regionale DISAR sono state estrapolate le prescrizioni di febuxostat, effettuate nel territorio della ASL di nostra pertinenza, precedenti alla nota informativa AIFA. È stata selezionata una coorte di cento pazienti, di cui 50 uomini e 50 donne, di età compresa fra i 70 e gli 80 anni. Attraverso la ricerca tramite PILUR si è valutato se fosse appropriato l'utilizzo del febuxostat e se in seguito alla nota informativa AIFA vi sia stato un intervento correttivo da parte dei Medici di Medicina Generale.

Risultati. L'analisi dei dati ottenuti ha mostrato che, nel periodo successivo alla Nota informativa dell'AIFA, nel 3% dei casi si è assistito ad uno *switch* dal febuxostat all'allopurinolo in pazienti che presentavano esenzione per cardiopatia ischemica cronica e/o diabete mellito. Nel 20% dei casi è stata sospesa la terapia con specialità medicinali appartenenti alla classe ATC M04AA (antigottosi) di cui fanno parte sia il febuxostat che l'allopurinolo. Questo 20% è rappresentato da pazienti con cardiopatia ischemica cronica, diabete mellito o precedente infarto miocardico acuto. Il tasso di prevalenza delle potenziali prescrizioni inappropriate, documentata dalle esenzioni correlate ai fattori predisponenti l'aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità a seguito dell'utilizzo del febuxostat, si attesta al 45%. Il restante 32% è rappresentato da prescrizioni appropriate.

Conclusioni. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale valutando non solo le reazioni avverse rare non evidenziate durante gli studi premarketing ma anche le reazioni avverse note. L'identificazione dei fattori di rischio o di condizioni pre-esistenti che possono promuovere le reazioni avverse come nel caso del febuxostat rendono fondamentale la sensibilizzazione e raccolta delle segnalazioni di qualità ad opera degli operatori sanitari.

CONTENIMENTO DELLA SPESA FARMACEUTICA DIRETTA: RUOLO ED EFFICACIA DELLE PROCEDURE DI GARA SU SCALA REGIONALE

Lombardi Renato, Piccaluga Maria Felicia Cinzia, Ientile Anna Rita, Puteo Maria Alessandra
Servizio Farmaceutico Territoriale ASL, Foggia

Introduzione. La spesa farmaceutica è sottoposta al tetto del 14,85% del Fondo Sanitario Nazionale, di cui il 6,89% relativo ai farmaci acquistati direttamente dalle strutture sanitarie. Nella ASL di nostra pertinenza la spesa farmaceutica diretta ha subito un incremento, raddoppiando nell'ultimo quinquennio: da 33 milioni anno 2014 a 66 milioni del bilancio di previsione 2019. L'aumento di spesa per acquisti diretti è correlato alla immissione in commercio di nuove molecole ad alto costo. Alcuni di questi farmaci, di recente scadenza brevettuale, hanno un notevole impatto sulla spesa farmaceutica diretta. L'effetto combinato della perdita di copertura brevettuale e contestuale commercializzazione di generici/biosimilari, unitamente alla finalizzazione di gare di acquisizione centralizzate regionali, possono rappresentare uno strumento di contenimento della spesa cui le Regioni inadempienti sono chiamate in compartecipazione a ripianare. La conoscenza delle enormi potenzialità di risparmio, garantendo scelte terapeutiche altrettanto efficaci, porterebbe a maggiore attenzione nelle scelte terapeutiche, permettendo contenimento dei costi e sostenibilità del sistema.

Metodi. È stata condotta una analisi farmacoeconomica, tesa a valutare la riduzione di spesa, ipotizzando uno *switch* totale dai farmaci *brand/originator*, per tutti i pazienti in trattamento con alcuni farmaci "traccianti" di grande impatto sulla spesa regionale: imatinib mesilato, etanercept, adalimumab, fattore VIII della coagulazione, somatotropina. Il confronto è stato operato sui reali dati di consumo anno 2018, simulando la riduzione di spesa per applicazione del prezzo del primo vincitore di gara rispetto ai volumi di consumo dei farmaci acquistati contenenti il medesimo principio attivo.

Risultati. Per l'imatinib, utilizzato nella leucemia mieloide cronica, nella leucemia linfoblastica acuta (Ph+) e nei tumori stromali gastrointestinali, indicazione esclusiva del farmaco *brand*, la riduzione di spesa è pari a 1.599.415 €/anno. Per etanercept, in tutte le indicazioni terapeutiche il risparmio annuo sarebbe pari a 1.728.170 €. Per adalimumab, in tutte le indicazioni terapeutiche, la riduzione della spesa sarebbe pari a 2.226.745 €/anno. Lo *switch* globale dalle 7 diverse specialità medicinali contenenti somatotropina, alla specialità primo vincitore dell'accordo quadro comporterebbe un risparmio pari a 662.698 €/anno. Il fattore VIII della coagulazione, utilizzato nella profilassi dell'emofilia, potrebbe generare una riduzione di spesa pari a 807.820 €/anno.

Conclusioni. L'implementazione di un piano di azioni mirato a promuovere la prescrizione di farmaci generici/biosimilari, aggiudicati a seguito di gare regionali, potrebbe generare un risparmio di 7.064.848€, pari a circa il 15 % della spesa globale per acquisti diretti della ASL di nostra pertinenza. I generici/biosimilari sono una opportunità ineludibile di garantire efficacia delle cure e accesso ai farmaci più costosi.

POTENZIARE LA FARMACOVIGILANZA DEI FARMACI ANTITUBERCOLARI IN AFRICA: IL PROGETTO EUROPEO PAVIA (*PHARMACOVIGILANCE IN AFRICA*)

Magro Lara (a), Conforti Anita (a), Venegoni Mauro (a,b), Lora Riccardo (a), Mwamwitwa Mbwana Kissa (c), Mmari Elice (d), Moretti Ugo (a)

(a) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Settore Farmacologia, Policlinico G.B. Rossi, Università degli Studi, Verona*

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

(c) *Tanzania Medicines and Medical Devices Authority, Dar es Salaam, Tanzania*

(d) *KNCV Tuberculosis Foundation, PAVIA Project, Dar es Salaam, Tanzania*

Introduzione. La Tuberculosis in Africa ha una incidenza dello 0,24% e un'elevata mortalità (0,27% dei casi incidenti), soprattutto per le forme farmaco resistenti (*Multi Drug Resistant Tuberculosis - MDR-TB* e *Extensively drug resistant tuberculosis - XDR-TB*). La comparsa di due nuovi farmaci, la bedaquilina e il delamanid, pone l'esigenza di un uso appropriato e di una farmacovigilanza efficiente, visto che i due farmaci sono stati approvati con una procedura accelerata. Il Progetto PAVIA (*Pharmacovigilance in Africa*) mira a potenziare la farmacovigilanza in quattro paesi Africani (Nigeria, Etiopia, Tanzania e Eswatimi), a favorire la collaborazione tra autorità regolatorie, Ospedali, strutture del Progetto nazionale Tuberculosis. L'Università di Verona è stata coinvolta per organizzare dei "*blended courses*" nei quattro paesi, con l'obiettivo di formare i formatori, che poi a loro volta moltiplicheranno i corsi nei rispettivi paesi.

Metodi. Il progetto avrà una durata di 4 anni, 2018-2022. Ogni anno i risultati del progetto verranno valutati in un *Annual Meeting*, con sede in uno dei paesi africani partecipanti al progetto. L'Università di Verona ha realizzato due "*blended courses*", uno sulle basi della farmacovigilanza e uno sulla sicurezza dei farmaci antitubercolari, con una piattaforma informatica che ne permette l'uso su computer, su tablet e su smartphones, e che, una volta scaricata, può essere usata *off-line*. Il primo corso si terrà in Tanzania nell'ottobre 2019 e l'ultimo nell'estate del 2020, per permettere due anni di raccolta dei risultati.

REAZIONI AVVERSE A VACCINI IN ETÀ PEDIATRICA

Malinconico Giuseppina (a), Bonagura Angela Colomba (b), Margiotta Giovanna (b)
(a) Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli
(b) Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Napoli

Introduzione. Verificare che un intervento sanitario non produca effetti indesiderati nocivi per la salute diventa indispensabile quando, come nel caso delle vaccinazioni, viene offerto a interi gruppi di popolazione sana. Pertanto la Vaccinovigilanza risulta fondamentale quale strumento di controllo dell'efficacia e della tollerabilità dei vaccini. Tale attività diventa più rilevante in ambito pediatrico, dato che, la maggior parte delle vaccinazioni obbligatorie viene effettuata in questa fascia d'età. Ci siamo proposti di esaminare le segnalazioni di reazioni avverse dovute a vaccini (AEFI - *Adverse Events Following Immunization*) verificatesi nei nostri piccoli pazienti.

Metodi. Sono state analizzate le segnalazioni di sospette AEFI, pervenute dai nostri operatori sanitari e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo 1/1-30/9/2019. Tali AEFI sono state stratificate per: tipo vaccino/SOC (*System Organ Class*)/gravità/nesso causale. La relazione di causalità è stata valutata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza tramite una metodica standardizzata a livello globale (Algoritmo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità).

Risultati. Sono state inserite in RNF 572 segnalazioni, di cui 205 (35,8%) relative ad AEFI (174 non gravi/31 gravi), quasi unicamente provenienti dal Pronto Soccorso. I vaccini segnalati come sospetti sono: vaccino morbillo/parotite/rosolia (27,5%), vaccino meningococcico gruppo B (21,3%), vaccino difterico/epatitico B ricombinante/*haemophilus influenzae* B coniugato/pertosso/poliomelitico/tetanico (12,6%), vaccino meningococcico gruppo C (11,1%), vaccino morbillo/parotite/rosolia/ varicella (8,2%), vaccino anti-rotavirus (7,7%), vaccino pneumococcico (4,8%), vaccino meningococcico coniugato dei gruppi A, C, W135 e Y (1,5%), vaccino anti-tetanico/difterico/pertosse (1,5%), vaccino varicella vivo (1,5%), vaccino papilloma virus umano (1%), vaccino difterico/tetanico (1%), vaccino *haemophilus influenzae* (0,5%). Relativamente alle SOC sono state segnalate: patologie generali e relative alla sede di somministrazione (55%), patologie gastrointestinali (13,1%), patologie della cute (9,6%), patologie del sistema nervoso (5,2%), infezioni ed infestazioni (4,1%), patologie respiratorie (3,8%), disturbi psichiatrici (2,4%), patologie vascolari (1,7%), disturbi del metabolismo (1,4%), patologie cardiache (1,4%), patologie del sistema emolinfopoietico (1,4%), patologie del sistema muscoloscheletrico (0,7%), patologie dell'orecchio (0,3%). Per quanto riguarda il nesso di causalità: 141 AEFI correlabili, 59 non correlabili, 5 indeterminate.

Conclusioni. Le AEFI emerse rappresentano una grossa quota delle segnalazioni totali, tuttavia, nonostante la gran parte di esse siano state valutate come correlabili al vaccino, solo una ristretta percentuale risulta grave. Il numero di AEFI è ancora esiguo considerato che i nostri pazienti rappresentano la popolazione interessata all'aumento della copertura previsto dal nuovo Piano nazionale di Prevenzione vaccinale. Ci stiamo adoperando per sensibilizzare gli operatori sanitari sulla Vaccinovigilanza per migliorare quantità e qualità delle segnalazioni.

SEGNALAZIONE SPONTANEA: RUOLO DEL MONITOR FACILITATORE DI FARMACOVIGILANZA IN AMBITO PEDIATRICO

Malinconico Giuseppina (a), Bonagura Angela Colomba (b), Margiotta Giovanna (b)

(a) *Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli*

(b) *Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Napoli*

Introduzione. La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) da parte degli operatori sanitari costituisce uno dei migliori metodi per lo studio del profilo di rischio di un farmaco. La sotto-segnalazione rappresenta la maggiore limitazione del sistema di segnalazione spontanea, si stima infatti che venga segnalato solo il 6% di tutte le reazioni avverse. Pertanto, in alcune strutture ospedaliere italiane è stata introdotta la figura del “Monitor facilitatore” di Farmacovigilanza (FV). Obiettivo di questo lavoro è valutare quanto l’introduzione della figura del Monitor possa incidere sull’aumento della segnalazioni di sospette ADR in una realtà ospedaliera.

Metodi. Durante il periodo di osservazione, 1/1-30/6/2019, il Monitor si è recato periodicamente presso diverse Unità Operative (UOO) dell’azienda ospedaliera per la sensibilizzazione degli operatori sanitari e per la raccolta delle schede di sospette ADR. Tali schede sono state poi inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Successivamente sono stati estratti dalla RNF i dati relativi alle segnalazioni di sospette ADRs inserite in tale periodo e confrontati con quelli delle segnalazioni raccolte nel primo semestre 2018.

Risultati. Dall’analisi condotta è risultato che nel periodo di osservazione sono state inserite dal Monitor in RNF 344 segnalazioni di sospetta ADR, di cui 61 gravi, 282 non gravi e 1 decesso non dovuto al farmaco. Gli operatori sanitari che hanno segnalato maggiormente sono stati gli infermieri (70%) seguiti dai medici ospedalieri (30%). Le segnalazioni sono state raccolte presso le seguenti UOO: Pronto Soccorso (70,35%), Pediatria II (9,88%), Pediatria I (7,56%), Osservazione Breve ed Intensiva (6,69%), Chirurgia Pediatrica (4,07%), Pediatria III (0,58%), Onco-Ematologia Pediatrica (0,58%) e Neurologia (0,29%). Nello stesso periodo, riferito all’anno 2018, le segnalazioni di sospetta ADR sono state 9: 3 gravi, 5 non gravi e 1 decesso non dovuto al farmaco. I segnalatori sono stati unicamente medici provenienti dalle UOO di: Oncologia Pediatrica (55,56%), SIT e Trapianto Midollo Osseo (33,33%) e Neurologia (11,11%). Dal lavoro emerge che, nel periodo analizzato, il numero delle ADR segnalate è stato 38 volte maggiore rispetto allo stesso periodo dell’anno precedente.

Conclusioni. L’attività del Monitor, nel periodo in esame, ha rappresentato un supporto fondamentale per gli operatori sanitari aumentando la diffusione delle conoscenze di FV e promuovendo il sistema di segnalazione con conseguente notevole incremento del numero di sospette ADR rilevate.

VACCINARSINTOSCANA: UN CANALE DIRETTO CON LA POPOLAZIONE PER LA PROMOZIONE DI CORRETTE INFORMAZIONI SULLE VACCINAZIONI

Mandò Tacconi Francesco (a,b)*, Bechini Angela (b)*, Boccalini Sara (b)*, Bonanni Paolo (b)*
(a) Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca
(b) Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze

Introduzione. La comunicazione in ambito vaccinale è uno degli obiettivi fondamentali del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-19. Sono necessari strumenti di comunicazione sempre più attuali per la creazione di una cultura della prevenzione a livello di popolazione. Il sito web VaccinarSinToscana è nato, in maggio 2017, come risultato di un Progetto CCM, con l'obiettivo di diffondere informazioni corrette sulle vaccinazioni e creare un canale diretto di comunicazione per la popolazione toscana. Scopo del presente lavoro è di presentare una panoramica dell'ultimo anno sull'andamento del sito.

Metodi. Il monitoraggio dei dati è avvenuto tramite *Google Analytics*, nel periodo 15/05/2018-15/05/2019. In particolare sono stati analizzati: numero di pagine web create (notizie, eventi), numero di visite totali e le relative pagine visualizzate, una analisi descrittiva degli utenti (Paese di origine, età e genere), il trend degli accessi medi su base mensile, prima e dopo la realizzazione della pagina Facebook (ottobre 2018), unico canale di promozione del sito web, che non è oggetto di campagne pubblicitarie.

Risultati. Sono state realizzate circa 200 pagine web, su: programmi di vaccinazione, informazioni sulla sicurezza e disponibilità di vaccini, eventi e notizie rilevanti in tema di vaccinazioni. Il portale è stato visitato oltre 19.500 volte (19.568) da 15.778 utenti. Circa l'11,3% di questi è tornato almeno una volta sul sito, con la visualizzazione di oltre 32.000 pagine (32.970). Il maggior numero di visite è venuto dall'Italia (92,15%), ma sono stati registrati anche utenti di altri paesi: Stati Uniti (3,55%), Regno Unito (0,94%). La fascia di età più rappresentata è quella tra 24 e 44 anni, dei quali il 30,2% uomini e il 69,8% donne. Si è registrato un incremento pari all'82% degli accessi da 253 (05/2018) a 1.448 (05/2019). Analizzando il periodo di 6 mesi antecedente e successivo alla creazione della pagina Facebook, siamo passati da circa 460 utenti/mese a 1.800 utenti/mese (incremento totale del 75%). Inoltre, sono pervenute almeno 20 richieste di informazioni da parte della popolazione, sia tramite il sito che tramite Facebook.

Conclusioni. Il costante aggiornamento di VaccinarSinToscana, la creazione della relativa pagina Facebook, sono state fondamentali per l'aumento della visibilità del sito. Dai dati ottenuti abbiamo la conferma che questo canale risulta utile per la popolazione e sarà necessario continuare ad investire per mantenere le *performances* del sito web e migliorare la diffusione di questo strumento di comunicazione con il pubblico.

* A nome del Gruppo di lavoro Vaccinarsintoscana.

SCHEDA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE: UNO STRUMENTO PER LA GESTIONE DEL RISCHIO

Manzini Simona, Rinaldi Debora, Fares Lidia, Gradellini Federica
Dipartimento Farmaceutico, Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. L'utilizzo corretto dei farmaci è di fondamentale importanza al fine di garantire il beneficio atteso ma anche per ridurre al minimo i rischi ad essi correlati. I benefici che i pazienti possono trarre dall'utilizzo del farmaco dipendono sia da una appropriata prescrizione medica sia dalla corretta aderenza terapeutica da parte del paziente al regime terapeutico prescritto. Le schede informative semplificate sono state realizzate con lo scopo di favorire il corretto utilizzo dei preparati galenici.

Metodi. Alla luce del documento emanato dall'AIFA relativamente alla semplificazione del Foglio Illustrativo (3 novembre 2016), è stato realizzato, sulla base dei criteri individuati dall'Azienda Sanitaria per la Qualità, un format che riporta, per ciascuna preparazione, la composizione, la forma farmaceutica, le condizioni e le modalità di utilizzo e di conservazione, le avvertenze e gli effetti collaterali. La scheda informativa è stata redatta per alcune tipologie di preparazioni destinate ad essere usate dal paziente a domicilio. Al fine di garantire uno strumento di facile consultazione, la scheda informativa è stata validata dall'Ufficio di Comunicazione Aziendale nel rispetto della *Health Literacy*.

Risultati. Ad oggi sono state realizzate 14 schede informative relative ai colliri allestiti in ambito oculistico, 9 schede relative all'uso dei colluttori e 5 schede per le creme ad uso topico in ambito onco-ematologico e delle cure palliative. Le schede sono allegate a tutte le preparazioni galeniche consegnate ai pazienti. È stata volutamente scelta questa modalità di informazione, con scheda paziente pieghevole, perché accessibile a tutti, facilmente consultabile ed a bassi costi di realizzazione. Nel redigere il materiale informativo si è tenuto conto di una serie di variabili correlate ai pazienti come il livello socio-culturale, l'età ed il tipo di patologia al fine di agevolare la comprensione dei contenuti da parte dei pazienti coinvolti. Il materiale informativo viene illustrato dal personale sanitario che si assicura della comprensione dell'informazione. La scheda informativa per il paziente costituisce un ulteriore strumento di azione del Farmacista nella facilitazione dei percorsi clinico-assistenziali.

Conclusioni. La scheda informativa allegata ad ogni preparazione è pratica e di facile consultazione, uno strumento di comunicazione nell'ottica della centralità del paziente al fine di favorire una corretta gestione del rischio legato all'utilizzo dei farmaci.

GESTIONE CONDIVISA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA OSPEDALE-TERRITORIO

Marconi Bettina, Lupoli Ersilia, Ferretti Eleonora, Pisi Filippo, Cavalletti Sauro, Ferrari Lorenzo, Palazzi Mario, Catellani Stefania, Codeluppi Marco, Bassi Maria Beatrice, Nibali Maria Grazia, Marconi Gianluca, Fares Lidia, Gradellini Federica, Gualtieri Sonia
Distretto di Castelnuovo ne' Monti, AUSL, Reggio Emilia

Introduzione. Nell'anno 2018, i singoli Medici di Medicina Generale hanno selezionato i pazienti con diagnosi di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) spirometrica o clinicamente sospetta e i pazienti a rischio di BPCO. Hanno successivamente effettuato la verifica della diagnosi (richiesta di spirometria e visita pneumologica con stadiazione GOLD), la rilevazione dell'abitudine tabagica, verificato appropriatezza, aderenza alla terapia e percentuale di copertura vaccinale, rilevato i parametri clinici al tempo 0. Nel nostro Distretto solo il 27,6% dei pazienti affetti da BPCO ha ricevuto trattamento adeguato nel corso del 2016 (pazienti con almeno una prescrizione di farmaco per il sistema respiratorio in ognuno dei 4 trimestri successivi rispetto alla data di rilevazione). Il 50,9% non aveva ricevuto nessuna prescrizione (pazienti senza prescrizioni nei 4 trimestri successivi alla data di rilevazione). Il 21,5% risulta, invece, sottotrattato.

Metodi. Popolazione: Si è deciso di rivolgere lo studio ai pazienti di età superiore o uguale ai 45 anni con diagnosi di BPCO spirometrica o clinica e pazienti a rischio di BPCO. Criteri di esclusione: le neoplasie polmonari in atto e i pazienti affetti da asma. Per la selezione della coorte di pazienti sono stati utilizzati due strumenti: un file elaborato dal Dipartimento Farmaceutico in cui sono selezionati i pazienti che hanno ritirato un farmaco per il Sistema Respiratorio (LAMA, LABA, CSI, SABA, SAMA, anche in associazione) (in regime convenzionato e di distribuzione diretta) nel corso dell'anno 2017 e l'elenco dei pazienti valutati dal singolo MMG con:

- diagnosi di BPCO (stadi GOLD 1° 2° 3° 4°) spirometrica o sospetto clinico;
- a rischio di BPCO: fumatori ed ex fumatori, pazienti affetti da enfisema/asma/pazienti che presentano frequenti episodi di bronchiti acute asmatiformi, professioni a rischio.

Risultati. Sono stati arruolati 136 pazienti con le seguenti caratteristiche: il 33,8% pazienti era fumatore, il 16,9% non fumatore mentre erano ex fumatori il 49,3%. In base alla classificazione ABCD la terapia era adeguata nell'83% dei casi. La vaccinazione antinfluenzale era stata fatta nell'88,2% dei pazienti e il 95,5% era in ossigeno-terapia. Nel corso dell'anno sono stati ricoverati per riacutizzazione di BPCO l'11,8% dei pazienti reclutati. Considerando aderenti alla terapia i pazienti che avevano ritirato almeno 10 confezioni del farmaco prescritto sono risultati aderenti il 74,3% dei pazienti.

Conclusioni. Nel nostro distretto si è osservata una elevata aderenza alla terapia e una risposta positiva alla vaccinazione anti-influenzale. Gli stessi pazienti saranno rivalutati dopo un anno per valutare l'impatto del nostro progetto di miglioramento.

EPATITE ACUTA COLESTATICA IN CORSO DI TERAPIA ANTIVIRALE CON OSELTAMIVIR: A CASE REPORT & REVIEW DELLA LETTERATURA

Mastroianni Antonio (a), Ritacca Rossana (b), Guadagnino Giuliana (a), Greco Sonia (a), Mauro Maria Vittoria (c), Chidichimo Luciana (a), De Santis Salvatore (a), Urso Filippo (b), Oriolo Carmela (b), Apuzzo Giovanni (a)

(a) *Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

(b) *Unità Operativa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

(c) *Unità Operativa Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

Introduzione. Oseltamivir è un inibitore della neuraminidasi, enzima glicoproteico superficiale del virus dell'influenza A e B essenziale per la replicazione virale. Catalizzando il clivaggio dei residui di acido sialico sulla superficie delle cellule infettate, la neuraminidasi favorisce la liberazione del virus. Dopo somministrazione orale, l'oseltamivir viene metabolizzato nel fegato a oseltamivir carbossilato, la componente attiva del farmaco. Oseltamivir, è di comune uso nella profilassi e nel trattamento antivirale dell'influenza. Sebbene questo farmaco sia tollerato bene dalla maggior parte dei pazienti, con il suo maggiore uso negli anni sono stati riportati una serie di possibili eventi indesiderati, come manifestazioni neuropsichiatriche e reazioni cutanee e di ipersensibilità anche di grado severo. Una ricerca estesa in letteratura ha rilevato solo rari casi di danno epatico in corso di terapia con oseltamivir, a fronte di più frequenti casi di epatite acuta direttamente causata dal virus H1N1. Gli Autori riportano all'uopo un caso di epatite acuta colestatica correlato al trattamento con oseltamivir osservato di recente.

Case Report. Nel febbraio 2019 è stata ricoverata una ragazza di 18 anni di età, di etnia araba, affetta da iperpiressia, tosse secca e dispnea. Le differenti indagini diagnostiche hanno permesso di diagnosticare una polmonite interstiziale in corso di influenza da virus A-H1N1. Per l'età ed il peso ponderale di 60 kg, è stato introdotto un trattamento con oseltamivir 75 mg BID. All'ingresso, gli esami emato-biochimici epatici sono risultati nei *range*. Tuttavia, dopo la somministrazione della 6° dose di oseltamivir è stato notato lo sviluppo di ittero con rilievo di alterazione sia delle ALT pari a 1.692 U/L e della bilirubina totale pari a 3,5 mg/dL; marcata l'alterazione anche di G-GT e di fosfatasi alcalina. Negativi i markers virali, nella norma una ultrasonografia epatica. La ragazza ha manifestato malessere generale e disturbi digestivi. La sospensione della terapia antivirale ha favorito il miglioramento del profilo epatitico nei successivi 7 giorni.

Discussione. Le analisi di *Real world evidence* hanno confermato che oseltamivir è tollerato bene nei bambini e negli adulti, con un basso rischio di effetti indesiderati confermati da una pletera di studi clinici. In una recente meta-analisi gli effetti indesiderati più comuni hanno incluso astenia, cefalea, nausea e vomito. Queste manifestazioni iniziano nelle fasi precoci del trattamento e si risolvono spontaneamente

in un breve periodo di tempo. Una revisione della letteratura ha evidenziato solo rari casi di epatite acuta attribuibile all'impiego di oseltamivir, in alcuni pazienti associato all'impiego contemporaneo di ibuprofene.

NEUROTOSSICITÀ DA CEFALOSPORINE IN OSPEDALE: UNA SERIE DI CASI

Mastroianni Antonio (a), Ritacca Rossana (b), Guadagnino Giuliana (a), Greco Sonia (a), Vangeli Valeria (a), De Santis Salvatore (a), Chidichimo Luciana (a), Oriolo Carmela (b), Urso Filippo (b), Apuzzo Giovanni (a)

(a) *Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

(b) *Unità Operativa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera, Cosenza*

Introduzione. Le manifestazioni cliniche correlate ad effetti neurotossici indotti da antibiotici, il loro meccanismo sottostante e le strategie di trattamento, sono argomenti di crescente interesse clinico e farmacologico. Pazienti con alcune comorbidità quali patologie del sistema nervoso centrale, insufficienza renale cronica e l'età avanzata, risultano particolarmente vulnerabili. Molti sono i fattori del metabolismo dei farmaci che possono aumentare la loro possibile neurotossicità. Le cefalosporine sono diffusamente utilizzati in pazienti con infezioni gravi causate da gram+ e gram-. Le cefalosporine possono indurre alcuni effetti sfavorevoli seri, inclusi manifestazioni da neurotossicità. Si riporta una serie di 3 casi di neurotossicità di varia gravità in corso di trattamento con cefalosporine.

Case series. Dal mese di settembre 2018 al mese di settembre 2019 sono stati osservati tre casi di manifestazioni da neurotossicità di grado lieve-moderato e severo. In due casi sono stati coinvolti pazienti anziani, con alterazione lieve-moderata della funzionalità renale; un caso ha riguardato un uomo di 56 anni. 1° paziente: maschio, 84 anni, esiti ictus cerebrale, diabete mellito, ipertensione arteriosa, IRC lieve. Motivo Ricovero: ascesso epatico da *Escherichia coli*. Terapia antibiotica: ceftriaxone 2g/die per 7 giorni → cefepime 6g/die + clindamicina 2700 mg/die. Al 10° giorno encefalopatia acuta con agitazione psicomotoria. Trattamento: sedazione, sospensione antibiotici. Esito: miglioramento dell'encefalopatia in 7 giorni. 2° paziente: maschio, 87 anni, epilessia post-traumatica in fenobarbital, cardiopatia fibrillante cronica. Motivo del ricovero: empiema pleurico sinistro. Terapia antibiotica: ceftriaxone + azitromicina per 8 giorni → piperacillina/tazobactam + gentamicina x 10 gg → insufficienza renale acuta, peggioramento empiema → cefepime 4g/die + clindamicina 2700mg/die → al VI° gg sviluppo di stato convulsivante. Trattamento: sospensione cefepime → ceftriaxone 2g/die, fenobarbital 150mg/die, levetiracetam 500mg/die. Exitus dopo 8 giorni. 3° paziente: maschio, 56 anni, diabete mellito, IRC, encefalopatia vascolare cronica. Motivo del ricovero: polmonite sinistra. Terapia antibiotica: ceftriaxone + azitromicina per 4 giorni → cefepime 6g/die → al 4° giorno vomito, tremori arto superiore destro, disartria. Trattamento: sospensione cefepime → miglioramento in 3 giorni.

Discussione. Le cefalosporine, antibiotici tra i più utilizzati specie in ospedale, sono ben tollerati, sebbene non siano privi di potenziali effetti collaterali, di natura dose-dipendente o idiosincratici. Gli effetti tossici sul sistema nervoso centrale sono forse meno riconosciuti nella pratica clinica ed erroneamente attribuiti ad altre cause confondenti, come le alterazioni di tipo metabolico. È necessario mantenere un elevato sospetto clinico per e sorvegliare i possibili effetti neurotossici degli antibiotici, specialmente in riferimento alle cefalosporine, in modo particolare in pazienti fragili e con condizioni predisponenti.

TRATTAMENTO CON INIBITORI DI POMPA PROTONICA: RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA *REAL-LIFE*

Mazza Alessandra (a), Sgarangella Angelica (b), Mingolla Grazia (b), Pastore Maria Teresa (b), Pezzuto Benedetta (b), Digiorgio Paola (b)

(a) *Progetto Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi*

(b) *Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi*

Introduzione. Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), secondo il rapporto Osmed 2018, sono tra le prime 10 molecole più incidenti sulla spesa farmaceutica convenzionata nazionale e tra le prime 15 molecole a maggior consumo. Il largo utilizzo di questa classe di farmaci rappresenta una criticità importante a causa dell'alto rischio di inappropriata d'uso. Obiettivo dello studio è analizzare i dati *real-life* di utilizzo degli IPP al fine di valutare la prevalenza d'uso e analizzare eventuali trattamenti concomitanti con potenziali interazioni farmacologiche.

Metodi. Dall'analisi delle prescrizioni SSN emesse nel 2018 dai Medici di Medicina Generale sono stati individuati i pazienti che nel corso dell'anno hanno ricevuto prescrizioni di IPP. Al fine di valutare eventuali interazioni sono state, quindi, estrapolate dal database regionale tutte le prescrizioni emesse a favore di questi pazienti e, attraverso un *record linkage* dei dati ottenuti, sono state individuate le prescrizioni di altri farmaci in concomitanza con IPP. In particolare sono state analizzate quelle con trattamenti concomitanti di IPP e antimicotici azolici, warfarin e digossina in quanto, dall'analisi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sono tra i farmaci con le interazioni di maggiore rilevanza clinica.

Risultati. Nel 2018 sono stati trattati con IPP 67.206 pazienti (17,02%). 1.775 hanno ricevuto prescrizioni concomitanti di IPP e antimicotici azolici; a 1.516 sono stati prescritti IPP e Warfarin nello stesso periodo; 1.212 sono stati esposti a Digossina e IPP contemporaneamente. Si è notato inoltre che il 35% dei pazienti che assumeva un IPP ha sospeso il trattamento prima di iniziare la terapia con l'antifungino, mentre l'interruzione del trattamento con IPP all'inizio della terapia cronica con Warfarin o Digossina è stato registrato solo nell'11% dei casi.

Conclusioni. Partendo dai risultati ottenuti e considerato che all'invecchiamento della popolazione si associa una maggiore incidenza di malattie croniche e di politerapie farmacologiche e che le interazioni tra farmaci sono una delle cause più frequenti di reazioni avverse, saranno attuate delle ulteriori iniziative di sensibilizzazione rivolte ai medici prescrittori sul tema delle interazioni farmacologiche.

PROFILO D'USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI IN LOMBARDIA, CON FOCUS SULL'ADERENZA AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Mazzone Arianna (a), Jornea Ana (a), Carnovale Carla (b), Radice Sonia (b), Merlino Luca (c), Schiatti Simone (a), Cocci Alfredo (d), Fortino Ida (d), Leoni Olivia (c,e)

(a) *ARIA SpA, Azienda Regionale per l'Innovazione e gli Acquisti, Milano*

(b) *Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale Sacco, Milano*

(c) *Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano*

(d) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano*

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

Introduzione. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nei soggetti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) sono oggetto di valutazione nella pratica clinica, rispetto al reale rapporto rischio-beneficio, al confronto con gli Anti-Vitamina-K (AVK), all'aderenza al trattamento e al ruolo della politerapia. Nell'ambito di un progetto multiregionale, in Lombardia è stato condotto uno studio per valutare il profilo d'uso degli anticoagulanti orali (AO) con focus sui NAO.

Metodi. Utilizzando i data base sanitari, è stata selezionata una coorte di nuovi utilizzatori di AO con FANV (diagnosi di ricovero o Pronto Soccorso nell'anno precedente) nel periodo 1/07/2013-31/12/2017, di età ≥ 18 anni, caratterizzati per informazioni socio-demografiche e cliniche. I soggetti sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione fino a 365 giorni, alla morte o all'interruzione del farmaco. L'esposizione è stata definita in RDD (*Received Daily Dose*) e sono stati considerati aderenti i soggetti con almeno 1 RDD per $\geq 80\%$ dei giorni di *follow-up*. Sono stati definiti politerapici i trattati con ≥ 4 principi attivi diversi mediamente nei 4 trimestri. Per i soggetti con NAO, in funzione dell'aderenza, sono stati stimati gli *Hazard Ratio* (HR) e i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% per mortalità, infarto miocardico, ictus ischemico ed emorragico, emorragia gastrointestinale.

Risultati. Lo studio include 32.328 nuovi utilizzatori di anticoagulanti, il 67,6% dei quali con AVK, soprattutto warfarin (61,7%), equamente distribuiti per genere e prevalenti tra 75-84 anni (43,1%). L'80,1% dei soggetti è in politerapia, condizione che aumenta con l'età ($p \leq 0,0001$, classe di confronto 18-64 anni: OR(>84 anni)= 3,05). Risultano aderenti il 45% dei trattati con AVK e il 64,4% di quelli con NAO, in particolare con rivaroxaban (74,7%). L'aderenza complessiva si riduce con l'età ($p \leq 0,0001$, classe di confronto >84 anni: OR(65-74)=6) ed è minima negli over 84 (35,1%). Tra i trattati con NAO non aderenti si nota un incremento di rischio per tutti gli esiti (HR:2,2, 95%IC:1,9-2,6), infarto miocardico (HR:1,6, 95%IC:1,0-2,3), emorragia gastrointestinale (HR:2,4, 95%IC:1,5-3,8), ictus emorragico (HR:4,4, 95%IC:1,5-13,1) e ictus ischemico (HR:1,6, 95%IC:1,6-2,5).

Conclusioni. Lo studio fornisce utili informazioni sull'uso dei NAO in un'ampia popolazione di trattati, per aspetti ancora poco indagati quali l'aderenza al trattamento e la politerapia, che meritano approfondimenti in ambito epidemiologico e clinico. È

inoltre opportuno verificare l'aderenza agli AVK, che probabilmente nella pratica clinica è maggiore rispetto a quanto emerso nello studio la gestione dei pazienti nei centri TAO.

USO DEI FARMACI IN UN CAMPIONE DI GEMELLI DELLA REGIONE UMBRIA E CONFRONTO CON LA POPOLAZIONE GENERALE

Medda Emanuela (a), Da Cas Roberto (b), Toccaceli Virgilia (a), Giordano Fabio (a), Casucci Paola (c), Franchini David (d), De Giorgi Marcello (d), Stazi Maria Antonietta (a)
(a) Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(c) Sistema Informativo Direzione Regionale Salute, Regione Umbria, Perugia
(d) Umbria Digitale, Perugia

Introduzione. Gli studi gemellari costituiscono un valido e potente strumento di ricerca per investigare l'influenza che i geni e l'ambiente esercitano sull'espressione di vari caratteri, per identificare geni specifici e per lo studio di interazioni geni/ambiente. La generalizzabilità a tutta la popolazione dei risultati ottenuti utilizzando campioni di gemelli rappresenta un assunto fondamentale e imprescindibile per questo tipo di studi. Esistono diversi lavori in letteratura mirati a valutare la comparabilità degli individui nati da parto singolo e gemellare, ma nessuno è stato mai realizzato in Italia. L'obiettivo di questo lavoro è verificare la possibilità di generalizzare i risultati degli studi gemellari alla popolazione generale utilizzando i dati di prescrizione farmaceutica.

Metodi. Lo studio è di tipo descrittivo. L'approccio metodologico proposto è quello di descrivere il consumo di farmaci in un ampio campione di gemelli identificati dal registro Nazionale Gemelli e il successivo confronto con un campione di individui singoli opportunamente appaiati. I dati analizzati derivano dal sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche della Regione Umbria che comprende tutti i farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale distribuiti attraverso le farmacie pubbliche e private e dalla distribuzione diretta e per conto. La popolazione di riferimento è costituita da tutti i residenti nella Regione Umbria presenti nelle anagrafi sanitarie al 31/12/2017. Le prescrizioni farmaceutiche oggetto di studio sono relative al periodo 2012-2017.

Risultati. Il campione in studio è costituito da 6.675 gemelli e 20.025 singoli, residenti nei 18 Comuni selezionati. L'età media è di 33 anni (DS=22) e il 51% sono donne. Il 60,2% degli individui singoli ha ricevuto almeno una prescrizione nell'anno 2017, a fronte del 56,4% osservato nei gemelli. Non sono state osservate differenze tra i due gruppi nell'andamento della prevalenza d'uso nel periodo 2012-2017. L'analisi stratificata per maggiorenni e minorenni ha evidenziato una maggiore prescrizione a carico dei singoli rispetto ai gemelli e la differenza osservata appare leggermente più marcata nel gruppo dei minorenni. Le prescrizioni farmaceutiche nella coorte dei singoli e dei gemelli classificate per il primo livello di ATC hanno mostrato piccole differenze tra i due campioni. In particolare si è osservato tra i singoli un maggior uso di farmaci antimicrobici, dermatologici e per il sistema respiratorio nei minorenni e un maggior ricorso a farmaci per l'apparato gastrointestinale e cardiovascolare nei maggiorenni.

Conclusioni. Lo studio delle prescrizioni farmaceutiche non ha mostrato differenze sostanziali tra singoli e gemelli. Questo risultato supporta la generalizzabilità a tutta la popolazione dei risultati ottenuti dagli studi gemellari.

SEGNALAZIONI DI EPATITI ACUTE ASSOCIATE A PRODOTTI CONTENENTI CURCUMA

Menniti Ippolito Francesca (a), Ippoliti Ilaria (a), Traversa Giuseppe (a), Silano Marco (b), Stacchini Paolo (b), Boniglia Concetta (b), Carratù Brunella (b), Giammarioli Stefania (b)

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

(b) *Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina dal 2002 il sistema nazionale di fitovigilanza, che raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale. Attraverso la analisi delle segnalazioni raccolte sono stati evidenziati, nel corso del tempo, numerosi segnali di rischio, che sono stati approfonditi, comunicati e discussi con gli organi regolatori competenti. Nel presente abstract viene descritto un segnale relativo alla epatotossicità di prodotti a base di curcuma emerso da 30 segnalazioni di epatotossicità pervenute tra dicembre 2018 e luglio 2019.

Metodi. Il sistema di fitovigilanza si basa sulla raccolta e la valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione di: integratori alimentari, preparazioni galeniche a base di piante officinali, medicinali omeopatici (privi di Autorizzazione Immissione in Commercio). Da dicembre 2018, le segnalazioni vengono effettuate online tramite la piattaforma VigErbe, sviluppata dall'Università di Verona (www.vigierbe.it). La valutazione della relazione causale tra l'assunzione dei prodotti e l'insorgenza della reazione è stata effettuata utilizzando lo schema dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO-*Causality Assessment*) opportunamente riadattato.

Risultati. Da aprile 2002 al 15 luglio 2019 sono pervenute al sistema di fitovigilanza 37 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse associate a integratori contenenti curcuma con sintomi attribuibili a danno epatico. Sei segnalazioni sono state escluse dall'analisi che segue perché non documentate da analisi cliniche. Altre 3 escluse perché riferite a eventi sporadici verificati nel corso di oltre 15 anni (2002-2018). L'analisi riguarda, quindi, 28 segnalazioni di epatotossicità, con data di insorgenza tra il 10/11/2018 e il 17/6/2019. L'età mediana dei soggetti era di 55 anni (*range* 29-71 anni), per la gran parte di genere femminile (solo 4 uomini; 14%). Ventisette pazienti sono stati ospedalizzati. In quasi tutti i casi la diagnosi era di epatite acuta. In 11 casi era riportato l'uso di farmaci concomitanti. Diciassette pazienti (60%) avevano assunto integratori a base di curcumina ad alto titolo e piperina in varie quantità; 7 pazienti avevano assunto curcumina associata ad altri ingredienti. Un paziente aveva assunto un integratore contenente solo estratto di *Curcuma longa* e 2 avevano assunto alimenti contenenti curcuma, zenzero e tarassaco. In 1 caso non è stato specificato il nome dell'integratore. Tre pazienti avevano assunto anche altri integratori non contenenti curcuma. La durata d'uso riportata sulle segnalazioni andava da 4 giorni a 8 mesi. I motivi d'uso erano vari: in 8 casi "calo ponderale", in 5 "dolore articolare", in 1 caso "digestione", in 9 casi non era riportata alcuna informazione mentre negli altri casi i motivi erano vari. In 18 casi la valutazione ha ritenuto probabile il nesso di causalità. In 9 la relazione causale è risultata possibile; 1 caso è inclassificabile, per insufficienza di dati. È stato ritenuto

necessario valutare l'eventuale presenza di sostanze estranee alla composizione dei prodotti in questione (contaminanti o sostanze volontariamente aggiunte), e al contempo valutare la composizione del costituente caratterizzante (curcuma). Le ricerche effettuate sui campioni analizzati in ISS hanno dato esito negativo relativamente alla presenza di sostanze volontariamente aggiunte o contaminanti.

Conclusioni. Sulla base della frequenza di eventi di epatopatia, della omogeneità, delle diagnosi e dei prodotti assunti, ci si trova in presenza di un segnale di rischio associato all'uso di integratori alimentari a base di preparati ed estratti di curcuma. Le segnalazioni spontanee, pur non permettendo una quantificazione del rischio, hanno messo in evidenza un segnale che richiederà ulteriori approfondimenti. Tuttavia, esse hanno consentito di evidenziare l'emergenza del problema a partire dal novembre 2018 (periodo di studio considerato). Il Ministero della salute ha deciso, sulla base degli approfondimenti effettuati, di “adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, ad invitare comunque a sentire il parere del medico.”

MONITORAGGIO DI PRESCRIZIONI GALENICHE MAGISTRALI PER USO DIMAGRANTE

Menniti Ippolito Francesca, Da Cas Roberto, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Tebano Maria Teresa, Traversa Giuseppe

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

Introduzione. Obesità e sovrappeso rappresentano un problema sanitario globale. Pochi farmaci sono approvati in Europa per il trattamento farmacologico di tali condizioni. Molto diffuso è il ricorso a integratori alimentari e a preparazioni magistrali contenenti estratti vegetali. Tali preparazioni non sono supportate da nessuna evidenza scientifica e possono non essere esenti da rischi. Le prescrizioni magistrali sono regolamentate dal decreto 94/98 (legge Di Bella) che prevede l'acquisizione da parte dei medici prescrittori del consenso informato da parte dei pazienti. Nel corso degli ultimi anni il Ministero della Salute ha emesso numerosi decreti di divieto di impiego di alcuni principi attivi farmacologici nelle preparazioni magistrali a scopo dimagrante. Il Decreto Ministeriale del 31/03/2017 ha demandato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il monitoraggio dell'uso di tali preparazioni nella popolazione.

Metodi. È stata sviluppata e testata una piattaforma web per l'informatizzazione delle ricette di preparazioni magistrali a scopo dimagrante inviate in forma cartacea (o in formato pdf) dalle ASL al Ministero della Salute. Nella fase di test della piattaforma sono state inserite oltre 500 schede, selezionate sulla base dell'ordine cronologico di arrivo in ISS. Allo stato attuale solo personale dell'ISS o operatori della ditta informatica esterna sono autorizzati a inserire i dati contenuti nelle ricette e a correggere eventuali errori di inserimento. L'analisi dei dati registrati è effettuata da personale dell'ISS. È stato costituito un comitato scientifico con funzioni di consulenza tecnico-scientifica alle attività di monitoraggio previste dal decreto; il comitato è composto da un farmacologo, un esperto in farmacognosia, un farmacista preparatore e un medico esperto in trattamento dell'obesità.

Risultati. Sono state finora analizzate e valutate 555 ricette, utilizzate come test per la validazione della piattaforma web. I soggetti trattati sono stati in totale 320 e, in media, ogni paziente ha ricevuto 4 sostanze diverse per ogni preparazione. Le ricette risultano redatte da aprile 2017 ad agosto 2017. Le prescrizioni analizzate sono state redatte da 15 medici, le preparazioni galeniche magistrali sono state allestite in 14 farmacie, all'interno di 3 regioni italiane con particolare riferimento a 4 province (Genova, Palermo, Roma e Savona). La sostanza più prescritta è stata l'efedrina, con 331 ricette (60% del totale), il dosaggio medio giornaliero era di 59 mg (*range* 15-100); segue l'orlistat, con 172 ricette (31% del totale) e un dosaggio medio di 54 mg (*range* 30-180); idroclorotiazide, con 147 ricette con un dosaggio medio di 12 mg (*range* 2-20 mg). Sono state anche prescritte 12 ricette contenenti pseudoefedrina, con un dosaggio medio di 94 mg (60-130). In merito alla motivazione di queste prescrizioni, in oltre 200 ricette non era indicato il motivo della prescrizione, nel 52% delle restanti ricette era indicato "sovrappeso" o "obesità", nel 7% dei casi veniva indicata la mancanza di una alternativa terapeutica e nel 3% era indicato lo scopo dimagrante. Nel 60% delle ricette era contenuta una sola sostanza, mentre nel 10%

erano prescritte 6 sostanze diverse. Da notare che nel 25% delle ricette erano indicate almeno 4 sostanze. In circa il 15% delle ricette contenenti l'orlistat, questa è stata l'unica sostanza prescritta, mentre nel 26% delle ricette è stata prescritta con un'altra sostanza e nel 55% delle ricette con 4 o 5 sostanze.

Conclusioni. Le segnalazioni pervenute finora non sono rappresentative, ma sono state selezionate secondo l'ordine cronologico di trasmissione dal Ministero della salute. Sono già emerse però delle considerazioni che riportiamo di seguito. Diverse sostanze prescritte erano di origine naturale e alcune volte sono stati prescritti dosaggi sub-terapeutici di principi attivi. Uno dei principi attivi maggiormente prescritti è l'orlistat, le cui indicazioni autorizzate sono trattamento dell'obesità (BMI pari o superiore a 30 Kg/m²) o del sovrappeso (BMI maggiore o uguale a 28 Kg/m²), con altri fattori di rischio, in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica. Non si ravvisano nelle ricette analizzate violazioni dei decreti di divieto; le prescrizioni di efedrina e pseudoefedrina sono tutte precedenti al decreto del 27 luglio 2017 e non sono presenti nelle ricette sostanze vietate. Il sistema di raccolta delle prescrizioni non permette ancora di evidenziare fenomeni rappresentativi di una realtà regionale o nazionale in merito al monitoraggio delle prescrizioni galeniche a scopo dimagrante, tuttavia le azioni finora intraprese sono risultate utili ad un'analisi preliminare per considerare lo sviluppo futuro di una rete di comunicazione estesa alle farmacie, ASL, Regioni e Ministero che permettano di ottenere un ottimale flusso di dati. Sulla base di tali informazioni sarà possibile pianificare campagne informative e formative per medici e cittadini per limitare i rischi legati all'uso delle preparazioni magistrali a scopo dimagrante.

ESPERIENZA INNOVATIVA DI GESTIONE CENTRALIZZATA PUBBLICO-PRIVATA DEL FARMACO

Miceli Sopo Gerardo, Galeassi Simona, Scotti Emilia
ASL RM2, Roma

Introduzione. Nell'ambito del percorso di risanamento del bilancio regionale, con Decreto del Commissario ad Acta n. U00070/2017, la Regione Lazio ha individuato la Asl Roma 2 capofila del progetto di centralizzazione degli acquisti ed erogazione di farmaci ad alto costo, utilizzati da tre Strutture Accreditate Convenzionate (Policlinico Gemelli, Campus Biomedico, IDI), il cui valore di file F nel 2015 aveva rappresentato circa l'85% della spesa complessiva del file F da privato regionale, dedicando apposito finanziamento. La riduzione della spesa, osservata nel 2017, ha indotto la Regione nel 2018 ad includere nel progetto anche gli Ospedali S. Pietro, Fatebenefratelli e Bambino Gesù.

Metodi. L'attività è iniziata con collegamento informatico in *webservice* il 01/04/2017 e ha previsto le seguenti fasi:

- invio proposte ordine con cadenza bisettimanale alla farmacia centrale del Sandro Pertini;
- trasformazione in ordine;
- ricezione, controllo, carico informatico e targatura dei farmaci;
- consegna alle strutture private con veicoli dedicati.

Risultati. L'avvio del progetto ha previsto la gestione di 28 farmaci biologici dei 120 indicati dalla Regione per arrivare alla fine del 2017 ad 84 farmaci biologici, oncologici innovativi e non, a cui si sono aggiunti altri 12 farmaci nel 2018. Nel 2019 la Regione, con Determinazione n. G17739/2018, ha stabilito nuove regole, variando i farmaci da acquistare, che ad oggi sono: innovativi; farmaci con MEA attivi (accordo finanziario) solo per terapie orali; biologici anti TNF; bevacizumab, trastuzumab, rituximab; nel 2020 l'ingresso delle innovative terapie CAR-T. L'impatto di spesa nell'anno 2017 è stato di circa €30.000.000, nell'anno 2018 di circa €70.000.000 nei primi 9 mesi del 2019 di circa €50.000.000. La rendicontazione dei farmaci al Ministero dell'Economia e delle Finanze attraverso il flusso della distribuzione diretta, file F, dopo una prima fase pilota, è ora completamente informatizzata ed internalizzata, con copertura del 100% dei dati.

Conclusioni. Questo progetto dinamico, primo esempio in Italia di gestione pubblico/privata del farmaco ospedaliero, ha consentito di: uniformare il prezzo d'acquisto dei farmaci sulla base di gare regionali; avere giacenze di magazzino non superiori alle necessità terapeutiche di 15 giorni; recuperare il credito derivante dagli accordi negoziali AIFA e dal meccanismo di *payback*; favorire il raggiungimento di obiettivi regionali, quali il maggiore utilizzo dei farmaci biosimilari; monitorare la spesa dei farmaci innovativi; garantire la rendicontazione in File F, strumento di razionalizzazione della spesa e di appropriato utilizzo dei farmaci. Tale iniziativa è pertanto un esempio di *clinical governance*, avendo come fine ultimo l'allocazione di risorse in maniera efficiente ed appropriata.

REGISTRO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA RICOMBINANTE NELLE UNITÀ OPERATIVE COMPLESSE ENDOCRINOLOGIA E PEDIATRIA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Monzillo Janette (a), Corzani Alice (b), Crecchi Irene (a), Cassisa Giacomina Valentina (b),
Laudisio Carolina (b), Palazzi Nadia (b), Pilli Tania (c), Castagna Maria Grazia (c), Grosso
Salvatore (d), Municchi Giovanna (d), Giovannini Valtere (e), Bianco Maria Teresa (b)

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

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

(c) *Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

(d) *Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

(e) *Direzione Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Introduzione. La somatropina è un prodotto biologico contenente ormone della crescita ricombinante (rGH), autorizzato come terapia sostitutiva negli adulti con marcata carenza di *Growth Hormone* (GH) e, nei bambini, per diverse condizioni associate a disturbi della crescita e bassa statura. Presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS), le Unità Operative Complesse Endocrinologia e Pediatria sono riconosciute Centri Prescrittori del rGH. Le specialità a base di rGH prescritte sono: omnitrope (rGH biosimilare), norditropin, genotropin miniquick, humatrope, saizen, zomacton e nutropinAQ. Omnitrope e norditropin sono le prime due specialità aggiudicatarie di gara nella Regione Toscana con un prezzo più moderato rispetto alle altre. Poiché in Italia l'rGH è al primo posto per la spesa farmaceutica riguardante i preparati ormonali, in Toscana e quindi nell'AOUS, vengono adottate misure atte a monitorare l'appropriatezza clinica ed economica.

Metodi. In collaborazione con i clinici delle due UOC è stato costruito un registro di monitoraggio dei PT di tutti i pazienti in trattamento con il rGH, riportante: codice del paziente, diagnosi, specialità medicinale, anno inizio terapia, data ultimo PT, posologia giornaliera e fabbisogno mensile. Dal registro sono stati estratti i dati di prescrizione riferiti al periodo gennaio - settembre 2019.

Risultati. L'analisi dei dati ricavati dal registro ha permesso di stratificare la popolazione per sesso, età e patologia: 43 pazienti sono di sesso femminile (47%) e 48 di sesso maschile (53%). Di questi: 25% età ≤ 12 anni, 56% età compresa tra i 13-17 anni, 2% età compresa tra i 18-25 anni, 16% età > 25 . Della popolazione esaminata, 78 pazienti sono affetti da GHD (86%), 11 da SGA (12%), 1 da Neurofibromatosi (malattia rara) (1%) ed 1 da disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner (1%). La percentuale di prescrizione per specialità è così distribuita: 22 pazienti (24%) trattati con norditropin; 20 (20%) con omnitrope; 10 (11%) con humatrope; 4 (4%) con nutropinAQ; 10 (11%) con zomacton; 23 (25%) con saizen; 2 (2%) con genotropin miniquick. La prescrizione di omnitrope e norditropin ha determinato per l'AOUS un risparmio mensile di € 8.363,79 corrispondente ad un risparmio annuale di € 100.365,50

Conclusioni. La realizzazione di un registro di monitoraggio ha permesso di effettuare un'analisi di tipo epidemiologico e farmaco-economico, al fine di implementare strategie per un impiego ottimale delle risorse a parità di efficacia e sicurezza dei trattamenti, attraverso un attento monitoraggio clinico-terapeutico dei pazienti.

OVER 70: REAZIONI AVVERSE ED ERRORI TERAPEUTICI DESUNTI DAL PROGETTO FARVICAV

Morina Marco (a), Davanzo Franca (a), Tomoiaga Adriana Monica (a), Maggi Matteo (a), Negri Attilio (a), Stella Andrea Francesco (a), Milanesi Giovanni (a), Quaranta Maria Rita (b), Lanzi Cecilia (b), Di Primo Maria (c), Scaravaggi Giulia (c), Brusco Simona (d), Bertini Michele (d), Chiara Francesca (e)

(a) Centro Antiveleni di Milano, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

(b) Centro Antiveleni, Firenze

(c) Centro Antiveleni, Pavia

(d) Centro Antiveleni, Napoli

(e) Centro Antiveleni, Bergamo

Introduzione. La fragilità e l'assunzione di politerapie rendono i pazienti anziani suscettibili di errori terapeutici e reazioni avverse. FarViCAV (FARmacoVIGilanza dei Centri AntiVeleni) è un progetto nazionale di farmacovigilanza attiva gestito dal CAV di Milano in collaborazione con i CAV di Bergamo, Pavia, Firenze e Napoli. Esso prevede l'inserimento e la valutazione tramite *follow-up* dell'esito degli eventi di Errore Terapeutico (ET) o di Reazione Avversa (RA) per i quali è stato contattato uno dei centri antiveleni.

Metodi. Sono stati analizzati i casi di ET o RA gestiti tra il 1 maggio 2016 e il 30 aprile 2018. L'analisi ha coinvolto pazienti di età superiore ai 70 anni. Per ciascun caso sono stati registrati: età e genere, formulazione e dose, principio attivo e nome commerciale, quando disponibile, dei farmaci coinvolti, circostanze, sintomatologia e gravità secondo il *Poison Severity Score* ed i criteri AIFA. Le associazioni precostituite di principi attivi sono state considerate separatamente.

Risultati. Sono stati registrati complessivamente 4.314 casi di ET e 467 RA. Al di sopra dei 70 anni, i casi di ET sono stati 925 e quelli di RA 98. I principi attivi maggiormente coinvolti nei casi di ET sono stati: tramadolo (39), tosilcloramide (35), bisoprololo (30), amlodipina (20), clonazepam (19), metformina (19), quetiapina (19), tiotropio (16), warfarin (16). Le circostanze, talvolta compresenti, sono state: errore di posologia (768), scambio di farmaco (520), via di somministrazione errata (91), errore di preparazione (5) e farmaco scaduto (5). Il 77% degli ET (706) non ha causato sintomi, mentre nei casi sintomatici (217, 23%) la gravità è risultata: lieve (167, 77% dei sintomatici), moderata (40, 18% dei sintomatici) e grave (10, 5% dei sintomatici); in 2 casi non è stato possibile valutarne la gravità. Le RA negli over 70 anni sono state causate principalmente dai seguenti principi attivi: litio (22), digossina (14), metformina (5), fondaparinux (3), ossicodone+naloxone (3), ossicodone+paracetamolo (3), quetiapina (3). La gravità delle RA è stata classificata: lieve (31, 32%), moderata (53, 55%) e grave (12, 13%); in 2 casi non è stato possibile stabilirla.

Conclusioni. Dall'analisi effettuata i pazienti anziani risultano particolarmente soggetti ad ET, con conseguenze cliniche in circa un quarto dei casi. In oltre la metà dei casi le RA, seppur 9 volte meno frequenti rispetto agli errori terapeutici, danno luogo ad una sintomatologia moderata.

ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE DA BIOSIMILARI DELL'ETANERCEPT

Mureddu Valentina (a), Decannas Francesca (a), Deidda Arianna (a), Chillotti Caterina (a), Garau Donatella (b), Stochino Maria Erminia (a)

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

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

Introduzione. Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, indicato per il trattamento di patologie reumatiche quali artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, psoriasi a placche. Il farmaco ha ottenuto la prima autorizzazione all'immissione in commercio in Italia nel 2001. In questo lavoro, si sono volute analizzare le segnalazioni di Reazione Avversa a Farmaco (*Adverse Drug Reactions* - ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalla Regione Sardegna dal 2003 al 24 giugno 2019, e confrontare le segnalazioni da farmaco originator e biosimilare prima e dopo la nota limitativa regionale che prevedeva lo switch obbligatorio dei pazienti in trattamento col farmaco originator al farmaco biosimilare, poiché l'unico aggiudicato in gara regionale.

Metodi. Dalla RNF sono state estratte le ADR inserite dalla Regione Sardegna che riportavano l'etanercept come farmaco sospetto. Per l'analisi sono stati confrontati due periodi diversi: il periodo pre-nota limitativa della RAS dal 2003 sino a maggio 2018 per un periodo di 15 anni, e il periodo post-nota limitativa sino al 24 giugno 2019, per un periodo di un anno.

Risultati. Le segnalazioni per il farmaco etanercept sono state complessivamente 85 (100%), il 4% delle segnalazioni nazionali (2.906). 84 (99%) segnalazioni sono spontanee, e 1 (1%) da studio interventistico. Le reazioni riportate come gravi sono 28 (33%), quelle non gravi 56 (66%) e quelle non definite 1 (1%). L'esito delle reazioni avverse non era disponibile in 29 segnalazioni (34%); è stata riportata la risoluzione completa in 20 segnalazioni (23%), mentre le reazioni con risoluzione con postumi, in fase di miglioramento o non ancora guarito sono 36 (42%). 62 ADR su 85 (73%) sono state segnalate dal medico, 2 (2%) dal farmacista, 20 (23%) da altro operatore sanitario, e 1 (1%) dal cittadino. In relazione alla specialità medicinale, 42 segnalazioni (49%) si riferiscono al farmaco originator, 41 (48%) al biosimilare, e una segnalazione (1%) a specialità medicinale non definita. Sono state analizzate le segnalazioni per anno, definendo come cut-point maggio 2018, le segnalazioni pre-*switch* raccolte sono state complessivamente 41 (48%), per un periodo totale di 15 anni (dal 2003 all'aprile 2018); le segnalazioni post-*switch* relative al periodo maggio 2018- 24 giugno 2019 sono state 44 (52%).

Conclusioni. I risultati dell'analisi suggeriscono una possibile correlazione tra la nota limitativa di *switch* e l'aumento del numero di segnalazioni. Sarebbe opportuno confrontare tale dato anche con quello di altre regioni in cui sono stati determinati degli indirizzi prescrittivi.

APPLICAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE 17 NEL TERRITORIO DELL'AGENZIA TUTELA SALUTE BRIANZA

Nisic Andrea Angelo (a,b), Panzeri Ferdinando (a,b), Avantageggiato Matteo (a,b), Gaglioti Stefano (b), Congi Francesco (b), Bilancio Maria Concetta (b), Leoni Olivia (b,c,d), De Luca Paolo (a), Valsecchi Valter (a,b)

(a) Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza e della Brianza

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

(c) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

(d) Agenzia Tutela Salute Insubria, Varese

Introduzione. Nel 2018 il Farmaceutico e il Dipartimento Cure Primarie dell'Agencia Tutela Salute (ATS) Brianza hanno elaborato e condiviso con tutti i Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di Libera Scelta (PLS) la Linea Guida "Attuazione della Raccomandazione Ministeriale n. 17 nel territorio dell'ATS Brianza" comprensiva delle schede per la ricognizione/riconciliazione terapeutica. Per valutare la sua applicazione nella *real practice*, nel 2019, ai MMG/PLS è stata proposta una *survey* esplorativa.

Metodi. Questionario anonimo, compilabile online anche con smartphone (QR code), diffuso tramite 2 *newsletter* dedicate e composto da 12 domande a risposta multipla suddivise per argomento.

Risultati. Hanno risposto 134/875 medici (15,3%) suddivisi nei 3 distretti: Lecco (42%), Monza (41%), Vimercate (17%). Il livello di divulgazione e conoscenza della raccomandazione n. 17 risulta: adeguato 33,6%, scarso 50,0%, insufficiente 16,4%. L'82,8% prevede nella pratica clinica quotidiana l'applicazione della raccomandazione ministeriale e la stessa percentuale la effettua durante la presa in carico del paziente; il 14,9% non conosce la ricognizione terapeutica. La fonte privilegiata delle informazioni è rappresentata per il 45,5% dal paziente, 34,3% dal familiare/caregiver, il 20,2% dallo specialista e/o lettere di dimissioni. L'87,3% prima di eseguire la prescrizione farmacologica prende visione degli esiti della ricognizione ed effettua la riconciliazione. Le cause che impediscono l'applicazione sono: 20,9% mancanza di una procedura, 39,5% mancata formazione, 27,6% mancanza di tempo. Le principali incongruenze rilevate durante la riconciliazione sono: 41,0% sovrapposizione; 41,8% omissioni, 35,8% interazioni, 27,6% controindicazioni, 14,9% farmaci LASA. Nell'80,6% la Raccomandazione favorisce la segnalazione ADR. Per il 79,9% la linea guida predisposta da ATS sulla Raccomandazione Ministeriale 17 soddisfa le esigenze pratico-professionali ed il 93,3% consiglierebbe ai colleghi l'applicazione della stessa.

Conclusioni. Nonostante l'esigua partecipazione, è emerso che i MMG/PLS partecipanti conoscono la Raccomandazione Ministeriale, la applicano nelle transazioni di cura e la consiglierebbero ai colleghi. Risulta utile la linea guida elaborata con le relative schede per la ricognizione/riconciliazione terapeutica. Emerge la necessità di un'ulteriore specifica formazione, di una procedura dettagliata e prontamente applicabile che sempre più si concili con l'attività clinica. Spicca la necessità di approfondire le conoscenze con l'obiettivo di perfezionare strumenti in grado di prevenire gli eventi avversi e ridurre il rischio clinico, per questo nel 2019 ATS Brianza ha predisposto linee guida relative all'applicazione sul territorio

della Raccomandazione Ministeriale n. 12 e n. 18 indirizzate ai MMG/PLS estese anche alle Farmacie di Comunità. Inoltre, nel corso del 2020 proseguirà a livello regionale tramite i Centri Regionali di Farmacovigilanza l'implementazione e integrazione con i progetti di *Risk Management* per la Raccomandazione n. 17, così come previsto anche dalle "Regole di Sistema" per gli enti del Servizio Sociosanitario Lombardo.

PRESCRIZIONE DI FARMACI INTERAGENTI E DI DUPLICATI TERAPEUTICI NEGLI ADULTI

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

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

(b) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano*

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

Introduzione. Il processo che prevede la formulazione di una diagnosi e la scelta di un trattamento appropriato è complesso e spesso molti farmaci vengono prescritti e/o assunti in modo inappropriato, con maggior rischio di eventi avversi da farmaco, aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità e utilizzo non razionale delle risorse assistenziali. Si è quindi voluto indagare la pratica prescrittiva tra i Medici di Medicina Generale (MMG) di 4 ATS lombarde (Bergamo, Lecco, Monza Brianza, Mantova) e 4 ASL campane (Avellino, Caserta, Napoli1 Centro, Napoli2 Nord).

Metodi. I dati presentati si riferiscono all'analisi basale (2014-2016) del progetto EDU.RE.DRUG (*Effectiveness of informative and/or educational interventions aimed at improving the appropriate use of drugs designed for general practitioners and their patients*), finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che ha incluso tutti i MMG e i loro pazienti adulti (≥ 40 anni) delle 8 ASL/ATS. Utilizzando i database amministrativi sanitari, sono stati determinati in modo retrospettivo due indicatori di appropriatezza prescrittiva, quali la prevalenza di prescrizioni concomitanti di farmaci a rischio di interazioni farmacologiche (pDDI) e di Farmaci Duplicati (TD), definiti come la dispensazione concomitante (entro 3 giorni) di due o più farmaci dello stesso sottogruppo chimico (ATC livello 4). La prevalenza è stata calcolata come rapporto tra il numero di pazienti adulti con pDDI o TD e il numero totale di assistiti di età ≥ 40 anni di ciascuna ASL/ATS.

Risultati. Una pDDI si è verificata nel 10-14% dei pazienti lombardi; la prevalenza in Campania risultava superiore (20-24%). Per le ATS di Bergamo, Lecco e Monza Brianza la prevalenza è stata costante nel tempo; per le ASL di Avellino, Caserta e Mantova è stata stabile nel 2015 per poi diminuire (-2%) nel 2016; infine per le ASL di Napoli 1 e Napoli 2 è aumentata nel primo anno di 2 punti percentuali ed è rimasta costante nel 2016. Le pDDI più frequenti sono state "idroclorotiazide+ibuprofene" e "pantoprazolo+levotiroxina" in Lombardia e "idroclorotiazide+diclofenac" in Campania, senza differenze nei trend temporali. I TD hanno interessato il 2,3-3,3% degli adulti nelle ATS lombarde, mentre nelle ASL campane i tassi di TD sono stati due volte superiori (4,7-6,7%). I farmaci più frequentemente coinvolti nei TD sono stati gli "inibitori dell'aggregazione piastrinica" (ATC: B01AC) ad esclusione di eparina.

Conclusioni. Questi risultati evidenziano una diffusa e profonda necessità di interventi, informativi e/o educativi, per migliorare la qualità della prescrizione e dell'utilizzo dei farmaci e per ridurre i costi associati a prescrizioni inadeguate/non necessarie.

** A nome dell'EDU.RE.DRUG Group*

INDAGINE SU ESPERIENZA DEI MONITOR DEL PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA IN PRONTO SOCCORSO MEREAFAPS

Pagani Silvia (a), Vighi Giuditta Violetta (b), Spada Giulia (b), Romoli Isabella (b), Andreetta Paola (a), Vighi Giuseppe Danilo (a)

(a) *Medicina Interna, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Vimercate, Monza e della Brianza*

(b) *Unità Operativa di Farmacia Ospedaliera, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Vimercate, Monza e della Brianza*

Introduzione. Il progetto interregionale MEREAFAPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi da farmaci in pronto soccorso), finanziato coi fondi della Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ha riguardato la raccolta delle reazioni avverse da farmaci rilevate in Pronto Soccorso. Il progetto è attivo dal 2006 e ha raccolto oltre 90.000 segnalazioni. La raccolta dei dati è stata effettuata da monitor, che si sono avvicendati durante gli anni.

Metodi. Per identificare le caratteristiche dei monitor e le loro valutazioni sull'esperienza svolta è stata condotta un'indagine tramite questionario, inviato a tutti i monitor in attività e a quelli cessati, per raccogliere informazioni e giudizi sull'esperienza. Le risposte sono state raccolte in forma anonima, onde proteggere la *privacy* di chi ha risposto.

Risultati. Sono stati inviati 89 questionari ai monitor in attività, ricevendo una risposta da 58 (65%). Analogamente, dei 318 questionari inviati ai monitor non in attività, 87 non sono arrivati a destinazione per il cambiamento di indirizzo del ricevente, e ne sono ritornati 14 (6%). I farmacisti costituiscono la maggioranza dei monitor in attività (90%) e di quelli passati (79%). L'età media dei monitor attivi è di 29 anni (*range* da 24 a 60), di 33 anni per i passati (*range* da 29 a 38). La grande maggioranza sono donne (rispettivamente l'81 e il 71%), e la durata media dell'attività di monitor è di 14 mesi per quelli in attività e di 29 mesi per quelli passati. Quasi tutti hanno avuto una formazione specifica (86% di quelli in attività e 93% di quelli passati). Per quanto riguarda le difficoltà incontrate nel loro lavoro, la maggioranza ha indicato lo scarso rapporto con medici e infermieri e la diffusa scarsa sensibilità sulla farmacovigilanza; unanime è stata la richiesta di una maggiore formazione, ripetuta durante il periodo di attività. Interessante lo sbocco lavorativo degli ex monitor: anche se non può essere considerato rappresentativo, i 14 che hanno risposto lavorano in 4 come farmacisti ospedalieri, 4 come assegnisti o dottorandi, 3 lavorano in una CRO, 1 in Azienda Farmaceutica, 1 in una Farmacia al pubblico e 1 lavora all'estero.

Conclusioni. Il questionario ha avuto una buona risposta. I monitor sono per la maggioranza giovani farmaciste, che valutano complessivamente in modo positivo la loro esperienza e che successivamente, si sono inserite nel mondo del lavoro. Questo strumento, oltre che dare interessanti informazioni, si dimostra utile nel programmare le prossime attività per affrontare e superare le difficoltà segnalate.

INCREMENTO APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI INNOVATIVI AD ALTO COSTO: REVISIONE E INTERVENTI MIGLIORATIVI DEL FLUSSO FARMED

Palladino Ludovica, Semeraro Francesca, D'Alessio Andrea, Della Sala Valentina, Pani Marcello

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Introduzione. L'appropriatezza prescrittiva misura l'adeguatezza, in termini di efficacia ed efficienza, di un determinato livello prescrittivo volto al trattamento di uno specifico stato patologico del paziente. I registri di monitoraggio AIFA sono elemento fondamentale di controllo e garanzia di appropriatezza prescrittiva. Nel rispetto dell'utilizzo dei portali finalizzati al monitoraggio terapeutico e alla valutazione dell'efficacia e appropriatezza dei farmaci, presso il nostro IRCCS è risultato necessario apportare modifiche al sistema informativo aziendale, realizzando un sistema di prescrizione informatizzato (Programma Cronici) per vincolare alla compilazione della prescrizione la contestuale compilazione del registro di monitoraggio.

Metodi. Un team multidisciplinare composto da informatici, medici prescrittori, farmacisti e infermieri di DD, ha lavorato per la creazione di una richiesta informatizzata che prevede, laddove richiesto, la contestuale compilazione del registro di monitoraggio e l'inserimento in apposito campo del Codice Univoco Identificativo della scheda AIFA o di un codice identificativo specifico per i monitoraggi cartacei. La compilazione è a carico del medico prescrittore. Il farmacista scansa il codice a barre della richiesta che viene aperta sul sistema, si effettua la lettura del *barcode* (AIC e targatura), procedendo poi con l'erogazione del farmaco. Il sistema in automatico effettua gli scarichi dal magazzino ed elabora la scheda di rendicontazione in Farmed. A seguire, il farmacista procede con la dispensazione sul registro di monitoraggio AIFA. Quest'ultimo passaggio a sua volta consentirà al medico prescrittore di visualizzare l'erogazione, permettendogli di compilare la successiva richiesta di erogazione, al termine della precedente terapia. La richiesta informatizzata consente al farmacista ospedaliero anche il controllo della regione di residenza del paziente, considerato che i pazienti Fuori Regione ritirano i farmaci presso il Distretto Farmaceutico della ASL di residenza.

Risultati. Tale intervento ha permesso di ottenere corrispondenza tra il contenuto del registro informatico (portale AIFA) e la rendicontazione in Farmed, di garantire un più efficace monitoraggio oltre che una più rapida esecuzione di tale attività grazie alla presenza di un riferimento certo con cui interrogare il portale AIFA. Inoltre ha permesso di mantenere alto il controllo delle terapie farmacologiche e della corretta esecuzione delle procedure burocratiche.

Conclusioni. L'implementazione del software, attraverso il processo condiviso tra informatici, medici, farmacisti e infermieri di DD, ha rivoluzionato qualitativamente il

modo di lavorare riducendo gli errori, rendendo più sicura l'erogazione del farmaco al paziente, garantendo una più corretta e puntuale gestione dei flussi economici, il tutto nel rispetto della qualità della prestazione in ambito sanitario.

INDAGINE SULLA CORRETTA APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA 66 IN PAZIENTI GIOVANI

Panarotto Arianna, Rabbiosi Luca, Clemente Lucia, Di Giorgio Giovanna, Pivano Sidro Laura
Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale di Biella, Nuovo Ospedale degli Infermi, Ponderano, Biella

Introduzione. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) comprendono diversi principi attivi, che svolgono azione analgesica, antinfiammatoria e antipiretica e sono utilizzati nella gestione del dolore di diversa origine. Il testo della Nota AIFA 66 limita la prescrizione in regime SSN (Servizio Sanitario Nazionale) di queste molecole a determinate patologie croniche. Considerato che tali condizioni sono maggiormente diffuse nell'età senile, obiettivo del lavoro è stato verificare l'appropriatezza prescrittiva e la corretta applicazione della Nota nei pazienti giovani di età inferiore ai 35 anni.

Metodi. Si è proceduto ad estrapolare dal database amministrativo delle ricette le prescrizioni di FANS con Nota AIFA 66, effettuate nel periodo gennaio 2017-giugno 2018 in pazienti con meno di 35 anni. Sono state escluse dall'analisi le ricette di nimesulide e diclofenac iniettabile, per cui sono previsti trattamenti di breve durata. Sono stati considerati i pazienti che avevano ricevuto una/due confezioni in questo lasso di tempo e raggruppati per medico prescrittore (MMG). Sono stati trasmessi via mail dei report ai MMG che avessero effettuato prescrizioni a più di 10 pazienti, chiedendo loro di specificare la patologia per cui erano stati prescritti i FANS e sono state raccolte le risposte.

Risultati. Dei 26 MMG contattati, hanno risposto in 17 per un totale di 359 prescrizioni, di cui 196 non coerenti con la Nota 66 (54,6%) in base alle dichiarazioni dei prescrittori. Le patologie indicate riguardano: 63 prescrizioni per traumi/fratture (32,2%), 50 per lombosciatalgie (25,5%), 31 per sindromi dolorose di varia natura (15,8%), 21 per dolore post-intervento chirurgico (10,7%), 19 per terapie odontoiatriche (9,7%), 12 per cervicalgia (6,1%).

Conclusioni. A seguito dei dati emersi e delle decisioni prese durante la Commissione per l'Appropriatezza Prescrittiva, cui sono affidate funzioni previste dalla L 425/96, si è provveduto ad inviare a tutti i MMG operanti sul territorio un'informativa con il testo della Nota AIFA 66, al fine di ricordare nuovamente a ciascuno le limitazioni di prescrivibilità in regime SSN. L'analisi è stata ripetuta a distanza di un anno, con l'intento di monitorare la situazione. Utilizzando gli stessi criteri della precedente indagine, è risultata una diminuzione del 54,9% nel numero di confezioni totali prescritte tra il IV trimestre 2017 e il IV trimestre 2018 (corrispondente a -48,3% della spesa totale) e una riduzione del 53,2% dal confronto tra il I e il IV trimestre 2018 (con decremento di spesa del 49,5%).

PROGETTO DI MIGLIORAMENTO: ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NEL DISTRETTO DI SCANDIANO

Panciroli Annamaria, Beneventi Elisa, Montanari Rita, Bertani Dario, Corti Nearco, Ferrari Onorato, Fontanesi Mariacristina, Morini Caterina
Azienda Unità Sanitaria Locale, Reggio Emilia

Introduzione. Secondo l'OMS la bassa aderenza ad un trattamento farmacologico è un problema mondiale le cui conseguenze a lungo termine si riflettono sulla salute dei pazienti, con aumento del tasso di mortalità e dei costi delle cure. Aderenza e/o persistenza, sottendono un ruolo attivo del paziente e quindi la sua partecipazione al trattamento. Gli effetti della non aderenza sono consistenti e notevolmente rilevanti in termini di salute pubblica. I Nuclei di Cure Primarie (NCP) del Distretto di Scandiano in collaborazione con il servizio farmaceutico hanno pertanto deciso di formulare un progetto di miglioramento relativo all'aderenza alla terapia con statine in prevenzione primaria e secondaria nel biennio 2018/2019.

Metodi. 1. analisi dati dell'anno 2017, ricavati dai profili di cura, di utilizzo di statine in diverse tipologie di pazienti (post infarto miocardico acuto - diabete - *new user* - malattie cardiovascolari); 2. individuazione dei pazienti che hanno ricevuto meno di 5 confezioni di statina nel 2° semestre 2017 (rilevazione effettuata nel bimestre giugno-luglio 2018); 3. convocazione con chiamata attiva e appuntamento dedicato da parte del medico di medicina generale dei pazienti del punto 2 per verificare la corretta assunzione della terapia, valutare l'opportunità di cambiarla e fare *counselling* sull'importanza dell'adesione terapeutica (luglio-dicembre 2018); 4. riconvocazione di questi pazienti per rivalutarne l'aderenza e rinforzare il *counselling* (gennaio-febbraio 2019). Il monitoraggio è stato effettuato mediante compilazione di un questionario e/o schede dedicate compilate durante i colloqui.

Risultati. I dati raccolti al termine dello studio sono stati valutati nel corso di singoli audit, nei NCP, con la supervisione del servizio farmaceutico. Sono stati arruolati in totale 959 pazienti, hanno completato lo studio 911 pazienti, di questi 328 risultavano già aderenti alla terapia (36%), dei rimanenti 583 non aderenti (64%) sono risultati: non aderenti intenzionalmente: 280 pazienti (48%), non aderenti non intenzionalmente: 273 pazienti (46,8%); dato non segnalato: 30 pazienti (5,1%). Gli effetti collaterali rilevati come causa di non aderenza sono stati scarsi, come da letteratura: 17,3% mialgie, 6,1% disturbi gastrointestinali; la terapia è stata sospesa intenzionalmente dal MMG in 71 casi (12,1%); 283 pazienti erano in politerapia (48,5%).

Conclusioni. Al termine dello studio dei 583 pazienti non aderenti sono shiftati verso l'aderenza terapeutica 399 pazienti (68,4%). In conclusione, dopo l'analisi dei questionari e schede dedicate al singolo paziente non aderente si è raggiunto un miglioramento significativo dell'adesione alla terapia che si somma alla già buona aderenza di base e si sono individuate le motivazioni della non aderenza nell'uso continuativo. 399 (nuovi pazienti aderenti)+328=727 pari al 79,8% di pazienti aderenti in trattamento continuativo con statine.

ANTICORPI MONOCLONALI: PENETRAZIONE DEL BIOSIMILARE NELLE ASST DELL'ATS BRIANZA

Panzeri Ferdinando (a,b), Nisic Andrea Angelo (a,b), Avantageggiato Matteo (a,b), Marangon Veronica (a), Gaglioti Stefano (b), Leoni Olivia (b,c,d), Valsecchi Valter (a,b)

(a) Agenzia Tutela Salute Brianza, Monza e della Brianza

(b) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

(c) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

(d) Agenzia Tutela Salute Insubria, Varese

Introduzione. La promozione della prescrizione dei farmaci biosimilari è obiettivo prioritario nella *governance* del farmaco sia a livello nazionale, che regionale ed aziendale. L'utilizzo degli anticorpi monoclonali in ambito oncologico e non, rappresenta uno dei principali capitoli di spesa per le Strutture Ospedaliere (Aziende Socio Sanitarie Territoriali - ASST) presenti sul territorio dell'Agenzia di Tutela della Salute (ATS). La competizione proposta dai biosimilari offre quindi un vantaggio economico in grado di liberare risorse da reinvestite nelle terapie innovative a più alto costo. Insieme all'analisi dei consumi si forniscono, ai prescrittori, informazioni per chiarire in maniera esaustiva gli aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi medicinali oltre che valutarne la penetrazione nel territorio attraverso un confronto dei consumi dei farmaci a brevetto scaduto (biosimilari ed originator) degli anticorpi monoclonali.

Metodi. Analisi e valutazione dei consumi in DDD dei farmaci biologici erogati nel File F (Fonte: DB Regionale Farmavision); e penetrazione dei biosimilari delle ATC L04AB02, L01XC02, L04AB01, L04AB04, L01XC03. Periodo: anni gennaio 2016 - agosto 2019.

Risultati.

- L04AB02-INFLIXIMAB: inizio commercializzazione biosimilare 2016; la prescrizione del biosimilare è 43% nel 2016; 82% nel 2017; 88% nel 2018 e 96% nel 2019;
- L01XC02-RITUXIMAB: inizio commercializzazione biosimilare 2017: la prescrizione del biosimilare è 0,4% nel 2017; 44% nel 2018 e 68% nel 2019;
- L04AB01 ETANERCEPT: inizio commercializzazione biosimilare 2017: la prescrizione del biosimilare è 18% nel 2017; 31% nel 2018; 67% nel 2019;
- L04AB04-ADALIMUMAB inizio commercializzazione biosimilare 2018: la prescrizione del biosimilare è 0,30% nel 2018; 58% nel 2019;
- L01XC03-TRASTUZUMAB: inizio commercializzazione biosimilare 2018: la prescrizione del biosimilare è 3,2% nel 2018; 48% nel 2019.

Conclusioni. La penetrazione del biosimilare è in costante aumento in tutte le ATC monitorate. È sorprendente constatare come nel corso dell'ultimo biennio si siano affermati e siano diventati la prima scelta terapeutica adottata dalla classe medica ospedaliera come si evince bene dalla rapidità di inversione del trend in soli pochi mesi. L'ATS, tramite il monitoraggio, si impegna a fornire il supporto agli operatori professionali per orientare nelle scelte prescrittive e per confermarne la sicurezza ed efficacia al pari degli originator al fine di incrementare sempre più la prescrizione/erogazione.

IMPATTO DEL FARMACISTA CLINICO SULLE SEGNALAZIONI DI REAZIONE AVVERSA A FARMACO

Pardossi Stefania, Pennone Evelyn Janet, Cerutti Eleonora, Fazzina Giovanna, Marengo Chiara, Parola Beatrice Maria Adele, Gasco Annalisa

Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino, Farmacia Ospedaliera, Torino

Introduzione. Numerose evidenze testimoniano come una *governance* periferica del farmaco, attuata in contesti omogenei per tipologie di pazienti e problematiche cliniche (dipartimento, reparto, ambulatorio), attraverso la presenza costante di Farmacisti Clinici (FC) dedicati, sia di gran lunga più efficace di quella tradizionalmente svolta a livello centrale dalla Farmacia Ospedaliera. Non fa eccezione l'impatto di questa figura professionale sull'attività di Farmaco Vigilanza attiva (FVa), efficace strumento di appropriatezza volto al miglioramento dello status di salute dei pazienti. Nella nostra Azienda Ospedaliera, la figura del FC è stata introdotta sperimentalmente nel 2011 all'interno dell'area chirurgica ed è oggi istituzionalizzata all'interno dei quattro dipartimenti in cui è articolata l'Azienda. L'obiettivo è misurare l'impatto del FC come promotore della sensibilizzazione su clinici e infermieri alla segnalazione delle Reazioni Avverse a Farmaco (ADR - *Adverse Drug Reaction*) attraverso un'analisi quali-quantitativa delle ADR inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed afferenti alla nostra Azienda Ospedaliera dal 1/1/2012 al 30/9/2019, periodo in concomitanza di studi di FVa.

Metodi. Le segnalazioni di ADR estrapolate sono state suddivise in base a criteri di selezione (fonte del segnalatore, gravità dell'ADR, esito e causa, principio attivo correlato, età e genere del paziente).

Risultati. Dal 2000 al 2012 ci sono state 6 segnalazioni. Dal 2012 al 30/9/2019 sono state 909, di cui 80% delle ADR di pazienti in accesso al Pronto Soccorso. Le segnalazioni hanno avuto un incremento costante dal 2012 arrivando a 192 nel 2018. Nel periodo gennaio-settembre 2019 si è verificato un incremento del 408% (253 segnalazioni) rispetto al medesimo periodo del 2018. Analisi dei dati delle ADR del periodo 2012-2019: sesso femmina 48%; età >66 anni 57%, 51-65 21%. Gravità dell'ADR: 55% grave (42% ospedalizzazione, 6% pericolo di vita, 6% altra condizione clinicamente rilevante, 1% decesso); 45% non grave. Esito di ADR gravi: risoluzione completa 53%, miglioramento 31%, esito invariato 4%, decesso 2%, risoluzione con postumi 2%. Esito di ADR non gravi: risoluzione completa 53%, miglioramento 33%, esito invariato 7%. Fonte di segnalazione: medico 91%, farmacista 6%. Farmaci più segnalati: warfarin 16%, rivaroxaban 5%, apixaban 5%, acido acetilsalicilico 4%, dabigatran 3%. *Adverse Reaction Term* più segnalati: 6% INR aumentato, 3% epistassi, 2% ematuria, 1% (ematoma, eruzione cutanea, anemia, sopore, rettorragia, angioedema).

Conclusioni. L'inserimento del FC in un contesto multidisciplinare e l'attività di sensibilizzazione che è in grado di svolgere nei confronti dei clinici e degli infermieri sono le carte vincenti per poter incidere in maniera significativa sulla performance dell'Azienda Ospedaliera per quanto attiene la FVa. La maggior sensibilità del clinico consente sia di intercettare le ADR indesiderate e prevenibili sia di dare un beneficio al paziente circa la comprensione dell'uso appropriato dei farmaci.

ANALISI DI FARMACOUTILIZZAZIONE DEL COLECALCIFEROLO

Pastore Maria Teresa, Mingolla Grazia, Pezzuto Benedetta, Sgarangella Angelica,
Digiorgio Paola

Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Brindisi

Introduzione. Negli ultimi anni il consumo di colecalciferolo è notevolmente aumentato, nonostante la vitamina D venga sintetizzata a livello cutaneo grazie all'esposizione solare e, alle nostre latitudini, anche brevi esposizioni estive, sarebbero sufficienti a garantire il fabbisogno. Tra le possibili motivazioni della supplementazione in tutte le età, in assenza di sintomi o patologie predisponenti, ritroviamo il fatto che alcune società scientifiche hanno definito insufficienti livelli compresi tra 20 e 30ng/ml, ma il 90% della popolazione presenta valori in questo intervallo. L'obiettivo dello studio è effettuare un'analisi di farmaco-utilizzazione del colecalciferolo.

Metodi. Sono state estratte dal sistema informatico regionale le prescrizioni di colecalciferolo, emesse da gennaio a dicembre 2018 dai Medici di Medicina Generale/Pediatri di Libera Scelta in favore di assistiti appartenenti alla ASL. I dati ottenuti sono stati stratificati in categorie con diverso fabbisogno in funzione di età e sesso: infanti (0-3 anni), bambini (età compresa 4-11 anni), adolescenti (12-18 anni), adulti (19-45anni e 46-70anni), donne in menopausa (>45 anni) e assistiti >70 anni. L'analisi ha riguardato, inoltre, l'incremento di spesa rispetto all'anno precedente.

Risultati. Nel 2018 sono state erogate a carico del Servizio Sanitario Nazionale 345.313 confezioni di colecalciferolo per 52.401 assistiti (13,14% della popolazione). Le prescrizioni emesse sono state 206.337; di queste, 0,81% (1.671) sono a favore di infanti da 0 a 3 anni, 0,44% (917) a bambini da 4 a 11 anni, 0,75 % (1.548) ad adolescenti da 12 a 18 anni e 6,49% (13.392) ad adulti tra 19 e 45 anni. Le restanti 94.127 prescrizioni (pari al 45,62% del totale) sono state emesse per assistiti tra 46 e 70 anni e di queste il 90,72% (85.396) sono in favore di donne. Il 33,45% delle prescrizioni (69.028) in ultimo sono per assistiti >70 anni. Dall'analisi della spesa nella ASL per il 2018, pari a € 1.640.832,98, è emerso un incremento del 37,19% rispetto all'anno precedente.

Conclusioni. Visti i risultati dell'analisi di farmacoutilizzazione, sarà necessario effettuare ulteriori approfondimenti. In particolare, saranno valutati i trattamenti ad adulti sani e a donne in menopausa, infatti, secondo la letteratura, per la prevenzione dell'osteoporosi, dovrebbe permanere l'indicazione al trattamento laddove i livelli di vitamina D configurino una carenza reale, in pazienti con osteoporosi documentata o con pregresse fratture patologiche e negli anziani istituzionalizzati. Al fine di condividere e discutere i risultati di studi recenti/revisioni sistematiche sono attualmente organizzati corsi ed incontri con i Medici di Medicina Generale/Pediatri di Libera Scelta.

PANCREATITE ACUTA IN PAZIENTI TRATTATI CON TIAMAZOLO: UNO STUDIO DI COORTE PIEMONTESE

Pecere Alessandro (a), Sarro Andrea (b), Zibetti Angelica (b), Caputo Marina (c), Ucciero Andrealuna (d), Marzullo Paolo (c,e), Aimaretti Gianluca (c), Barone Adesi Francesco (a)
(a) Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara
(b) Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara
(c) Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara
(d) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano
(e) Istituto Auxologico Italiano, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo, Verbanio-Cusio-Ossola

Introduzione. Il tiamazolo è un tireostatico impiegato nella terapia farmacologica dell'ipertiroidismo. L'Agencia Europea per i Medicinali e l'Agencia Italiana del Farmaco, basandosi su segnalazioni *post-marketing*, hanno emanato una nota informativa sul possibile rischio di pancreatite acuta derivante dal trattamento con tiamazolo. Le evidenze scientifiche a favore di tale associazione sono attualmente scarse e costituite essenzialmente da *case-report*. Scopo del seguente studio è quello di contribuire alla valutazione del profilo di sicurezza del tiamazolo tramite la conduzione di uno studio epidemiologico sull'intera popolazione piemontese.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo usando database amministrativi. La popolazione in studio è costituita dai residenti nella Regione Piemonte nel periodo 2013-2018. I nuovi utilizzatori di tiamazolo (ATC H03BB02) sono stati individuati tramite flussi della farmaceutica convenzionata. Attraverso procedure di *record linkage* sono stati individuati i ricoveri ospedalieri per pancreatite avvenuti nei 18 mesi successivi alla prima prescrizione di tiamazolo (data indice). I tassi di ospedalizzazione trimestrali per pancreatite negli utilizzatori di tiamazolo sono stati, quindi, confrontati con quelli della popolazione generale. La regressione di Poisson è stata utilizzata per stimare il *rate ratio* (R tra i due gruppi e il rispettivo intervallo di confidenza al 95%). Le stime sono state aggiustate per età e sesso.

Risultati. Complessivamente, nel periodo 2013-2018, sono stati identificati 23.087 nuovi utilizzatori di tiamazolo in Piemonte. Tra loro, sono stati osservati 61 ricoveri per pancreatite nei primi 18 mesi di terapia. Il tasso grezzo di incidenza negli utilizzatori di tiamazolo nel primo trimestre di terapia era di 270 casi per 100.000 anni-persona (95% IC 170-428), mentre nella popolazione generale era di 60 per 100.000 anni-persona (95% IC 59-61). Gli utilizzatori di tiamazolo mostravano un aumentato rischio di pancreatite acuta nel corso dei primi tre trimestri di terapia (I trimestre: *adjusted relative risk* (adj RR) = 3,40; 95% IC 2,12-5,48; II trimestre: adj RR = 2,40; 95% IC 1,36-4,23; III trimestre: adj RR = 2,80; 95% IC 1,66-4,73), tornando successivamente paragonabile a quello della popolazione generale (IV trimestre: adj RR = 1,20; 95% IC 0,54-2,68; V trimestre: adj RR = 1,60; 95% IC 0,80-3,21; VI trimestre: adj RR = 0,80; 95% IC 0,30-2,14).

Conclusioni. I nostri risultati espandono le precedenti evidenze, suggerendo un'associazione tra uso di tiamazolo e aumentato rischio di pancreatite. Tale associazione sembra avvenire alla prima esposizione al farmaco ed essere limitata ai primi mesi di terapia. Successivi studi multiregionali saranno utili per meglio caratterizzare il profilo di rischio di questo farmaco.

ANTIBIOTICO-RESISTENZA: VALUTAZIONE DEL CONSUMO DEGLI ANTIBIOTICI CHINOLONICI INFUSIONALI DELL'OSPEDALE VERSILIA

Pezone Alba Maria Teresa (a), Falchi Valentina (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)

(a) *Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca*

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

Introduzione. Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza ha assunto negli ultimi anni una crescente rilevanza. A tal proposito, il Ministero della Salute ha presentato il nuovo Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza 2017-2020 (PNCAR) con lo scopo di contrastare tale fenomeno e di fornire linee guida per il corretto uso degli antibiotici. Tra i principali obiettivi proposti da tale piano vi è la sorveglianza del consumo di antibiotici, con una riduzione dell'impiego entro il 2020 superiore al 10% in ambito territoriale, superiore al 5% in ambito ospedaliero, e superiore al 30% nel settore veterinario. A seguito della Nota Informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco dell'aprile 2019 relativa alla limitazione dell'impiego dei farmaci chinolonici e fluorochinolonici, si è voluto valutare il reale consumo degli antibiotici chinolonici infusionali nella nostra realtà ospedaliera confrontandoli con gli obiettivi nazionali sopra citati.

Metodi. Sono stati presi in considerazione i consumi dei farmaci chinolonici infusionali (ATC J01M) dell'anno 2018 e del primo semestre del 2019. Questi dati sono stati ricavati da un'estrazione dell'applicativo *Business Object* del presidio Ospedaliero di Viareggio.

Risultati. Nell'anno 2018 sono state consumate 11.118 Unità Posologiche (UP), mentre nel primo semestre del 2019 ne sono state consumate 4.830. Sono stati presi in considerazione anche i consumi/mese nel semestre di riferimento: per il primo semestre del 2018 risulta 5.562 UP e per il primo semestre del 2019 4.830 UP, con una riduzione netta del consumato pari al 13%.

Conclusioni. L'analisi effettuata ha permesso di tracciare il consumo ospedaliero dei farmaci attenzionati dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dal Ministero della Salute, mostrando risultati in linea con gli obiettivi da essi forniti. La riduzione percentuale del 13% nel primo semestre di confronto ci consente di stimare una continua discesa nel semestre successivo, che sarà monitorizzato alla fine dell'anno.

SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE A NAO NEI PAZIENTI DELL'AZIENDA TOSCANA NORD OVEST

Pezone Alba Maria Teresa (a), Falchi Valentina (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)
(a) *Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca*
(b) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. A partire dal 2008 sono stati approvati i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) che rappresentano a tutt'oggi una valida e più sicura alternativa agli antagonisti della vitamina K (Warfarin). Appartengono a questa classe inibitori diretti del fattore Xa come Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban, e inibitori diretti della trombina come il Dabigatran. Scopo di questo lavoro è quello di valutare l'utilizzo dei NAO nei pazienti dell'Azienda Toscana Nord Ovest e le relative reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction - ADR*) associate.

Metodi. Le analisi sono state effettuate tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza e l'applicativo Erogazione Diretta Farmaci (EDF) nel periodo gennaio 2018 – settembre 2019, estraendo così il numero di ADR e il numero di pazienti, in terapia con NAO nell'area di indagine.

Risultati. Il numero dei pazienti in trattamento con NAO sono 3.825, di cui il 37% risulta in trattamento con Rivaroxaban; il 27% con Apixaban; il 22% con Dabigatran ed il 14% con Edoxaban. Le ADR totali associate all'utilizzo dei NAO nello stesso periodo sono 90 (numero assoluto). Rapportando il numero dei pazienti, in trattamento con la singola specialità, al numero delle segnalazioni ad essi associati, è stato evidenziato che Rivaroxaban ha una percentuale di ARD del 2,9%, Apixaban del 2,44%, Edoxaban del 1,9% mentre Dabigatran del 1,46%. Della totalità delle reazioni avverse evidenziate (90), 19 sono i casi di sanguinamento, dei quali l'85% è lieve e il restante 15% si parla di sanguinamento grave, tale da causare pericolo di vita. Tutti i casi di sanguinamento grave risultano essere associati a Rivaroxaban, ma adeguatamente trattati e hanno portato alla risoluzione completa della reazione avversa anche in assenza dell'antidoto specifico.

Conclusioni. L'analisi evidenzia che l'impiego dei NAO risulta sicuro in rapporto alla percentuale alle ADR registrate in rapporto al numero dei pazienti trattati. La percentuale delle reazioni gravi (15%), conferma la sicurezza dell'impiego di tale classe di farmaci.

INIBITORI DEL PCSK9 IMPIEGATI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA IN AZIENDA E LA LORO SICUREZZA: MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE IN AZIENDA SANITARIA TOSCANA NORD OVEST

Pezone Alba Maria Teresa (a), Falchi Valentina (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bottari Gualtiero (a), Musetti Donatella (a), Cassano Chiara (a), Romagnoli Federico (a)
(a) *Ospedale Versilia USL Toscana Nord Ovest, Lido di Camaiore, Lucca*
(b) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. L'ipercolesterolemia è una patologia caratterizzata dalla presenza di elevati livelli plasmatici di colesterolo totale (C-LDL e C-HDL) associati ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Oltre alle statine, largamente utilizzate dai clinici, ma non prive di effetti avversi anche gravi, dal 2015 sono stati introdotti anche gli inibitori del proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 - PCSK9 (Alirocumab ed Evolocumab), come trattamento alternativo. Tali farmaci sono in grado di legare e degradare il recettore per le LDL in epatociti, fibroblasti e macrofagi con conseguente maggiore captazione epatica di C-LDL e riduzione dei livelli circolanti. Scopo di questo lavoro è valutare la sicurezza delle nuove alternative terapeutiche, in considerazione che l'accesso a queste terapie è dovuta all'insorgenza di effetti avversi della classica terapia con statine.

Metodi. Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di reazione avversa (*Adverse Drug Reaction* - ADR) associate ai due farmaci in esame dalla loro immissione in commercio luglio 2015 al 30 settembre 2019 nell'ambito dell'Azienda sanitaria Toscana Nord Ovest (ATNO). Le ADR sono state messe in relazione al numero dei pazienti in trattamento all'interno dell'ATNO, utilizzando la banca dati Erogazione Diretta Farmaci EDF.

Risultati. Dall'analisi è emerso che i pazienti in trattamento con gli inibitori del PCSK9 nel periodo di riferimento sono 212, di cui 141 in trattamento con Evolocumab e 71 con Alirocumab. Le ADR inserite per questi farmaci sono in totale 15, di cui 9 associate ad Alirocumab e 6 associate ad Evolocumab. Analizzando i dati, si individua che le ADR più rappresentative, associate ad entrambi i farmaci, sono la mialgia per il 47%, la malattia simil-influenzale per il 26%, le infezioni respiratorie per il 13% e bassissimi casi di cefalee per il 7% analogamente stesso valore per l'insorgenza di prurito.

Conclusioni. I dati ottenuti evidenziano una buona tollerabilità degli inibitori del PCSK9 rappresentando dunque una valida alternativa alle statine per il trattamento di pazienti con elevato rischio cardiovascolare. Ciò nonostante si ritiene opportuno monitorare nei prossimi anni tale classe di farmaci dal momento che le ADR più rappresentative evidenziate sono simili a quelle delle statine e pertanto tale dato potrà confermare o smentire la valida alternativa in base al tasso di segnalazione rispetto al numero di pazienti che assumeranno tale terapia alternativa.

APPROPRIATEZZA D'USO DELLA LIDOCAINA CEROTTO

Piccaluga Maria Felicia Cinzia, Puteo Maria Alessandra, Lombardi Renato
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Foggia

Introduzione. L'infezione causata dalla varicella zoster, virus che non viene mai debellato del tutto ma resta nell'organismo, può provocare nel tempo l'*Herpes Zoster* (fuoco di Sant'Antonio) che rappresenta la riattivazione della fase latente. L'*Herpes Zoster* si verifica frequentemente nei pazienti anziani e negli HIV positivi ed è più grave negli immunodepressi. Caratteristica dell'infezione è il dolore lancinante, seguito dopo 2-3 giorni da un'eruzione, cui si associano generalmente gruppi di vescicole su una base eritematosa. Le lesioni generalmente continuano a formarsi per circa 3-5 giorni. I farmaci che hanno un'attività contro gli *herpes virus* appartengono alla classe degli antivirali ed attualmente per dare sollievo ai dolori viene prescritto il farmaco lidocaina cerotto al 5% approvato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento. Sono pervenute, presso la nostra area farmaceutica, segnalazioni circa prescrizioni improprie da parte di taluni specialisti del farmaco suddetto che ha come unica indicazione riportata in scheda tecnica, il trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da *Herpes Zoster*. Scopo del presente lavoro è stato valutare se vi fossero eventuali prescrizioni inappropriate.

Metodi. Adoperando il sistema informativo regionale della Regione Puglia sono stati estrapolati i codici fiscali di 50 pazienti cui sono state rilasciate prescrizioni del suddetto cerotto nell'anno 2018, pertanto si è proceduto ad analizzare le schede riassuntive di tutte le prescrizioni di farmaci rilasciate agli stessi e le eventuali esenzioni, relative al 2017 e al 2018.

Risultati. Solo il 24% dei pazienti ha assunto farmaci antivirali, l'8% presenta esenzione per neoplasia, il 12% esenzione per diabete.

Conclusioni. I dati riscontrati sembrerebbero dimostrare un uso *off label* del principio attivo lidocaina, principalmente per trattare il dolore neoplastico ed il dolore neuropatico nel diabetico. La stessa scheda tecnica invita alla cautela, infatti i metaboliti secondari della lidocaina hanno mostrato di essere mutagenici di conseguenza il trattamento a lungo termine è giustificato solo da un effettivo beneficio terapeutico per il paziente. È opportuno ricordare che il medico prescrittore qualora prescriva un farmaco *off label* è tenuto ai sensi della L 94/98, (articolo 3, comma 2) ad acquisire il consenso informato scritto da parte del paziente. In ogni caso è esclusa la rimborsabilità del farmaco in fascia A. L'area farmaceutica sta provvedendo ad inviare ai singoli Medici di Medicina Generale verifiche ai sensi della L 425/96 secondo cui il Medico è tenuto a rimborsare al Servizio Sanitario Nazionale il farmaco indebitamente prescritto, ciò anche a tutela della salute e della sicurezza degli assistiti trattati.

EMERGENZA ANTIBIOTICO RESISTENZA: L'IMPORTANZA DI FORMARE I GIOVANI

Pignata Irene (a), Ravetto Enri Lorenzo (a), Brusa Paola (a,b)

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

(b) Ordine dei Farmacisti della Provincia di Torino, Torino

Introduzione. Il fenomeno dell'antibiotico resistenza, diffuso in tutto il mondo, è un grave problema per la salute pubblica. Infatti gli antibiotici, importantissimi strumenti per sconfiggere molte malattie, stanno diventando inefficaci causando difficoltà nella cura di patologie anche comuni e maggiori rischi nell'effettuare alcuni interventi chirurgici in particolare quelli salvavita. L'abuso e misuso di questi medicinali, a livello umano, veterinario e agricolo, accelerano e potenziano lo sviluppo dell'antibiotico resistenza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha più volte ripetuto la necessità di agire in fretta altrimenti l'impatto di questo fenomeno sarà disastroso per generazioni, vanificando grandi passi della medicina degli ultimi secoli. Inoltre ha indicato negli obiettivi del *Global action plan on antimicrobial resistance*: il miglioramento della comprensione e della consapevolezza del fenomeno attraverso una comunicazione efficace e mirata, il rafforzamento delle attività di sorveglianza, il miglioramento della prevenzione e il controllo delle infezioni in tutti gli ambiti, l'ottimizzazione dell'uso di antimicrobici nel campo della salute umana e animale e il sostegno alla ricerca e all'innovazione in questo ambito. È fondamentale quindi *in primis* sensibilizzare i professionisti sanitari e far sì che questi forniscano le giuste informazioni ai pazienti. Sarebbe però anche importante che gli insegnanti siano a conoscenza di tale problematica in modo da contribuire a diffonderne la consapevolezza tra le generazioni future.

Metodi. In linea con quanto descritto dall'OMS nell'*Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey* e con quanto già indagato nell'articolo *Antibiotic resistance: Italian awareness survey 2016*, è stato attivato, nelle aule dell'Università di Torino, un progetto per valutare la conoscenza sugli antibiotici e sull'antibiotico resistenza fra quelli che a breve saranno i professionisti (sanitari e non) della nostra società, cioè gli studenti del IV o V anno di diversi corsi di studio universitari con l'obiettivo di valutare la necessità o meno di proporre l'approfondimento di queste tematiche all'interno degli stessi corsi di studio.

Risultati e conclusioni. I risultati preliminari derivanti dalle interviste a 256 studenti dei diversi corsi di studio (farmacia, medicina, Struttura Universitaria di Igiene e Scienze Motorie (SUISM) e scienze della formazione primaria) sembrano suggerire che circa l'80% degli intervistati ha già sentito parlare di antibiotico resistenza, ma solo 2 su 3 sanno qual è la definizione corretta del termine. Gli studenti di medicina, come auspicato, sono quelli che in maggior percentuale ne conoscono il significato, secondi quelli di farmacia, seguono scienze della formazione e SUISM in cui solo un quarto degli intervistati ha dato la risposta corretta. I risultati completi saranno divulgati al termine dell'indagine.

VALUTAZIONE DELL'USO DELLA VITAMINA D E ANALOGHI IN UNA COORTE DI PAZIENTI DELLA ASSL DI SASSARI

Poddighe Cristina (a), Cappai Elisa (a), Solinas Antonio (b), Nurra Salvatore (b), Dachena Ornella (b), Fois Maria Paola (b)

(a) *Scuola di Specializzazione di Farmacia Ospedaliera, Sassari*

(b) *Azienda Tutela Salute Sardegna, Servizio Farmaceutico Territoriale, Sassari*

Introduzione. Negli ultimi anni si è registrato un crescente consumo della vitamina D e dei suoi analoghi sia a livello nazionale che della Regione Sardegna. Numerose sono le revisioni sistematiche che hanno sollevato dubbi circa l'utilità della vitamina D, da sola, nella prevenzione dell'osteoporosi oltre che sui suoi effetti sulla salute in generale. L'obiettivo di questo lavoro è analizzare la prescrizione della classe ATC A11CC nell'Area Socio Sanitaria Locale (ASSL) di Sassari.

Metodi. Sono stati analizzati i dati relativi ai pazienti che hanno effettuato il test di dosaggio della vitamina D, nel periodo compreso tra settembre 2018 e aprile 2019, presso i laboratori della ASSL di Sassari. La coorte di pazienti è stata suddivisa per risultato in: carenti (<10 ng/ml), insufficienti (10-30 ng/ml), sufficienti (30-100 ng/ml) e con valori >100 ng/ml ed è stato verificato, nel database aziendale delle prescrizioni, quanti tra questi hanno ricevuto il trattamento. Approfondendo l'analisi sono stati individuati ed esaminati i pazienti nuovi trattati nel I semestre 2019.

Risultati. Il numero di pazienti che hanno effettuato il test tra settembre 2018 e aprile 2019 è 19.219, di questi 3.274 sono risultati carenti, 10.715 insufficienti, 5.205 sufficienti e 25 con valori >100 ng/ml. I pazienti sottoposti a trattamento con vitamina D e suoi analoghi sono 5.345 di cui il 18,47% carenti, il 53,70% insufficienti, il 27,73% sufficienti e lo 0,11% con valori >100 ng/ml. Risulta al 1° trattamento il 4,8% del campione (924 pazienti) e di questi 334 sono risultati carenti, 539 insufficienti e 51 sufficienti prima di iniziare la terapia con vitamina D.

Conclusioni. I dati analizzati mettono in luce la tendenza dei prescrittori a trattare pazienti con valori di vitamina D sufficienti e anche superiori a 100 ng/ml e viceversa a trattare solo il 18,47% dei pazienti risultati carenti al test. Per quanto riguarda l'approfondimento sui nuovi trattati risulta che 51 pazienti (pari al 5%) hanno iniziato la terapia nonostante i valori di vitamina D sufficienti. Si prevede di discutere i risultati della ricerca con MMG e specialisti per analizzare le motivazioni cliniche alla base dei trattamenti e valutare il rapporto beneficio/rischio nei pazienti a target o con valori superiori ai 100 ng/ml.

STEATOEPATITE NON ALCOLICA (NASH): ANALISI COSTO-EFFICACIA E BUDGET IMPACT ANALYSIS PER LE FUTURE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Polito Giacomo (a), Barilà Diego (b), Ferrante Fulvio (a), Cattel Francesco (b), Miceli Sopo Gerardo (c)

(a) Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone

(b) Ospedale San Giovanni Battista Le Molinette, Torino

(c) Ospedale Sandro Pertini, Roma

Introduzione. NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) definisce uno spettro di alterazioni istologiche epatiche caratterizzate da un iperaccumulo di grasso indistinguibili dallo spettro di alterazioni istologiche del *Alcoholic Liver Disease* (ALD). Una percentuale significativa di soggetti con NAFLD (10-15%) presenta tuttavia una forma più severa di epatopatia, la *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), che ha una possibile evoluzione in fibrosi, cirrosi e relative complicanze, incluso l'epatocarcinoma (HCC). Attualmente, la NASH rappresenta un problema clinico rilevante, in quanto destinata a diventare la causa primaria di cirrosi ed HCC. È stata valutato l'impatto delle alternative terapeutiche di prossima immissione sul mercato effettuando un'analisi costo-efficacia e di *Budget Impact Analysis* (BIA).

Metodi. Tramite banche dati cliniche è stata effettuata una ricerca degli studi clinici riguardanti le attuali molecole in studio per il NASH, valutandone i tassi di efficacia clinica rispetto alla terapia standard, basata sul trattamento farmacologico palliativo e chirurgico non risolutivo. Sono inoltre stati valutati gli attuali percorsi dei pazienti e considerati i costi diretti ed i DRG utilizzati. Per la valorizzazione del farmaco, non avendo ancora dei prezzi definiti a livello nazionale, è stata presa la spesa SSN per la somministrazione di antiretrovirali per i pazienti affetti da HIV, è stato quindi svolto un *incremental cost-effectiveness ratio*.

Risultati. Dalle analisi sono state valutate le seguenti molecole con i relativi dati di efficacia estrapolati dagli studi clinici: acido obeticolico, con 45% di riduzione dell'*activity score*; vitamina E+ploglitazone con 43%; selonsertib 43%; liraglutide 39%; elafibranor 19%. Il costo ambulatoriale totale per il biennio è stato di €1.422,70. Le prestazioni chirurgiche possibili, ma non risolutive, sono le seguenti: DRG 192 - €9.558; DRG 288 - €5.681; DRG 206 - €1.407. Dalla BIA si evince che la possibilità di inserire un trattamento farmacologico riesca a ridurre, in linea teorica, la spesa totale nazionale in un *range* dai €260 milioni fino a €450 milioni.

Conclusione. Le attuali alternative terapeutiche hanno dimostrato un grande valore nell'impatto clinico ed economico per il trattamento dei pazienti affetti dalla patologia. Purtroppo i prezzi non sono ancora definiti e non sono ancora presenti linee guida nazionali specifiche per la gestione di tale patologia. Si resta in attesa di ulteriori studi di conferma e dati più robusti nonché di futuri studi clinici per ulteriori molecole promettenti che sono attualmente in fase 2. Si ritiene che il beneficio dato dall'implementazione delle nuove alternative terapeutiche possa portare a grandi vantaggi per il paziente e per il SSN.

SCLEROSI MULTIPLA: ANALISI DEI TRATTAMENTI E DEGLI SWITCH DEI FARMACI PER VIA ORALE E PER VIA INIETTIVA

Polito Giacomo, Ricci Laura, Folcarelli Massimiliano, Crescenzi Sabrina, Ferrante Fulvio
Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone

Introduzione. La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia autoimmune che assume progressivamente le caratteristiche di una patologia neurodegenerativa. La prevalenza della SM in Italia è di 113/100.000 abitanti con una frequenza più elevata nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto di 1/3,4 in Europa. I *Disease-modifying Drugs* (DmD) sono i farmaci d'elezione per la riduzione della frequenza e la gravità delle recidive. L'arrivo di farmaci con una più facile modalità di assunzione ha cambiato la terapia in uso. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare i trattamenti per via orale e per via iniettiva eseguiti in due periodi distinti consequenziali ed analizzarne le percentuali di switch tra le due categorie.

Metodi. Tramite il database aziendale e le cartelle cliniche cartacee sono state analizzati tutti i trattamenti con i DmD per la Sclerosi multipla recidivante-remittente effettuate dal 1 ottobre 2017 al 30 settembre 2018 e dal 1 ottobre 2018 al 30 settembre 2019, tramite applicativo Excel® sono state calcolate le percentuali di switch tra le due categorie nei due periodi considerati ed è stata valutato il rapporto uomo/donna.

Risultati. Nel primo periodo sono stati trattati 193 pazienti (età media $44,49 \pm 11,38$, il 67,36% di sesso femminile con un rapporto uomo/donna di 1/2,06), dei quali il 37,31% trattati con farmaci per via iniettiva. La percentuale di switch da farmaci per via iniettiva alla via orale è stata del 3,63%, mentre la percentuale di switch da farmaci per via orale alla via iniettiva è stata del 1,35%. Nel secondo periodo sono stati trattati 192 pazienti (età media $45,35 \pm 11,32$, il 65,10% di sesso femminile con un rapporto uomo/donna di 1/1,87), dei quali il 33,85% trattati con farmaci per via iniettiva. La percentuale di *switch* da farmaci per via iniettiva alla via orale è stata del 6,77%, mentre la percentuale di *switch* da farmaci per via orale alla via iniettiva è stata del 0,60%.

Conclusioni. Dai dati emerge un aumento nell'utilizzo di farmaci ad uso orale, nonché maggiori percentuali di switch da un farmaco a modalità iniettiva ad uno per uso orale. Tali farmaci hanno raggiunto un livello di tecnologia maturo, come dimostrano le ultime linee guida *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, e risulta necessaria una attenta valutazione delle terapie al fine di monitorare i profili di sicurezza nel lungo periodo dei farmaci per via orale poiché ad oggi non esistono studi abbastanza robusti da dissipare i dubbi relativi al loro rapporto rischio/beneficio rispetto allo standard dei farmaci ad uso iniettivo.

PATOLOGIE INFIAMMATORIE CRONICHE: MONITORAGGIO ED ANALISI DELLE TERAPIE PRESSO UN OSPEDALE LAZIALE

Polito Giacomo, Limodio Marta, Folcarelli Massimiliano, Crescenzi Sabrina, Ferrante Fulvio
Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone

Introduzione. L'Artrite Reumatoide (AR), la Spondilite Anchilosante (SA), l'Artrite Psoriasica (AP), Morbo di Crohn (MC), Psoriasi a Placche (PP) e Colite Ulcerosa (CU) sono malattie infiammatorie croniche a eziopatogenesi autoimmune. Aderenza ed appropriatezza prescrittiva rappresentano strumenti necessari ad affrontare la cronicità di queste malattie, che generano un rilevante consumo di risorse sanitarie a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). È pertanto necessario effettuare un accurato monitoraggio ed un attento controllo sulle prescrizioni con lo scopo di migliorare la qualità nella cura del paziente. L'obiettivo dell'analisi è descrivere l'andamento le terapie dei due periodi presi ad esame.

Metodi. Tramite l'interrogazione del database gestionale informatizzato e delle singole cartelle cliniche sono state monitorate le terapie con i farmaci biologici, suddivisi per le specifiche patologie considerate, effettuando un confronto dal 1 ottobre 2017 al 30 settembre 2018 e dal 1 ottobre 2018 al 30 settembre 2019 e valutando i piani regionali ed extraregionali nonché i pazienti naive nei due periodi sopracitati.

Risultati. Nel primo periodo sono stati trattati 211 pazienti (età media $55,78 \pm 14,92$, il 44,08% di sesso maschile), di cui il 25,21% in trattamento per AR, il 10,88% per MC, il 35,13% per AP, il 14,96 % per SA, il 6,12% per CU e il 7,70% per PP. l'86,98% dei pazienti hanno piani regionali, mentre il 13,02% hanno piani extra regione, mentre i pazienti naive sono stati il 15,74% del totale. Nel secondo periodo sono stati trattati 212 pazienti (età media $53,95 \pm 15,94$, il 46,70% di sesso maschile), di cui il 22,88% in trattamento per AR, il 8,60% per MC, 32,03% per AP ed il 17,74% per SA, il 5,47% per CU e il 13,28% per PP. L'87,68% dei pazienti hanno piani regionali, mentre il 12,32% hanno piani extra regione, mentre i pazienti naive sono stati il 16,67% del totale.

Conclusioni. Dall'analisi dei dati è emerso che AP è la patologia infiammatoria cronica a maggior prevalenza nella nostra struttura. Appropriatezza, sostenibilità economica ed un continuo monitoraggio delle terapie da parte di un *teamwork* di figure sanitarie professionali può portare da un lato ad una migliore qualità delle terapie e dell'appropriatezza prescrittiva, dall'altro può portare ad un risparmio economico per l'Azienda e alle Regioni, le quali necessitano di raccogliere e condividere dati di carattere epidemiologico e dati di mobilità interregionale cooperando tra loro, al fine di gestire al meglio tali complesse patologie croniche.

PRESCRIZIONE OFF-LABEL DI ANTIBIOTICI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO AIFA: ANALISI DELLA DALBAVANCINA

Pucatti Michela (a), Bonaldo Giulia (a,b), Angileri Manuela (c)

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

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

(c) *Unità Operativa Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

Introduzione. La prescrizione non appropriata degli antibiotici contribuisce ad amplificare il fenomeno dell'antibiotico resistenza e diverse sono le azioni intraprese per limitare il misuso di questi farmaci. In Italia, l'AIFA utilizza le schede cartacee al fine di monitorare l'appropriata prescrizione di determinati antibiotici, tra cui la dalbavancina, indicata negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea. La dose raccomandata è 1.500 mg come singola infusione oppure 1.000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg. Lo scopo dello studio è la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva della dalbavancina presso l'AOU Careggi di Firenze e del suo profilo di sicurezza su più ampia scala, analizzando gli eventi avversi (*Adverse Drug Reaction - ADR*) riportati a livello europeo per l'uso *off-label*.

Metodi. Sono state valutate le schede cartacee di prescrizione di dalbavancina pervenute alla Unità Operativa Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco nel periodo gennaio-settembre 2019. Per lo stesso periodo, tutte le schede di segnalazione di ADR in cui la dalbavancina era segnalata come farmaco sospetto e nelle quali veniva riportato l'utilizzo *off-label* sono state valutate in *EudraVigilance* tramite l'utilizzo di dati pubblicamente accessibili.

Risultati. Presso l'AOU Careggi di Firenze sono stati trattati 29 pazienti di cui 6 in regime *off-label* per indicazione terapeutica e/o posologia. Tali prescrizioni erano relative ad infezione profonde dei tessuti molli, osteomielite ed infezione in seguito ad impianto di protesi provocati da microrganismi MDR (*multi drug resistant*). La dose utilizzata è stata di 1.000 mg di dalbavancina ogni due settimane per quattro somministrazioni (2 pazienti) e 1.500 mg ogni settimana per un massimo di sei somministrazioni (4 pazienti). 32 schede di segnalazione (39,5%) di ADR su 81 totali per il periodo considerato riportavano l'uso *off-label* del farmaco. ADR segnalate più frequentemente: farmaco inefficace, fallimento del trattamento, insufficienza renale acuta, dolore alla schiena, aumento dei trigliceridi, nausea, iperglicemia, colestasi, astenia e aumento della creatinina ematica.

Conclusioni. L'analisi condotta ha consentito di rilevare dati circa l'utilizzo *off-label* della dalbavancina, generalmente per il trattamento di infezioni non trattabili con schemi terapeutici previsti dalla scheda tecnica. L'uso del farmaco secondo un dosaggio non previsto potrebbe esporre il paziente ad un maggior rischio di eventi avversi ed inoltre incide sulla spesa farmaceutica aziendale, spingendo il prescrittore ad accedere a diversi sistemi di prescrizione e rimborsabilità del farmaco, quali, ad esempio, l'accesso al Fondo Nazionale AIFA 5%.

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI DI LABA/LAMA PER VALUTARE LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE

Rabbiosi Luca, Panarotto Arianna, Clemente Lucia, Di Giorgio Giovanna, Pivano Sidro Laura
*Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale di Biella, Nuovo Ospedale degli
Infermi, Ponderano, Biella*

Introduzione. L'OMS definisce aderenza terapeutica il grado in cui il paziente segue le raccomandazioni del medico per l'intera durata della terapia. Tale valore viene espresso in percentuale. Una scarsa aderenza terapeutica rappresenta la principale causa di inefficacia delle terapie farmacologiche ed è associata ad un aumento degli interventi sanitari, della morbilità e della mortalità danneggiando sia i pazienti sia il Servizio Sanitario Nazionale. L'obbiettivo è stato valutare l'aderenza terapeutica, nella nostra ASL, ai farmaci LABA/LAMA per l'anno 2018.

Metodi. Farmaci analizzati sono stati: R03AL03 (umeclidinio+vilanterolo), R03AL04 (indacaterolo+glicopirronio), R03AL05 (aclidinio+formeterolo), R03AL06 (tiotropio+olodaterolo). Sono stati considerati, estrapolando dal database amministrativo delle ricette, solo i pazienti che erano già in terapia nell'ultimo bimestre 2017, in modo da considerare i trattamenti che coprissero potenzialmente tutto l'anno 2018. Sono quindi state estratte tutte le ricette relative all'anno 2018 dei pazienti considerati.

Risultati. La posologia è tale che 1 confezione copra 30 giorni di terapia, 13 confezioni sono la terapia annuale. Secondo il rapporto OSMED, l'aderenza terapeutica è ottenuta quando il soggetto ha almeno l'80% dei giorni coperti, che nel nostro caso corrisponde approssimativamente a 10 confezioni. L'analisi è stata condotta su 116 pazienti (pz) (R03AL03: 38 pz, R03AL04: 52 pz, R03AL05: 12 pz, R03AL06: 14 pz). È emerso che l'aderenza terapeutica, nell'anno 2018, è stata del 63% per gli R03AL03, 67% per gli R03AL04, 25% per gli R03AL05 e il 43% per gli R03AL06. Valutando le prescrizioni dei 42 pazienti non complianti (36% medio) è emerso che 13 non hanno avuto prescrizioni di altri farmaci respiratori, 3 sono passati ad un altro farmaco del gruppo esaminato e per i restanti 26 sono state rilevate prescrizioni di altri farmaci appartenenti alla classe R03.

Conclusioni. 13 pazienti su 116 sembrano essere non complianti, 26 invece hanno usato un mix variabile di farmaci R03 tra cui quelli esaminati. Il dato di compliance è abbastanza soddisfacente in generale anche se il numero di pazienti in trattamento è piccolo, ma, nonostante l'associazione preconstituita debba facilitare l'aderenza terapeutica, sembra che questo obiettivo non sia ancora raggiunto. A preoccupare è il fatto che questo comportamento può determinare non solo l'inefficacia terapeutica ma anche potenziali effetti avversi, oltre al costo assunto inutilmente dal SSN. Sarà interessante verificare se l'uso della triplice associazione, comporterà una migliore aderenza, come auspicato.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA IN CONFEZIONE DA 28 COMPRESSE

Rabbiosi Luca, Panarotto Arianna, Clemente Lucia, Di Giorgio Giovanna, Pivano Sidro Laura
*Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale di Biella, Nuovo Ospedale degli
Infermi, Ponderano, Biella*

Introduzione. Nell'anno 2018 gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) hanno rappresentato la classe di farmaci maggiormente prescritta nella nostra ASL con un totale di 291.316 confezioni per una spesa netta di circa 1.715.000 euro. Dal 2016 oltre alle confezioni da 14 unità sono state gradualmente immesse in commercio quelle da 28 con un costo decisamente inferiore (-39%). Il fenomeno, nel periodo considerato, riguardava unicamente le confezioni di equivalenti perché i farmaci *brand* hanno mantenuto solo le confezioni da 14. Ai fini del contenimento della spesa del Servizio Sanitario Nazionale sono stati informati i Medici di Medicina Generale (MMG) della presenza delle confezioni più convenienti, valutando che tale opzione consente tuttora notevoli risparmi al SSN per questa classe di farmaci. Obiettivo del presente lavoro è stato quello di monitorare l'andamento prescrittivo dei 2 confezionamenti nella nostra ASL.

Metodi. Sono state estrapolate, dal database amministrativo delle ricette, tutte le prescrizioni di IPP relative al periodo gennaio-agosto 2018. Sono state escluse le ricette di rabeprazolo in quanto non presentava il confezionamento da 28 compresse. Per ciascun MMG sono stati rilevati il numero totale di prescrizioni di IPP, quelle con confezionamento da 14 cpr e quelle da 28.

Risultati. Nel periodo considerato, il totale delle ricette di IPP analizzate, prescritte da tutti gli MMG, è stato 103.019 di cui 34.889 con confezionamento da 28 compresse (34%). Dall'indagine è emerso che il 45% degli MMG hanno prescritto meno del 30% di confezioni di IPP da 28 compresse sul totale. È stata comunque osservata una variabilità tra gli MMG molto alta, rilevando un comportamento disomogeneo, dove alcuni medici hanno raggiunto oltre il 90% di prescrizioni di confezioni da 28 compresse mentre altri erano sotto l'1%.

Conclusioni. Il ricorso alle confezioni da 28 compresse comporta dei vantaggi non solo economici ma anche di *compliance* al paziente dovuti al fatto che il numero di prescrizioni si dimezza e così anche il numero di accessi all'ambulatorio del medico. Gli MMG hanno però evidenziato la difficoltà, in alcuni casi, a convincere il paziente ad utilizzare il farmaco equivalente, da 28 compresse, sebbene questo comporti anche un risparmio per l'assistito stesso in termini di differenza di prezzo di riferimento e di tempo perché il paziente è abituato a assumere il farmaco *brand*. Considerato gli ottimi risultati ottenuti, si è esteso a tutta la classe medica l'obiettivo dell'utilizzo del confezionamento da 28 compresse, all'interno degli Accordi Aziendali per l'anno 2019.

ADERENZA, EFFICACIA E SICUREZZA DI IBRUTINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA E LINFOMA NON HODGKIN: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO IN REAL LIFE

Ranucci Elena (a), Cantò Chiara (a), Santoleri Fiorenzo (b), Ferrera Giulia (c), Luciani Stefania (a), Pennese Elsa (a), Angrilli Francesco (a)

(a) *Dipartimento Oncologico-Ematologico, Presidio Ospedaliero Santo Spirito, Pescara*

(b) *Farmacia Ospedaliera, Presidio Ospedaliero Santo Spirito, Pescara*

(c) *Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti, Pescara*

Introduzione. Ibrutinib inibitore orale della Bruton tirosin chinasi è efficace nel trattamento di linfomi indolenti e aggressivi. Sebbene siano presenti in letteratura esperienze di pratica clinica, pochi sono gli studi che esplorano il rapporto tra aderenza al farmaco ed efficacia e nessuno ha indagato tale correlazione per periodi superiori a 8 settimane. Obiettivo dello studio è valutare in *real life* tollerabilità e aderenza a ibrutinib e studiare la relazione tra aderenza e outcome a 12 mesi.

Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale su pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica (LLC), Linfoma Mantellare (MCL) e Macroglobulinemia di Waldenstrom (MW) trattati con ibrutinib dal 1/11/2014 al 30/4/2019. Sono state valutate la risposta globale al trattamento (ORR), la sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (PFS). Le reazioni avverse (ADRs) sono state analizzate in accordo al *Common Terminology Criteria for Adverse Reactions* vs 4,0. Le comorbidità sono state valutate con il *Modified Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). L'aderenza (adh) al trattamento è stata determinata con il metodo RDD/PDD (*received daily dose/prescribed daily dose*). Pazienti con adh inferiore a 80% sono stati considerati non aderenti.

Risultati. Sono stati arruolati 80 pazienti (età mediana 72 anni) con un *follow-up* mediano di 12 mesi. Dieci pazienti hanno eseguito ibrutinib in prima linea. Il 65% dei pazienti era affetto da LLC, il 27,5% da MCL e il 7,5% da MW. Il 30% dei pazienti aveva un CIRS *score* >6. La durata media del trattamento è stata di 12 mesi. L'ORR dei linfomi indolenti è stata del 78% con una PFS mediana non raggiunta a 12 mesi. Per il MCL l'ORR è stata del 38% con una PFS mediana di 6 mesi. Il 55% dei pazienti ha manifestato almeno una ADR, principalmente di G1-G2 (73%). Nel 39% dei casi, la tossicità è stata gestita con sospensione di ibrutinib (media 7 giorni). Solo l'ipertransaminasemia e la fibrillazione atriale sono state cause di fine trattamento (11 pazienti). L'adh a 12 mesi è stata del 90%. In corso di tossicità l'adh si è ridotta al 77% ed è tornata a valori ottimali (88%) alla data dell'ultimo *follow-up*. La correlazione tra adh e outcome nei pazienti con linfoma indolente è risultata statisticamente significativa. Pazienti con adh >80 presentavano migliori OS e PFS (p 0,027 e p 0,0011). Le comorbidità non hanno ridotto l'aderenza (p 0,068).

Conclusioni. Una buona aderenza ad ibrutinib, sostenuta da un corretto *management* delle tossicità, depone per un *outcome* clinico migliore.

USO CONSAPEVOLE DEI FANS? IMPORTANZA DEL FARMACISTA DI COMUNITÀ

Ravetto Enri Lorenzo (a), Benatti Elena (a), Pignata Irene (a), Baratta Francesca (a), Mana Massimo (b), Brusa Paola (a,c)

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

(b) *Federfarma Piemonte, Torino*

(c) *Ordine dei Farmacisti della Provincia di Torino, Torino*

Introduzione. I FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) rappresentano una classe di medicinali ampiamente utilizzata in Italia, soprattutto quelli non soggetti a prescrizione. L'Osmed ha posizionato fra i primi 10 medicinali di automedicazione a maggiore spesa per l'anno 2018 5 FANS (diclofenac; ibuprofene; flurbiprofene; ketoprofene; ASA). L'ampio utilizzo fra la popolazione è associato, però, ad un significativo numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse come riportano i dati di farmacovigilanza. Le reazioni di tipo cutaneo e quelle generali e relative alla sede di somministrazione sono quelle più frequenti. In tale contesto è stata condotta un'indagine in una farmacia di comunità della provincia di Torino. Gli obiettivi principali sono stati quelli di valutare la frequenza e la durata di utilizzo dei FANS da parte dei clienti nonché la loro conoscenza su ADR (*Adverse Drug Reaction*) e interazioni dei FANS. Inoltre sono state indagate le fonti di informazione sui FANS ed in particolare il ruolo del farmacista.

Metodi. Sono stati intervistati, da uno sperimentatore formato, tutti i clienti disponibili a partecipare all'indagine. È stato utilizzato un questionario con domande prevalentemente chiuse diviso in 4 sezioni. La prima registrava, in maniera anonima, alcune caratteristiche anagrafiche e socioeconomiche del soggetto. La sezione successiva indagava la modalità di utilizzo dei FANS da parte degli intervistati e le modalità di informazione, la terza la conoscenza su questi medicinali e l'ultima su ADR e sicurezza dei FANS.

Risultati. Sono stati somministrati 128 questionari. Il numero di donne è stato superiore (91, 71%) rispetto agli uomini. L'età media è stata di 50 anni (min. 20 anni; max. 91 anni). Una buona parte degli intervistati, ed in particolare i più giovani, non ricorre al consiglio del farmacista/medico per quanto riguarda l'assunzione di FANS. Circa la metà, inoltre, afferma di non leggere il foglietto illustrativo. È emerso, poi, che non sempre si conoscono le modalità di assunzione (il 47% non sa o pensa si debbano assumere diversi FANS per diversi disturbi) né la possibilità di interazioni con altri medicinali (più della metà non conosce le principali interazioni - SSRI, ACE inibitori, cumarinici). Molti, inoltre, hanno in casa medicinali diversi ma con lo stesso API e lo stesso dosaggio.

Conclusioni. Sembra che spesso la popolazione non sia a conoscenza di alcune importanti criticità legate all'uso dei FANS. È quindi fondamentale che il farmacista di comunità fornisca sempre un opportuno *counselling* in questo ambito in modo da ridurre reazioni avverse ed interazioni dovute ad un misuso/abuso.

PREVALENZA D'USO DI BENZODIAZEPINE NEGLI ANZIANI ISTITUZIONALIZZATI NELLE CASE DI RESIDENZA

Renzetti Alessandro (a), Ajolfi Chiara (b), Bonezzi Silvia (b), Hasa Claudia (c), Vaccari Cecilia (b), Ghelfi Maria Angela (b)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

(b) *Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda USL, Modena*

(c) *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Introduzione. L'utilizzo delle benzodiazepine, soprattutto nella popolazione anziana, può comportare un incremento del rischio di eventi avversi ed interazioni con altri farmaci in terapia. I criteri di Beers consigliano di evitare l'uso di questi farmaci per un maggior rischio di decadimento cognitivo, cadute o fratture e per un aumento della loro durata d'azione dovuta al metabolismo epatico più rallentato. Scopo di questa analisi, parte di un progetto regionale di farmacovigilanza attiva finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, è valutare la prevalenza dell'uso delle Benzodiazepine (BZD) e analoghi benzodiazepinici in pazienti anziani istituzionalizzati nelle case di residenza (CRA) e cercare di migliorarne l'appropriatezza prescrittiva attraverso la figura di un farmacista facilitatore presso le CRA che ha sensibilizzato gli operatori sanitari relativamente alla sicurezza d'uso dei farmaci.

Metodi. Selezionate 8 CRA dell'Azienda sanitaria di appartenenza ed effettuata una raccolta strutturata dei dati relativi ad almeno 400 soggetti over 65 esposti a terapia cronica con almeno un farmaco appartenente alle classi ATC C o N, nel biennio 2017-2018. Questa analisi si focalizza sul monitoraggio delle seguenti classi di farmaci: benzodiazepine ansiolitiche (N05BA), benzodiazepine ipnoinducenti (N05CD) ed analoghi benzodiazepinici (N05CF). Per individuare le interazioni clinicamente rilevanti è stata utilizzata una lista di interazioni condivisa dal gruppo regionale del progetto.

Risultati. I pazienti arruolati sono stati 511 sia nel 2017 che nel 2018. Nel 2017 la percentuale dei pazienti trattata con almeno una BZD o analogo (sia uso cronico che al bisogno) è stata del 39,1% e nel 2018 del 34,3%. Confrontando i due anni, si rileva un calo nell'uso delle benzodiazepine ansiolitiche (-20,4%) e delle benzodiazepine ipnoinducenti (-6%) mentre i composti analoghi BZD sono risultati in aumento (17,4%). Nel 2017 il 23,3% dei pazienti è stato esposto ad almeno una potenziale interazione, nel 2018 i pazienti esposti sono stati il 18,6%. L'interazione più frequente è stata quella tra le benzodiazepine ansiolitiche e gli SSRI (19% dei pazienti totali nel 2017 e 15,9% nel 2018).

Conclusioni. L'analisi mostra come il ricorso alle benzodiazepine sia frequente negli anziani: nel corso del biennio si è notata una diminuzione della prescrizione delle benzodiazepine ansiolitiche e ipnoinducenti con conseguente diminuzione anche nella frequenza di potenziali interazioni clinicamente rilevanti. L'intervento del farmacista, che ha sensibilizzato medici e infermieri delle CRA sui potenziali rischi connessi all'uso delle BZD nell'anziano, si è rivelato efficace nell'ottica di garantire trattamenti farmacologici più appropriati e sicuri.

RIVALUTAZIONE DELLA TERAPIA CON EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE NELL'ASL ROMA 1

Ricciardulli Daniela, Bellante Luigi
Azienda Sanitaria Locale RMI, Roma

Introduzione. Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) rappresentano una classe terapeutica di ampio utilizzo a livello territoriale sia per le indicazioni cliniche autorizzate che per gli usi *off-label* (L. 648/96). In particolare, negli ultimi anni, l'attenzione si è focalizzata sulla durata delle terapie con EBPM in considerazione della non dimostrata efficacia clinica e del potenziale aumento di tossicità per trattamenti prolungati, come riportato nel rapporto OSMED 2015 e nei Decreti del Commissario *ad Acta* n. 245/2017 e n. 285/2018 della Regione Lazio in cui si individua come target di appropriatezza prescrittiva una durata di terapia non superiore ai 45 giorni.

Metodi. Al fine di verificare le dinamiche di utilizzo delle EBPM erogate in SSN, sono state analizzate le prescrizioni presenti sul *data-warehouse* della Regione Lazio nell'anno 2018 rispetto a: spesa, DDD/1000 assistiti *die*, confezioni, unità posologiche, n. trattati totali e con terapie superiori ai 45 giorni. Su questa base sono stati elaborati dal servizio farmaceutico dell'ASL Roma 1 i report prescrittivi per ASL, Distretti e singoli Medici di Medicina Generale (MMG). Tali report sono stati condivisi con le Commissioni Distrettuali per l'appropriatezza prescrittiva e successivamente sono stati oggetto di audit a livello distrettuale con i clinici interessati.

Risultati. È stata effettuata un'analisi preliminare delle prescrizioni di EBPM nell'ASL Roma 1 che ha evidenziato un maggior utilizzo per spesa *pro capite* pesata (+11,5%) e DDD/1000 assistiti-pesati *die* (+9,7%) rispetto alla media della Regione Lazio che presenta consumi più elevati della media nazionale. È stata riscontrata, inoltre, una rilevante variabilità tra Distretti *versus* media ASL dal -28,6% al +38,2%. Sulla totalità dei pazienti trattati con EBPM, il 17,1% risulta avere una durata di terapia superiore ai 45 giorni con un'elevata variabilità tra i prescrittori (2,1%÷80%) anche per il numero di unità posologiche *pro capite* prescritte in un anno (46÷768 fiale). Sono stati elaborati e trasmessi 1.514 report per tutti i MMG ed effettuati 20 incontri con discussione dei dati e confronto.

Conclusioni. La ricerca effettuata ha consentito di sensibilizzare i MMG a una più attenta valutazione della durata della terapia con EBPM e delle indicazioni autorizzate con particolare riferimento agli utilizzi *off-label* (gravidanza, *bridging-therapy* e oncologia) o inappropriati. La maggiore consapevolezza acquisita dai prescrittori ha determinato nell'ASL Roma 1 una riduzione dei consumi delle EBPM per DDD/1000 assistiti-pesati *die* nel 2018 (-4,8%) ulteriormente consolidata nel 1° semestre 2019 (-7,0%). La variabilità prescrittiva riscontrata tra MMG potrebbe non essere dovuta a fattori esterni quali differenti contesti socio-economici e presenza di strutture specialistiche.

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), Poluzzi Elisabetta (g), Baccetti Fabio (h), Gini Rosa (a)

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

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

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

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

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

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

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

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

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 fornire un vantaggio in termini di tempo all'intensificazione del trattamento (IT) nei pazienti con Diabete Tipo 2 (DT2), possibilmente ritardando l'occorrenza del fallimento terapeutico secondario.

Metodi. È stato effettuato uno studio di coorte osservazionale, retrospettivo multi-database utilizzando i dati amministrativi di Toscana, Piemonte, Umbria e Caserta. I pazienti maggiorenni in monoterapia con MET che hanno ricevuto l'aggiunta di iDPP4 o SU tra 2008 e 2015 (data indice) 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 (31/12/2017), 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 (fallimento terapeutico primario) sono stati censurati. I trattati con iDPP4 sono stati appaiati 1:1 con i trattati con SU per sesso, età, anno di entrata nella coorte e banca dati. Attraverso un modello di Cox multivariato è stato calcolato l'*Hazard Ratio* (HR), con intervalli di confidenza al 95% (IC95), aggiustando per variabili di appaiamento, tempo dalla prima MET, comorbidità, farmaci concomitanti. Sono state effettuate diverse analisi di sensibilità: A) appaiamento 180 giorni dopo la data indice, B) analisi *intention to treat* (ITT), C) appaiamento per durata della monoterapia con MET, D) appaiamento per *Propensity score*.

Risultati. La coorte totale includeva 14.934 pazienti. Di questi, 5.300 con MET+iDPP4 sono stati appaiati ad altrettanti con MET+SU. Il tempo medio di osservazione disponibile era 4,6 anni, mentre il tempo medio in studio era di 1,9 per MET+iDPP4 e 1,2 anni per

MET+SU, per un totale di 16.312 anni-persona. La censura per interruzione della terapia avveniva più frequentemente per MET+SU (66,8 vs 76,5). Sono state osservate 763 IT (incidenza: 5,0 per 100 anni-persona). Nell'analisi primaria multivariata, l'IT occorreva con la stessa velocità nei due gruppi di trattamento (HR=1,02; IC95=0,88-1,19), mentre occorreva più rapidamente nei pazienti piemontesi (HR=1,38; IC95=1,03-1,87) e umbri (HR=1,73; IC95=1,25-2,41) rispetto ai casertani. Nelle analisi di sensibilità, l'approccio ITT (HR=1,27; 1,13-1,43) mostrava una IT più precoce nei pazienti con MET+iDPP4 mentre le restanti analisi di sensibilità hanno confermato l'analisi.

Conclusioni. Nei pazienti con DT2 già in terapia con MET, l'aggiunta di iDPP4 piuttosto che SU non appare prolungare il tempo all'IT. Il diverso rischio di IT associato all'area geografica di appartenenza merita ulteriori approfondimenti.

GONADOTROPINE NELLE DONNE AFFETTE DA INFERTILITÀ NELLA REGIONE LAZIO: PATTERN DI UTILIZZO

Rosa Alessandro Cesare (a), Belleudi Valeria (a), Addis Antonio (a), Ciardulli Andrea (b), Davoli Marina (a), Kirchmayer Ursula (a)

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

(b) *Unità operativa complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Cristo Re, Roma*

Introduzione. Le gonadotropine ricoprono un ruolo importante nelle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) per le donne affette da infertilità. In particolare, sono disponibili in commercio preparazioni di derivazione urinaria estrattiva (u) o ricombinante (r) sia per l'ormone follicolo-stimolante (FSH) che per l'ormone luteinizzante (LH). Il presente lavoro si pone l'obiettivo di descrivere la dimensione spazio-temporale dei *pattern* prescrittivi di utilizzo tra donne in età fertile assistite nella Regione Lazio.

Metodi. Sono state estratte, dal flusso della farmaceutica regionale, tutte le prescrizioni di gonadotropina (ATC G03GA), rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale, erogate tra il 2007 e il 2017. Le prescrizioni sono relative a donne in età fertile, 18-45 anni, al momento dell'erogazione del farmaco e assistite da almeno un anno nella Regione Lazio. I cicli terapeutici vengono indentificati a partire dalle date di erogazione dei farmaci in una finestra mobile di 21 giorni. Le singole prescrizioni attribuite ad ogni ciclo permettono di associare, al ciclo, modalità ricombinante, estrattiva o mista (r+u). Sono stati esclusi dall'osservazione i cicli a somministrazione esclusiva di *Human chorionic gonadotropin* (HCG) e le donne per cui sono stati riscontrati più di 9 cicli nel periodo in studio. Per la descrizione della variabilità geografica, è stata identificata la ASL di residenza della donna.

Risultati. Sono stati individuati 91.582 cicli di trattamento per 37.069 donne con età mediana di 38 anni. Per quanto riguarda l'offerta territoriale, si riscontrano differenti *range* di utilizzo (ricombinante: 48,6-55,6%; estrattiva: 23,1-29,6%; mista: 20,8-24,7%). Nel periodo considerato, la modalità ricombinante risulta maggiormente prescritta rispetto all'estrattiva. I cicli a modalità mista vengono maggiormente prescritti negli anni 2011-2013 rispetto agli altri anni. Sin dalla autorizzazione alla commercializzazione nel 2015, per il biosimilare r-FSH si evidenzia un incremento dei consumi che nel 2017 raggiunge l'11,2% del totale dei trattamenti ricombinanti effettuati nell'anno.

Conclusioni. Nella pratica clinica, nella Regione Lazio si osserva una più alta proporzione di cicli con formulazione ricombinante, dovuto anche alla recente introduzione di r-FSH biosimilare. Sono in fase di studio i determinanti (es. caratteristiche socio-demografiche, medici prescrittori) dei *pattern* di utilizzo individuati.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATI NEGLI ANZIANI IN DUE REGIONI ITALIANE

Russo Veronica (a)*, Galimberti Federica (b)*, Casula Manuela (b,c)*, Orlando Valentina (a)*, Monetti Valeria Marina (a)*, Olmastroni Elena (b)*, Tragni Elena (b)*, Menditto Enrica (a)*

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

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

(c) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano*

Introduzione. L'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano affetto da multimorbilità e in regime di politerapia rappresenta, oggi, una problematica con significative conseguenze sia in ambito clinico che economico. Obiettivo dello studio era di valutare la prevalenza del regime di politerapia e la presenza di Potenziali Inappropriatezze Prescrittive (PIP) che si verificano nella popolazione anziana residente in due Regioni italiane: Lombardia e Campania.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando come fonte dei dati i database sanitari amministrativi di entrambe le regioni. La popolazione in studio era composta da tutti i pazienti di almeno 65 anni di età, seguiti da un Medico di Medicina Generale presso le otto Agenzie di tutela della salute (ATS)/ASL in Lombardia e in Campania. L'orizzonte temporale in cui è stata condotta l'analisi ha riguardato il periodo che va dal 1/1/2016 al 31/12/2016. Al fine di identificare le possibili inappropriatezze prescrittive è stato utilizzato uno strumento validato nell'ambito del progetto nazionale EDU.RE.DRUG, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Una lista di farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani (lista ERD) è stata sviluppata, validata e adattata al contesto italiano sulla base di criteri quali Beers, STOPP e EU (7)-PIM. La politerapia è stata definita come: *excessive polypharmacy* (≥ 10 farmaci), *polypharmacy* (5-9 farmaci) e *non-polypharmacy* (≤ 4 farmaci).

Risultati. La politerapia era un fenomeno comune in entrambe le Regioni. Infatti, le percentuali di anziani che hanno ricevuto 5-9 farmaci variavano dal 35% della Lombardia al 42% della Campania, mentre quelli che hanno ricevuto 10 o più farmaci erano l'8% in Lombardia e il 22% in Campania. Per le ATS lombarde, le percentuali di anziani che hanno ricevuto almeno una prescrizione inappropriata di farmaci controindicati (lista ERD) variavano dal 25,9% al 32,9%. Per le ASL campane, invece, oltre il 49% dei pazienti anziani hanno ricevuto prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati. In Lombardia, l'inappropriatezza prescrittiva riguardava maggiormente la prescrizione di farmaci inibitori della pompa protonica (ATC A02BC) somministrati per più di 8 settimane, mentre in Campania il farmaco maggiormente coinvolto in prescrizioni inappropriate è stato il ketoprofene (ATC M02AA10).

Conclusioni. Questi risultati hanno mostrato che le prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati nei pazienti anziani erano un fenomeno diffuso con alcune

considerevoli differenze geografiche. Pertanto, è necessario adottare adeguate strategie di informazione/formazione rivolte agli operatori sanitari e ai loro pazienti al fine di ottenere un uso più razionale dei farmaci e l'ottimizzazione del consumo delle risorse sanitarie.

** A nome dell'EDU.RE.DRUG Group.*

DENOSUMAB: ANALISI DEI REGISTRI E DELLE ADR A SEGUITO DELLA NOTA INFORMATIVA AIFA

Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), Borzumati Vittoria (a), Virno Roberta (a), Fersini Giuseppina (b)

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

(b) Settore Politiche del Farmaco e HTA, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. Il 17/05/2018 l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato una nota informativa importante sul "potenziale rischio di insorgenza di nuovo tumore maligno primitivo in seguito al trattamento con Denosumab". Il farmaco, impiegato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, è sottoposto a registro di Monitoraggio dal 2013. Il presente lavoro si è basato su un’analisi dei trattamenti avviati/chiusi in Regione Calabria e delle segnalazioni di sospette reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction* - ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), al fine di poter dare riscontro alla nota AIFA.

Metodi. Le schede di trattamento per la specialità oggetto del monitoraggio sono state estrapolate dal sistema di reportistica SAS per i registri AIFA. I filtri di ricerca sono: intervallo temporale gennaio 2013 - maggio 2019, Regione Calabria, trattamenti avviati, trattamenti chiusi, motivazione di fine trattamento. Le ADR accorse in regione sono state estrapolate dalla RNF, per il medesimo intervallo temporale.

Risultati. I trattamenti avviati nel periodo di riferimento sono 1.030, pari a 11.670 prescrizioni. I trattamenti chiusi sono 373 (36,2%), di cui 116 (31,1%) per decesso e 5 (1,3%) per “reazioni nocive al medicinale”. Nello specifico, il decesso nell’85,3% (99) dei casi è stato causato dalla malattia, mentre, nel 14,6% (17) da “altra causa”. Nell’intervallo temporale preso in esame le ADR segnalate in Regione ed inserite nella RNF sono state in totale 5, tutte “Non Gravi”; hanno riguardato: dolore, dolore osseo e mascellare associato a febbre, rossore facciale, eritema multiforme ed ipocalcemia. Il farmaco veniva utilizzato per: Metastasi ossea (3), Tumore alla mammella (1) ed Osteoporosi (1). Nessuna ADR ha riguardato insorgenza di nuovi tumori.

Conclusioni. Da un confronto crociato tra i dati dei Registri di Monitoraggio e quelli della RNF, non emergono segnali di tossicità di cui alla nota informativa AIFA, tuttavia, sarebbe necessario indagare sulle “altre cause” che hanno determinato decessi o interruzione del trattamento. Si evidenzia una scarsa segnalazione di ADRs relativamente ad un farmaco ampiamente impiegato nella pratica clinica, nonché, la necessità di una maggiore sensibilizzazione degli operatori sanitari alla segnalazione. Probabilmente i prescrittori non utilizzano correttamente i Registri, infatti su 1.030 trattamenti avviati, solo 373 sono stati chiusi. La Regione effettuerà un controllo di tali prescrizioni, valutando la data dell’ultima dispensazione registrata.

MONITORAGGIO E SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI: FOCUS SU ADALIMUMAB

Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), Borzumati Vittoria (a), Virno Roberta (a), Fersini Giuseppina (b)

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

(b) Settore Politiche del Farmaco e HTA, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. L'Adalimumab è un medicinale biologico, ottenuto tramite la "tecnologia del DNA ricombinante", è un Anticorpo monoclonale (mAb) che agisce legandosi ed inibendo il fattore di necrosi tumorale (TNF α), presente in concentrazioni elevate in corso di patologie infiammatorie quali: artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, uveite, ecc. La valutazione della sicurezza dei farmaci biologici è diventata, visto il loro largo uso, una questione di massima importanza e, tenuto conto del limitato numero di prove scientifiche, è quanto mai utile raggruppare i dati di sicurezza disponibili per meglio comprenderne e confrontarne la tollerabilità.

Metodi. Sono state estrapolate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tutte le Sospette Reazioni Avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) relative ad Adalimumab accorse in Regione Calabria nel triennio 2016-2018. I dati sono stati elaborati ed analizzati tramite foglio di lavoro excel, i parametri esaminati sono: ADR, gravità, sesso e fonte della segnalazione.

Risultati. Nel triennio 2016-2018 le segnalazioni sono state 145, di cui: 5 gravi (3,4%), 131 non gravi (90,3%) e 9 non definite (6,2%). Le reazioni, nel 58% dei casi (84) si riferiscono a donne, mentre nel 39,3% (57) ad uomini. Le reazioni gravi hanno riguardato: aumento del marcatore tumorale (1), leucopenia (1), mastite (1) ed esantema psoriasico (2). Rilevante è il dato relativo alle ADR non gravi che nel 13,8% (20) dei casi si riferisce a "Mancata risposta del farmaco", nel 12,4% (18) ad "Inefficacia terapeutica" ed "Astenia" (18), nel 7,5% (11) a "Disturbi in sede d'iniezione", mentre nel 4,8% a "Risposta terapeutica diminuita". I segnalatori sono stati nel 46,2% (67) dei casi Medici; nel 39,3% (57) Farmacisti; nel 5,5% (8) Altri Operatori Sanitari; nel 4,8% (7) Pazienti/Cittadini; mentre nel 4,1% (6) il segnalatore non è definito.

Conclusioni. I risultati mostrano una maggiore frequenza di reazioni avverse non gravi, si rileva un'elevata percentuale di segnalazioni relative a mancata risposta o inefficacia del farmaco, dato che meriterebbe ulteriori approfondimenti. Le donne risultano maggiormente colpite da eventi avversi rispetto agli uomini, i segnalatori nella maggior parte dei casi sono Medici, seguiti da Farmacisti ed altri Operatori Sanitari, rimangono basse le segnalazioni di Pazienti/Cittadini. La farmacovigilanza rappresenta un'importante fonte di informazioni per ridefinire il profilo rischio-beneficio dei farmaci e rendere più facilmente individuabili eventuali segnali di allarme, specie per i farmaci biologici vista la gravità degli eventi avversi che possono insorgere. Pertanto è necessario monitorare le ADR per questa classe di farmaci, nonché sensibilizzare gli operatori sanitari ed i cittadini alla pratica della segnalazione.

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NELLA REGIONE CALABRIA

Salerno Valentina (a), Saullo Francesca (a), Borzumati Vittoria (a), Virno Roberta (a), Fersini Giuseppina (b)

(c) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Calabria, Catanzaro

(d) Settore Politiche del Farmaco e HTA, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) sin dalla sua istituzione (2015) offre supporto agli operatori sanitari ed ai cittadini allo scopo di sensibilizzare alla segnalazione e di approfondire le conoscenze sul profilo di sicurezza di farmaci, vaccini e dispositivi medici. L'obiettivo del lavoro è analizzare e monitorare l'andamento delle segnalazioni in Calabria relative all'anno 2018.

Metodi. Le sospette reazioni avverse a farmaco (*Adverse Drug Reaction* - ADR) inserite nel 2018 in Regione Calabria, sono state estrapolate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed analizzate mediante l'applicativo VigiSegn.

Risultati. Le ADR nel 2018 sono state 1.038, pari all'1,61% delle segnalazioni nazionali, in incremento del 61,2% rispetto al 2017, grazie anche ai corsi FAD in tema di farmacovigilanza promossi dal CRFV. Il nesso di casualità risulta possibile nel 34% dei casi (353), probabile nel 3% (29), dubbio nel 2% (19) e non disponibile nel 61% (632). Le ADR hanno riguardato nel 55,5% dei casi donne e nel 41,7% uomini; il 64,4% del totale si riferisce alla fascia d'età compresa tra i 18 ed i 65 anni. Le reazioni gravi sono state 163 (15,7%), interessano nel 50,3% dei casi il sesso femminile, nel 63,2% hanno richiesto l'ospedalizzazione o il prolungamento della stessa, nell'11,11% hanno messo il paziente in pericolo di vita, nel 4,9% hanno provocato altre condizioni clinicamente rilevanti, mentre nello 0,61% dei casi hanno causato invalidità grave o permanente. Il maggior contributo alla segnalazione spontanea è stato dato dai medici (75,4%). Il contributo da parte dei Farmacisti, rispetto all'anno precedente, è pressoché invariato, in calo invece il numero di segnalazioni provenienti da pazienti/cittadini. I principi attivi più segnalati sono i farmaci biologici (Infliximab, Adalimumab, Etanercept e Abatacept) associati a "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" e gli antipsicotici (Risperidone, Olanzapina, Aloperidolo) associati a "Patologie del Sistema Nervoso". Il numero delle segnalazioni da vaccini è diminuito del 76,9% (9 vs 39), di queste, il 33,3% proviene da medici, mentre, il 66,7% da paziente/cittadino. I casi non gravi sono il 50% del totale e riguardano: Prevenar 13, Infarix Hexa, Priorix Tetra, Gardasil e Fluad. Le ADR a vaccini più segnalate sono: febbre, eruzione cutanea, dolore addominale e diarrea.

Conclusioni. La Calabria nel 2018 ha raggiunto il *Gold Standard* internazionale. Gli obiettivi futuri del CRFV sono quelli di incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni, coinvolgendo gli operatori sanitari ed i cittadini, attraverso azioni di formazione/informazione.

ERRORI TERAPEUTICI IN ETÀ PEDIATRICA: PROGETTO FARVICA V E CONTRIBUTO DEL CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

Sangiovanni Anna, Gallo Mariapina, Negri Giulia, Contessa Maria Gioia, Faraoni Lorella, Giampreti Andrea, Eleftheriou Georgios, Bacis Giuseppe
UOSD Centro Antivele ni e Tossicologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. Gli errori terapeutici (ET) sono eventi avversi e non intenzionali, causati da un uso inappropriato del farmaco, che possono comportare un aumento di morbilità, mortalità e costi sanitari, soprattutto nei bambini e negli anziani. Gli ET possono derivare da errore di prescrizione, di trascrizione, di etichettatura, di allestimento, di dispensazione, di preparazione, di somministrazione. Dal 2012, il Centro Antivele ni (CAV) di Bergamo partecipa al Progetto Nazionale di Farmacovigilanza (FarViCAV) basato sui dati raccolti dai CAV, tra i cui obiettivi vi è anche la registrazione di indicatori utili per operare revisioni e controlli su formulazioni e prodotti maggiormente coinvolti in ET. Le schede di segnalazione degli errori terapeutici e delle sospette reazioni avverse vengono compilate e registrate in un apposito database.

Metodi. Sono stati analizzati i casi di ET in età pediatrica (0-14 anni) pervenuti al CAV di Bergamo e acquisiti dal FarViCAV nel periodo 1 gennaio-31 dicembre 2018.

Risultati. In totale nell'anno 2018 sono pervenute in totale 1.104 segnalazioni di errore terapeutico/sospette reazioni avverse, di queste 554 (50,1%) riguardavano l'età pediatrica e la maggior parte era relativa ad errori terapeutici (88,9%). Le segnalazioni di ET riguardanti il progetto FarViCav pervenute al CAV di Bergamo sono state 394 (111 sono state escluse perché relative a integratori, fitoterapici, farmaci ad uso veterinario e non rientravano nel progetto). Il 98% (386) dei casi di ET è avvenuto a domicilio, mentre il 2% (8) in ambiente ospedaliero. Il 65,2% (257) dei casi di ET riguardava errore per posologia, il 30,2% (119) per farmaco, il 3,3% (13) per via di somministrazione e il restante 1,3% (5) per scadenza. Il 26,1% (103) degli ET è avvenuto in bambini di età inferiore ad 1 anno, il 51,3% (202) in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, il 16,8% (66) in bambini di 5-9 anni e il restante 5,9% (23) in pazienti di 10-14 anni. Solo il 9,9% (39) dei pazienti esposti era sintomatico al momento della consulenza, mentre il 90,1% (355) era asintomatico. Nel 30,9% (122) dei casi è stato effettuato un trattamento/osservazione in ospedale o presso il pediatra curante, mentre nel 69,1% (272) a domicilio. I farmaci più frequentemente coinvolti sono stati paracetamolo (n.78), antibiotici appartenenti alle penicilline (42) e macrolidi (34), ibuprofene (28) Nel 4,8% dei casi è stato stimato un rischio moderato/elevato, lieve nel restante 95,2%.

Conclusioni. L'attività di farmacovigilanza svolta dai CAV rappresenta una fonte importante di dati per la stima, seppur parziale, del problema degli ET in Italia. I CAV svolgono una fondamentale funzione di valutazione e filtro degli ET, inoltre, fornendo ai pazienti precise indicazioni diagnostico-terapeutiche evitano accessi inutili al Pronto Soccorso, con un risparmio di risorse per il SSN.

INTERAZIONE FARMACO-ALIMENTI: POSSIBILI RISCHI

Saullo Francesca (a), Salerno Valentina (a), Borzumati Vittoria (a), Virno Roberta (a), Rogliano Roberta (a), Fersini Giuseppina (b)

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

(b) Settore Politiche del Farmaco e HTA, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. È ormai noto come la concomitante assunzione di più farmaci può essere responsabile di “interazioni farmacologiche”, l’interazione dei farmaci con gli alimenti, invece, è un aspetto ancora poco noto, ma ultimamente molto dibattuto. Negli ultimi anni, infatti, anche la letteratura ha sottolineato l’importanza di questo tipo di interazioni. Un alimento, può modificare l’effetto terapeutico di un farmaco, che, a sua volta, può modificare le caratteristiche nutrizionali di un alimento, e conseguentemente, alla lunga lo stato nutrizionale del paziente. Le interazioni farmaco-alimenti possono insorgere nelle diverse fasi che caratterizzano la farmacocinetica o la farmacodinamica dei farmaci.

Metodi. Attraverso le principali banche dati è stata revisionata la letteratura scientifica relativa alle interazioni farmaco-alimenti, col fine di evidenziare come alcuni alimenti possono influire sull’assorbimento, il metabolismo, la biodisponibilità e l’escrezione del farmaco, rendendolo inefficace, potenziandone la tossicità o causando effetti collaterali a volte anche gravi.

Risultati. L’effetto terapeutico della lovastatina può essere significativamente ridotto da una dieta ricca in fibre, così come i flavonoidi presenti negli agrumi, nei frutti rossi ed in molti integratori alimentari, possono interferire con l’assorbimento di vari farmaci, in particolare gli antibiotici; i tannini (contenuti in caffè, tè, uva, cacao, ecc.) riducono l’assorbimento intestinale di ferro; ed ancora, pasti ricchi di Calcio (latte e derivati) o Ferro (fegato, ostriche, carni) possono determinare il fenomeno della “chelazione”, esempio classico è quello delle tetracicline chelate dal Calcio. Tra le numerose interazioni farmaco-cibo la più nota e studiata ad oggi è quella con il succo di pompelmo, contenente due composti, la bergamottina e la 6,7-diidrossibergamottina, entrambi inibitori del CYP3A4. La somministrazione concomitante con il farmaco antipertensivo felodipina può incrementarne i livelli ematici fino al 400%; analoga interazione con: lovastatina, ciclosporina, midazolam ed altri farmaci. Anche il succo di melograno contiene alcuni componenti capaci di inibire il CYP3A4 per cui è consigliabile non associarlo a farmaci quali antiaritmici (amiodarone, chinidina), statine (lovastatina, simvastatina), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), inibitori delle proteasi (saquinavir). I diuretici risparmiatori di potassio, come lo spironolattone, se assunti con integratori di sali minerali, possono determinare iperkaliemia.

Conclusioni. Quelle citate sono solo alcune delle interazioni note, gli effetti delle interazioni farmaco-alimenti possono condizionare il buon esito di una terapia, mettere a rischio la salute del paziente ed implicare ripercussioni economiche in termini di ospedalizzazione ed eventuali terapie aggiuntive. Pertanto sarebbe auspicabile una maggiore informazione degli operatori sanitari affinché possano educare i pazienti alla corretta assunzione dei farmaci adeguata alle abitudini alimentari.

ANALISI E MONITORAGGIO FARMACI AD USO COMPASSIONEVOLE APPROVATI DAL COMITATO ETICO DI UN OSPEDALE REGIONALE AI SENSI DEL DM 7/09/2017

Scerbo Gaia, Santilli Michela, Alfonsi Teresa, Liberatore Esther, Allegrini Fabio, Ciacco Eugenio

Unità Operativa Complessa Servizio Aziendale del Farmaco, ASL 1 Avezzano-Sulmona-L'Aquila, Ospedale Regionale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione. Il DM 07/09/2017 disciplina, previa approvazione del Comitato Etico, la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica per l'uso terapeutico così detto compassionevole di: medicinali non ancora autorizzati all'immissione in commercio, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente; medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle autorizzate; medicinali provvisti dell'AIC, ma non ancora disponibili sul territorio nazionale. L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di analizzare l'andamento dell'uso compassionevole per pazienti oncologici autorizzati dal Comitato Etico della nostra ASL.

Metodi. È stata effettuata una ricognizione delle richieste di uso compassionevole degli oncologici approvate dal Comitato etico nel biennio ottobre 2017 - ottobre 2019. Per ogni uso compassionevole sono stati estratti e raccolti in un foglio Excel i seguenti dati: principio attivo, indicazione e numero di pazienti arruolati.

Risultati. Nel biennio analizzato sono stati approvati 20 uso compassionevole che hanno interessato nuovi farmaci immunoterapici e modulatori di ultima generazione per patologie oncologiche; in particolare il 20% dei trattamenti ha riguardato pazienti affetti da melanoma adiuvante, di cui 4 trattamenti con nivolumab, 1 con dabrafenib/trametinib; il 10% per il trattamento del carcinoma della vescica con atezolizumb, il 15% carcinoma renale con nivolumab in associazione con ipilimumab (2 pazienti) e cabozatinib (1 paziente), 15% carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small-cell lung carcinoma* NSCLC) con durvalumab, 5% cemiplimab per carcinoma cutaneo a cellule squamose, 25% carcinoma ovarico avanzato (olaparib e niraparib). Nel primo semestre 2019 si è assistito ad un incremento del 60% dell'accesso alle cure con l'uso compassionevole rispetto l'anno precedente.

Conclusioni. L'uso compassionevole, si configura sempre più come strumento di innovazione terapeutica e di raccolta dati di efficacia e sicurezza dei farmaci e rappresenta punto di forza tra la disponibilità di risultati di efficacia e sostenibilità e la reale accessibilità al farmaco attraverso il Servizio Sanitario Nazionale.

USO DI FARMACI OFF-LABEL IN ONCOLOGIA: ESPERIENZA DELLA ASL 1 ABRUZZO

Scerbo Gaia, Santilli Michela, Alfonsi Teresa, Liberatore Esther, Allegrini Fabio, Ciacco Eugenio

Unità Operativa Complessa Servizio Aziendale del Farmaco, ASL 1 Avezzano-Sulmona-L'Aquila, Ospedale Regionale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione. Si definisce *off-label* l'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. Si tratta, spesso, di molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un uso razionale anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio. Tale utilizzo molto comune in ambito oncologico è connesso non solo a potenziali rischi per il paziente che li assume, ma anche a volte ad una non corretta allocazione di risorse, nel caso in cui l'impiego fuori indicazione sia accompagnato da una scarsa o nulla efficacia. Tuttavia ci sono diversi motivi per cui l'utilizzo di farmaci *off-label* è indispensabile nella terapia del cancro, in primis, l'assenza di alternativa terapeutica per particolari forme tumorali.

Metodi. Sono state esaminate le prescrizioni in *off-label* giunte in Farmacia e autorizzate secondo le procedure della nostra ASL dal Direttore di Farmacia nel periodo compreso da ottobre 2018 ad ottobre 2019. L'analisi è stata effettuata estrapolando gli allestimenti delle terapie *off-label* tramite la banca dati UFA (Unità Farmaci Antitumorali). Obiettivo dell'indagine era valutare la frequenza di prescrizioni dei farmaci preparati "fuori indicazione" e la relativa efficacia.

Risultati. I protocolli *off-label* utilizzati e condivisi dai clinici sul gestionale in uso in UFA sono stati 36 e hanno interessato prevalentemente pazienti in stadio di malattia metastatica: 2,7% nivolumab nel carcinoma colon-retto M+, 2,7% pembrolizumab per endometrio M+, 8,3% pembrolizumab per carcinoma vescica/urotelio metastatico, 11% doxorubicina liposomiale non peghilata per mammella adiuvante, 14% nab-paclitaxel in pazienti con carcinoma della mammella avanzato in polichemioterapia e con eventi avversi al paclitaxel, 5,5% bevacizumab per glioblastoma, 2,7% trastuzumab-emtansina in carcinoma della mammella adiuvante, 33% triplice standard (irinotecan-oxaliplatino-5-FU) in carcinoma del pancreas, 5,5% carboplatino-nab-paclitaxel in ovaio metastatico, 2,7% bevacizumab in associazione carbo-nab-paclitaxel in carcinoma dell'ovaio M+, 2,7% trabectedina in monoterapia per carcinoma ovaio M+, 2,7% atezolizumab in carcinoma della mammella triplo negativo. La durata media dei trattamenti chemioterapici è stata di 3,6 mesi con un costo complessivo di 165.000 euro.

Conclusioni. Dall'analisi è emerso che i pazienti affetti da cancro metastatico e in fase terminale dopo aver sperimentato le terapie standard hanno più probabilità di ricevere una prescrizione *off-label*. Tale fenomeno era prevedibile in quanto i tumori metastatici sono generalmente incurabili e i pazienti ricevono prescrizioni *off-label* in seguito a progressione della malattia richiedendo un importante impegno di spesa.

ANTIBIOTICORESISTENZA E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ATS INSUBRIA

Schivalocchi Alessandro (a), Leoni Olivia (a,b,c), Della Rosa Cristina (a), Majno Edoardo Michele (a)

(a) Agenzia di Tutela della Salute Insubria, Varese

(b) Osservatorio Epidemiologico Regionale, Milano

(c) Centro Regionale di Farmacovigilanza, Milano

Introduzione. Il fenomeno dell'antibioticoresistenza costituisce un'emergenza di sanità pubblica e risulta strettamente correlato all'inappropriatezza prescrittiva e d'uso degli antibiotici. Il ricorso a tali medicinali in condizioni non raccomandate, nonché l'utilizzo di molecole ad ampio spettro in prima scelta, sono tra le principali criticità prescrittive, trasversali a medici ospedalieri e territoriali. L'uso inappropriato da parte dei pazienti rende la problematica ancora più preminente. Una possibile strategia d'intervento è l'*empowerment*, con azioni integrate rivolte al medico (raccomandazioni prescrittive basate sull'evidenza) e al paziente (coinvolgimento nell'uso corretto e consapevole). Tali azioni non possono prescindere dalla conoscenza dei dati di prescrizione e di sviluppo di resistenze nel contesto locale. L'analisi riguarda i dati microbiologici relativi alle infezioni delle vie urinarie (IVU) rilevati presso l'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) dell'Insubria nell'ambito di un progetto che prevedeva l'analisi contestuale della prescrizione antibiotica.

Metodi. Nel 2019, nell'ambito del Gruppo di lavoro sull'Appropriatezza d'uso degli antibiotici coordinato dalla Direzione Sanitaria, con la collaborazione di infettivologi, farmacisti, microbiologi delle strutture sanitarie del territorio, è stata effettuata un'analisi sugli isolamenti microbiologici da urinocolture prescritte a pazienti interni ed esterni, suddivise per sesso e fascia d'età dell'assistito. È stato inoltre acquisito il valore percentuale di sensibilità antibiotica degli isolati come da relativi antibiogrammi.

Risultati. I patogeni prevalenti sono *Escherichia Coli* (59,1%), *Enterococcus faecalis* (11,8%), *Klebsiella pneumoniae* (9,7%). Gli isolamenti dei 3 patogeni provengono prevalentemente da pazienti esterni, con percentuali maggiori per *Escherichia coli* (76,8%). Le donne tra i 12 e i 65 anni sono maggiormente interessate da batteriuria, mentre gli uomini over 65 presentano più frequentemente urinocolture positive. In termini di antibioticoresistenza, i patogeni isolati dai pazienti del territorio risultano tendenzialmente più sensibili rispetto a quelli ospedalieri con differenze quasi del 20% soprattutto per antibiotici di uso comune come fluorochinoloni, penicilline, macrolidi.

Conclusioni. In base ai risultati ottenuti, che confermano evidenze di letteratura ed altre indagini di prevalenza, il Gruppo di lavoro, concerto con medici del territorio e specialisti ospedalieri, sta elaborando un documento di indirizzo sulla prescrizione di antibiotici nelle IVU che integra evidenze consolidate e contesto epidemiologico locale, strumento utile per favorire l'appropriatezza prescrittiva secondo criteri di efficacia, sicurezza, evidenze cliniche, contesto normativo. Verrà inoltre predisposto materiale informativo ed educativo per i pazienti al fine di implementare l'autoconsapevolezza e minimizzare il rischio di un uso inappropriato degli antibiotici, potenzialmente dannoso per il singolo e per la collettività.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE NELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN GRAVIDANZA

Sconza Ilaria (a), Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Cannataro Martina (a), Piro Brunella (b)

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

(b) *Ufficio Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza*

Introduzione. Le donne in gravidanza presentano maggiore rischio di Tromboembolismo Venoso (TEV), che aumenta con età, obesità, precedenti episodi trombotici e/o stati trombofilici congeniti/acquisiti. La L 648/96 prevede la prescrivibilità delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) nella profilassi del TEV in gravidanza. Dal 2018 in Calabria l'erogazione è effettuata in distribuzione per conto con Piano Terapeutico (PT) di centro specialistico vidimato dal Servizio Farmaceutico Territoriale; il codice 648G viene utilizzato per identificare le prescrizioni ed effettuare la rendicontazione economica. Abbiamo monitorato l'uso delle EBPM/648G per valutare l'appropriatezza prescrittiva rispetto ai PT nell'anno 2018 nei nostri Distretti (298.000 abitanti).

Metodi. È stato predisposto un database dei PT e sono state estratte le prescrizioni delle EBPM (ATC:B01AB) in gravidanza per il 2018. È stata esaminata la popolazione esposta e l'andamento prescrittivo dei singoli principi attivi utilizzando la *Defined Daily Dose* (DDD) e incrociando le prescrizioni con i PT, per la valutazione di appropriatezza.

Risultati. Sono state rilevate 3.240 prescrizioni di EBPM per 556 pazienti e vidimati 318 PT per 219 pazienti. L'analisi di questi ultimi evidenzia: 134 pazienti (61,2%) trattati con nadroparina (DDD: 18.864), 84 pazienti (38,3%) con enoxaparina (DDD: 18.536); un paziente (0,5%), in maniera inappropriata, con parnaparina (DDD: 31,9). L'incrocio con i PT ha evidenziato alcune incongruenze: 3 pazienti con PT di nadroparina 0,4ml e prescrizioni di enoxaparina 4000UI; un paziente con PT di enoxaparina 4000UI e prescrizioni di nadroparina 0,4ml. Solo un paziente con *switch* documentato dal PT (da enoxaparina a nadroparina). L'analisi delle motivazioni, previste dai criteri di inclusione in GU, ha evidenziato: 37,6% dei pazienti il prescrittore non specifica, 26,5% gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi, 33,3% profilassi di TEV in pazienti con pregressi eventi trombotici (indipendenti da trombofilia) o con aborti ricorrenti in presenza di documentata trombofilia, solo 2 pazienti sono portatrici di valvole cardiache e 4 presentano sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Conclusioni. 269 pazienti hanno prescrizione in assenza di PT previsto da normativa regionale. Le prescrizioni inappropriate sono state trasmesse e valutate dalla Commissione Appropriatezza Prescrittiva Distrettuale. L'audit a piccoli gruppi e la comunicazione rivolta ai prescrittori interessati ha prodotto buoni risultati in termini di appropriatezza; è necessario, tuttavia, incrementare i pazienti con PT. La valutazione dei criteri di inclusione evidenzia che frequentemente viene omessa la motivazione d'uso, suggerendo la necessità di una più accurata compilazione a supporto di un'analisi epidemiologica dei dati.

PREVALENZA D'USO DEGLI ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA

Sconza Ilaria (a), Cristofalo Emilia (a), Ruffolo Livia (a), Piro Brunella (b)

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

(b) *Ufficio Farmacovigilanza, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza*

Introduzione. Una popolazione fragile come quella pediatrica richiede particolare attenzione nella scelta di un'appropriate terapia antibiotica, non solo in termini di efficacia, ma anche di maneggevolezza del farmaco. Penicilline, cefalosporine e macrolidi risultano le categorie più idonee al trattamento delle infezioni nei bambini, in virtù delle loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Nell'anno 2018, nei quattro distretti farmaceutici dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza di nostra competenza (76.269 bambini/adolescenti), 40.796 assistiti di età compresa tra 0-17 anni (53,5% della popolazione pediatrica generale) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica, per un totale di 144.923 prescrizioni. Gli antimicrobici per uso sistemico (ATC: J01) sono la categoria a maggior prevalenza (46,2%) con 32.021 bambini/adolescenti assistiti. Alla luce di questi dati generali, in linea con il dato Nazionale (OSMED 2018), l'obiettivo di questo studio è descrivere, nel corso dell'anno, l'utilizzo di antibiotici per uso sistemico nella popolazione pediatrica.

Metodi. Sono state estrapolate dal database aziendale le prescrizioni di antibiotici J01 nel nostro territorio riferite alla popolazione in studio e relative all'anno 2018. I pazienti sono stati stratificati per tipologia di antibiotici prescritti, sesso ed età.

Risultati. Analizzando la distribuzione degli utilizzatori per genere emerge un consumo di antibiotici per uso sistemico pressoché uguale tra i due sessi (maschi 51,8%, femmine 48,2%). La fascia di età 4-7 anni registra il più alto numero di assistiti (9.119), seguita da: 12-17 (7.991), 8-11 (6.497), 2-3 (5.191) e 0-1 (3.223). Su un totale di 80.844 confezioni prescritte, le categorie a maggior consumo sono: penicilline (41,3% delle confezioni; 9,88 DDD/1.000 abitanti *die*), cefalosporine (32,7%; 3,43 DDD/1.000 abitanti *die*), macrolidi e lincosamidi (23,2%; 4,47 DDD/1.000 abitanti *die*); il 3% è rappresentato dalle restanti classi. Su 33.363 confezioni totali di penicilline, amoxicillina/inibitore beta-lattamasi è la più prescritta (29.056 confezioni; 87,1%). Su 26.445 confezioni totali di cefalosporine, cefixima risulta il principio attivo più prescritto (12.295 confezioni; 46,5%). Su 18.733 confezioni totali di macrolidi, azitromicina e claritromicina rappresentano i principi attivi a maggiore prevalenza prescrittiva, rispettivamente con 9.477 (50,6%) e 8.430 (45%) confezioni.

Conclusioni. L'associazione amoxicillina/inibitore delle beta-lattamasi (ac.clavulanico) trova largo impiego nella popolazione pediatrica per le migliori caratteristiche farmacocinetiche e minore incidenza di affetti avversi gastrointestinali del principio attivo rispetto ad altri, nonché per la stabilità alle beta-lattamasi. A seguire cefixima noto per la lunga emivita e per le capacità di migliorare la compliance del paziente; azitromicina e claritromicina, macrolidi usati per gli scarsi effetti collaterali, per la capacità di penetrazione a livello intracellulare ed elevati livelli tissutali efficaci.

ADALIMUMAB: PROGETTO HOME-CARE A SERVIZIO DEI PAZIENTI, UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

Semeraro Francesca, Carrubba Cinzia Teresa, Palladino Ludovica, Secondino Loredana, D'Alessio Andrea, Santoro Salvatore, Parroni Lucia, De Luca Alessio, Pani Marcello
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Introduzione. L'azienda produttrice di Adalimumab *originator*, di concerto con il Servizio Sanitario Nazionale, ha definito un progetto con l'intento di sviluppare sistemi di erogazione della cura extra-ospedalieri in prossimità del domicilio dei pazienti affetti da patologie infiammatorie autoimmuni croniche, a vantaggio dei livelli assistenziali. Il progetto vede un team multidisciplinare con diversi attori coinvolti: medico specialista, farmacista ospedaliero, psicologo e infermiere, che seguiranno il paziente lungo tutto il percorso di cura. I pazienti coinvolti nel programma sono pazienti fragili impossibilitati a ritirare il farmaco personalmente e direttamente presso la farmacia ospedaliera del centro prescrittore. È stato effettuato uno studio osservazionale per valutare la quota di pazienti, in cura con Adalimumab *originator*, che ha aderito al progetto *Home-Care*.

Metodi. Nello studio sono stati considerati i pazienti in trattamento con Adalimumab *originator* afferenti alle Unità Operative di Dermatologia, Reumatologia e alle 2 Unità Operative Complesse di Medicina Interna e Gastroenterologia del nostro Centro. La raccolta dati è stata effettuata considerando un periodo di 3 mesi (da luglio a ottobre 2019). Dall'osservazione si è evinto che:

- dermatologia: di 88 pazienti in cura con Adalimumab *originator*, ha aderito il 4,54%; il 25% è affetto da Idrosadenite Suppurativa, il 75% da Artropatia Psoriasica;
- reumatologia: di 141 pazienti, nessuno ha aderito al progetto *Home-Care*;
- medicina Interna e Gastroenterologia: di 207 pazienti in cura con Adalimumab *originator*, ha aderito al progetto solo una delle due UOC con 47 pazienti in trattamento. Di questi il 25,53% ha aderito all'*Home Delivery*: il 91,66% con Morbo di Crohn e l'8,34% con Colite Ulcerosa cronica.

Risultati. Di una coorte di 135 pazienti (88 Dermatologia e 47 Medicina Interna e Gastroenterologia) ha pertanto partecipato al programma *Home-Care* l'11,85% dei pazienti; di questi i più critici sono risultati essere: affetti da Morbo di Crohn 8,14%; Colite Ulcerosa 0,74%; Artropatia Psoriasica 2,22% e Idrosadenite Suppurativa 0,74%.

Conclusioni. I pazienti hanno tutti dato riscontro più che positivo all'*Home Delivery*. Tuttavia la percentuale dei pazienti che ha aderito è bassa rispetto alla coorte totale, in quanto le IBD risultano avere quadri clinici più delicati rispetto alle altre patologie, pertanto i gastroenterologi tendono a visitare i pazienti ogni 60 giorni, rispetto ai 120 delle altre infiammazioni croniche autoimmuni.

SCelta DEL BETA-BLOCCANTE E INTERSCAMBIABILITÀ IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO E BRONCOPNEUMOPATIA CRONICO OSTRUTTIVA: STUDIO DI COORTE ITALIANO

Sessa Maurizio (a), Mascolo Annamaria (b), Bech Rasmussen Daniel (a), Kragholm Kristian (a), Thorsten Jensen Magnus (a), Sportiello Liberata (b), Rafaniello Concetta (b), Tari Giuseppe Michele (b), Pagliaro Claudia (b), Andersen Morten (a), Rossi Francesco (b), Capuano Annalisa (b)

(a) *Dipartimento Progettazione dei Farmaci e Farmacologia, Università degli Studi, Copenhagen, Danimarca*

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

Introduzione. L'obiettivo di questo studio era di investigare l'interscambiabilità dei beta-bloccanti e i predittori di scelta del carvedilolo in pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronico ostruttiva naive al trattamento farmacologico con carvedilolo o metoprololo/bisoprololo/nebivololo.

Metodi. Abbiamo utilizzato le fonti dati amministrative dell'Azienda Sanitaria Locale di Caserta come *data source*. L'*outcome* dello studio era l'*Odds Ratio* (OR) di ricevere carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/nebivololo. L'età, il sesso, le comorbidità acute e croniche e i co-trattamenti farmacologici dei pazienti sono stati utilizzati come potenziali predittori di scelta del carvedilolo. Per confrontare l'interscambiabilità dei beta-bloccanti abbiamo confrontato l'area di sovrapposibilità del *propensity score* e del *preference score* utilizzando la *Kernel density*.

Risultati. In totale, 10.091 pazienti sono stati inclusi nella popolazione in studio di cui 2.011 esposti a carvedilolo. La sovrapposizione della *Kernel density* del *propensity score* era del 57% e il *preference score* era al di fuori dei *range* di interscambiabilità. Entrambi i risultati suggerivano l'assenza di interscambiabilità dei beta-bloccanti in questa sottopopolazione. La storia clinica di blocco atrioventricolare (OR 8,20; 95%IC 1,30-51,80), trombosi cerebrovascolare (OR 7,06; 95%IC 1,14-43,68), patologie renale croniche (OR 4,32; 95%IC 1,16-16,02) e scompenso cardiaco acuto (OR 1,97; 95%IC 1,28-3,03) nei due anni precedenti la somministrazione del primo beta-bloccante erano tra le patologie maggiormente predittive di scelta del carvedilolo. Analogamente, il trattamento con insulina umana (OR 3,00; 95%IC 1,24-7,24), fondaparinux (OR 2,47; 95%IC 1,17-5,21) o ranelato di stronzio (OR 2,03; 95%IC 1,06-3,90) entro un anno dalla prima somministrazione di beta-bloccanti sono risultati associati ad una maggiore probabilità di ricevere carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/ nebivololo.

Conclusione. Questo studio suggerisce l'assenza di interscambiabilità tra i beta-bloccanti e che in pazienti con scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronico ostruttiva, storia clinica di patologie renali croniche, blocco atrioventricolare, trombosi cerebrovascolare, scompenso cardiaco acuto o esposti a insulina umana, fondaparinux o ranelato di stronzio, il carvedilolo è risultato preferito rispetto a metoprololo/bisoprololo/ nebivololo.

RISCHIO DI FRATTURE, INFARTO DEL MIOCARDIO, FIBRILLAZIONE ATRIALE E ARITMIE VENTRICOLARI IN PAZIENTI ANZIANI ESPOSTI A PROMETAZINA: STUDIO DI COORTE

Sessa Maurizio (a), Mascolo Annamaria (b), Dalhoff Kim (a), Andersen Morten (a)
(a) *Dipartimento Progettazione dei Farmaci e Farmacologia, Università degli Studi, Copenhagen, Danimarca*
(b) *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi, Napoli*

Introduzione. Questo studio ha confrontato il rischio di fratture, infarto del miocardio, fibrillazione atriale o aritmia ventricolare in cittadini Danesi con età maggiore o uguale di 65 anni che sono stati esposti a prometazina rispetto a quelli esposti a domperidone/triazolam/loratadina/betastina. In aggiunta, sono stati identificati i predittori di tali eventi avversi.

Metodi. È stato utilizzato un modello di regressione logistica per computare gli *unadjusted/adjusted Odds Ratios* (OR) per gli *outcomes* di interesse e un *conditional inference tree* per identificare i predittori dei sopramenzionati *outcomes*.

Risultati. I pazienti esposti a loratadina o betastina avevano un minor rischio di ospedalizzazione per fibrillazione atriale rispetto ai pazienti trattati con prometazina (rispettivamente OR 0,63 95%IC 0,38-0,93 e OR 0,31 95%IC 0,14-0,59). I principali predittori di tale *outcome* erano la storia clinica di aritmia cardiaca (OR 4,14; 95% CI 2,94-5,78, $p < 0,0001$) mentre lo scompenso cardiaco e l'esposizione ad altri farmaci con effetti aritmogeni hanno mostrato un effetto additivo sul rischio di ospedalizzazione per fibrillazione atriale (OR 10,10; 95% CI 6,78-14,87, $p < 0,0001$).

Conclusioni. In conclusione, questo studio suggerisce un aumentato rischio di fibrillazione atriale in pazienti esposti a prometazina, specialmente in pazienti con storia clinica di aritmia cardiaca, scompenso cardiaco o co-esposti a farmaci con potenziale aritmogeno.

ADVERSE DRUG REACTION IN PAZIENTI CHE AFFERISCONO AL PRONTO SOCCORSO

Spatarella Micaela, D'Apice Rossana, Ruggiero Simona, Esposito Barbara, Barbato Ilaria,
Talente Carmela, Guarino Mario
Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli, Napoli

Introduzione. La Commissione Europea ha stimato che il 5% di tutti gli accessi ai Pronto Soccorso sono dovuti a reazioni avverse a farmaci. Si è pensato, pertanto, di concentrare l'attività del monitor di farmacovigilanza nel nuovo Pronto Soccorso dell'Azienda al fine di rilevare, in collaborazione con i medici e il personale infermieristico, la frequenza e la tipologia degli accessi dovuti a reazioni avverse a farmaco (*Adverse Drug Reaction - ADR*), e di individuare i farmaci maggiormente responsabili.

Metodi. In accordo con il responsabile del Pronto Soccorso, un monitor ha supportato i medici nell'analisi delle cartelle cliniche, al fine di individuare eventuali ADR e compilare le schede di segnalazione. È stato creato un data base *ad hoc* per catalogare tutte le reazioni avverse dal 29 aprile 2018 al 31 maggio 2019. Le ADR sono state, successivamente, stratificate per età, sesso, gravità, farmaco sospetto e per tipologia.

Risultati. Dal 29 aprile 2018 al 31 maggio 2019 gli accessi al Pronto Soccorso sono stati 29.916. Nel periodo in esame, 243 pazienti (132 F, 111 M) si sono recati in Ospedale per reazioni avverse a farmaci. L'età dei pazienti è stata suddivisa in fasce: 127 con età >65, 93 con età compresa tra i 30 ai 65 anni, 22 con età compresa tra i 15 e i 29 anni e solo 1 paziente di 14 anni. Le ADR sono state suddivise in 133 non gravi e 110 gravi, che hanno determinato in 80 casi ospedalizzazione dei pazienti. I farmaci sospetti principalmente coinvolti sono stati: anticoagulanti/antiaggreganti pari al 39,9%, fas/fans 20%, antibiotici 19%, antidepressivi/antipsicotici 2,4%, antipertensivi/antiaritmici 8,6%, ipoglicemizzanti 3,7%, antiepilettici 4%, diuretici 3,7%, antiparkinsoniani 0,4%, antistaminici 0,4%, gastroprotettori 1,2%, antispastici 0,8%. Nel 40,7% dei casi i pazienti hanno dichiarato di assumere farmaci concomitanti. Tra tutte le ADR insorte nei pazienti che assumevano anticoagulanti e antiaggreganti la più frequente è stata l'emorragia, in particolare: epistassi, emorragie digestive, emorragie cerebrali, ematuria, emoftoe e gengivorragia.

Conclusioni. La presenza di un monitor di farmacovigilanza in un Pronto Soccorso di recente apertura ha stimolato i clinici alla segnalazione estemporanea delle ADR sin dal momento dell'accesso del paziente in ospedale, inoltre si è dimostrata importante non solo per una pronta individuazione delle ADR, ma anche per ottimizzare la gestione e l'analisi delle stesse.

STUDIO DESCRITTIVO SULL'USO DELLA RANITIDINA, DI ALTRI H2 ANTAGONISTI E DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NELLA REGIONE UMBRIA

Spila Alegiani Stefania (a), Da Cas Roberto (a), Ippoliti Ilaria (a), Maggini Marina (a),
Massari Marco (a), Rossi Mariangela (b), Fulgenzio Chiara (c), Traversa Giuseppe (a)

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

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

Introduzione. A settembre 2019 è stata avviata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), su richiesta della Commissione Europea, la revisione dei medicinali a base di ranitidina (antagonista dei recettori H₂ dell'istamina) per il rischio di contaminazione da nitrosammine, sostanza classificata come probabilmente cancerogena per l'uomo dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla base di studi condotti su animali. Facendo seguito a questa comunicazione, l'AIFA ha disposto il ritiro dalle farmacie di tutti i medicinali contenenti la ranitidina. L'EMA ha concluso che, sulla base delle evidenze disponibili, e in particolare per la mancanza di dati sull'uomo, è necessario condurre studi osservazionali sull'associazione tra ranitidina e l'insorgenza di tumori. Per valutare la fattibilità di tali studi si sta conducendo un'analisi di farmacoutilizzazione per descrivere l'uso della ranitidina, degli altri anti H₂ e degli inibitori di pompa (PPI) nella popolazione generale.

Metodi. Utilizzati i dati di prescrizione farmaceutica, nel periodo 2000-2018, registrati nel sistema di monitoraggio della Regione Umbria. Il livello di consumo è valutato attraverso la *Defined Daily Dose* (DDD) e la prevalenza d'uso (proporzione di utilizzatori del farmaco sulla popolazione residente). I consumi sono presentati per caratteristiche degli utilizzatori, per anno, per tipologia di farmaco e per uso di altri farmaci concomitanti.

Risultati. Nel periodo in studio la prevalenza d'uso di ranitidina è passata da 2,0% nel 2000 a 0,6% nel 2018 e le DDD/1.000 abitanti *die* da 2,8 a 1,4 (variazione media annuale, CAGR, pari a -3,4%). Al contrario il ricorso ai PPI è notevolmente aumentato, raggiungendo nel 2018 una prevalenza d'uso del 20,3% rispetto al 4,3% del 2000. La prescrizione degli altri anti H₂ è molto limitata e in decisa diminuzione nel corso degli anni (CAGR-DDD -25,5%). Le molecole più prescritte tra i PPI sono risultate pantoprazolo (31,6% del totale delle dosi) e omeprazolo (26,1%). La proporzione di utilizzatori sporadici (una sola prescrizione nel periodo) è stata del 45,0% per la ranitidina e del 17,3% per i PPI, va comunque tenuto conto che la differenza osservata potrebbe dipendere dal ricorso all'acquisto privato. L'età media degli utilizzatori di ranitidina e PPI è simile (62 vs 63 anni) e, in entrambi i gruppi, vi è una maggiore prevalenza di donne rispetto agli uomini, con un rapporto maschi/femmine che nel 2018 è stato di 0,76.

Conclusioni. Nel periodo in studio si è osservata una netta sostituzione della prescrizione di ranitidina con i PPI. La ranitidina è stata utilizzata in maniera sporadica. I risultati dello studio descrittivo saranno rilevanti per la fattibilità e il dimensionamento dello studio eziologico.

ANALISI DEL PASSAGGIO DAL TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO AL TENOFOVIR ALAFENAMIDE IN UNA FARMACIA TERRITORIALE DELLA CALABRIA

Summaria Emanuela, Spadafora Francesco, Zagarese Monica, Scura Renata, Miceli Carla
Unità Operativa Semplice Assistenza Farmaceutica Territoriale Diretta, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

Introduzione. Il Tenofovir è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NRTI) indicato, in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento di soggetti con infezione da HIV. È in classe H, soggetto a distribuzione diretta da parte delle Farmacie Territoriali delle Aziende Sanitarie Provinciali. Con la nuova formulazione, Tenofovir Alafenamide (TAF), si raggiungono più alte concentrazioni di Tenofovir nelle cellule target dell'HIV rispetto alla vecchia formulazione (tenofovir disoproxil fumarato, TDF); d'altra parte i livelli circolanti di Tenofovir si abbassano considerevolmente rispetto al TDF; pertanto l'impiego della nuova formulazione di Tenofovir riduce il rischio di effetti indesiderati ossei e renali, mantenendo comunque invariata l'efficacia. Alla luce di queste evidenze scientifiche il nostro studio mira a fornire un riscontro del passaggio dal TDF alla nuova formulazione TAF in una farmacia territoriale della Calabria.

Metodi. Si sono analizzati i piani terapeutici dei 112 assistiti, afferenti al nostro ambito territoriale (bacino di utenza: circa 270.000 abitanti), in cura con antiretrovirali per l'HIV da gennaio 2016 fino a giugno 2019. Si sono identificati i pazienti in trattamento con le specialità medicinali a base di TDF e si sono quindi quantizzati i passaggi dal TDF al TAF a partire da luglio 2016 (periodo di entrata in commercio del TAF) fino a giugno 2019. I prezzi dei farmaci sono stati estrapolati dalla Gara Regionale 2018.

Risultati. Dei 112 pazienti in trattamento con antiretrovirali per l'HIV nel periodo considerato, 58 (51,8%) sono in trattamento con il TDF; di questi il 75,9% (44 pazienti) hanno effettuato il passaggio dal TDF al TAF. In particolare, 34 su 44 sono stati cambiamenti terapeutici del solo tenofovir (5 dall'associazione emtricitabina\elvitegravir\cobicistat \TDF all'associazione emtricitabina\elvitegravir\cobicistat\TAF; 13 dalla associazione emtricitabina\rilpivirina \TDF dall'associazione emtricitabina\rilpivirina \TAF; 16 dall'associazione emtricitabina\TDF all'associazione emtricitabina\TAF). In 3 casi il passaggio è avvenuto nel 2017, in 25 casi è avvenuto nel 2018 e infine in 16 casi è avvenuto nel primo semestre del 2019.

Conclusioni. Dai dati analizzati si evince come il costo della terapia basata sul TAF si sia mantenuto costante nei casi in cui si è proceduto alla sostituzione dell'associazione emtricitabina\elvitegravir\cobicistat \TDF con emtricitabina\elvitegravir\cobicistat\TAF e dell'associazione emtricitabina\rilpivirina\TDF con l'associazione emtricitabina\rilpivirina \TAF. Lo studio ha permesso di riscontrare il graduale passaggio verso una formulazione più tollerata a livello osseo e renale, confermando pertanto a livello locale quello che è un andamento nazionale.

IMPIEGO DI DALBAVANCINA PER IL TRATTAMENTO DELLA FERITA STERNALE PROFONDA

Tenti Elena (a), Mikus Elisa (b), Bartoletti Michele (c)

(a) *Unità di Ricerca Clinica, Maria Cecilia Hospital, Gruppo Villa Maria Care & Research, Cotignola, Ravenna*

(b) *Unità Operativa Cardiochirurgia, Maria Cecilia Hospital, Gruppo Villa Maria Care & Research, Cotignola, Ravenna*

(c) *Unità Malattie Infettive, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna*

Introduzione. Nonostante i numerosi progressi nella prevenzione e nelle cure perioperatorie, l'infezione profonda della ferita sternale (*Deep Sternal Wound Infection* - DSWI) rimane una preoccupazione urgente nella chirurgia cardiaca, con un'incidenza ancora rilevante e con un notevole impatto sulla mortalità ospedaliera e anche sulla sopravvivenza a medio e lungo termine. La terapia antibiotica profilattica è uno degli strumenti più importanti nella prevenzione della DSWI. Tuttavia, la scelta dell'antibiotico, la dose, la durata, i livelli adeguati nel siero e nei tessuti e i tempi della profilassi antimicrobica sono ancora controversi. In questo lavoro è stata valutato l'impiego di dalbavancina (nuovo lipoglicopeptide battericida semi-sintetico attivo su microrganismi Gram-positivi, incluso *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* - MRSA, con una lunga emivita), per il trattamento della DSWI.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su pazienti trattati con dalbavancina per DSWI in un periodo di tre anni (2016-2018), presso due dipartimenti di chirurgia italiani. Tutti i pazienti con DSWI sono stati sottoposti a debridement chirurgico. Il farmaco è stato somministrato durante la degenza e in regime ambulatoriale.

Risultati. Sono stati arruolati 15 soggetti. MRSA è stato isolato in 7 pazienti (47%), *Staphylococcus epidermidis* resistente alla meticillina (MRSE) in 6 pazienti (40%) e altri stafilococchi coagulasi negativi (CoNS) in 2 pazienti (13%). I pazienti con mediastinite di tipo I, II e III (9, 60%) sono stati trattati con un dosaggio di 1.000 mg seguito, dopo una settimana, da uno di 500 mg, per 30 minuti d'infusione (14 giorni di trattamento), mentre i pazienti con mediastinite di tipo IV e V (5, 40%) hanno ricevuto una prima dose di 1.000 mg e altre da 500 mg (per un totale di 4 settimane). Infine, un paziente ha ricevuto 2 dosi *one shot* di 1.500 mg ciascuna. Tutti i pazienti sono stati definiti clinicamente curati e la mediana relativa alla durata della degenza ospedaliera è stata di 13 giorni. Dopo 6 mesi dalla dimissione 14 pazienti (93%) non hanno mostrato recidive di DSWI.

Conclusioni. Dalbavancin può essere un'opzione alternativa per DSWI causata da batteri gram positivi quando i trattamenti empirici (teicoplanina, daptomicina, vancomicina, o una combinazione di teicoplanina e piperacillina-tazobactam) sono controindicati o come trattamento di salvataggio.

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON TERIPARATIDE IN PAZIENTI OSTEOPOROTICI IN PIEMONTE

Ucciero Andrealuna (a), Traversa Giuseppe (b), Sarro Andrea (c), Pecere Alessandro (d), Barone Adesi Francesco (d)

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

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

(c) *Scuola Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara*

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

Introduzione. Teriparatide (TPT) è un farmaco biologico autorizzato nella prevenzione secondaria dell'osteoporosi. La scheda tecnica raccomanda una terapia continuativa per 24 mesi, da effettuarsi solo una volta nella vita. I pochi studi *real world* condotti hanno dimostrato uno scarso tasso di persistenza al trattamento. Allo stato attuale, nessuno studio di farmacoutilizzazione su TPT è stato condotto nel nostro Paese, nonostante l'elevato impatto economico a carico dell'SSN. Lo scopo è valutare la persistenza al trattamento con TPT e i possibili determinanti, utilizzando i flussi sanitari correnti.

Metodi. La popolazione in studio è costituita da pazienti residenti in Piemonte di età ≥ 50 anni che hanno iniziato il trattamento con TPT (periodo 2013-2017). I soggetti sono stati individuati tramite il flusso dell'erogazione diretta, per conto e della farmaceutica convenzionata. I pazienti sono stati definiti come non-persistenti se cessavano la terapia prima di 24 mesi o se la interrompevano per un periodo >90 giorni. L'effetto di diverse variabili disponibili alla baseline sul tempo di persistenza alla terapia è stato valutato utilizzando metodi non parametrici per l'analisi della sopravvivenza e la regressione di Cox.

Risultati. Nel periodo in studio, 2.615 soggetti (87% donne) hanno iniziato una terapia con TPT. L'età media era 74 anni ($SD \pm 8,4$). Nel corso del periodo si è assistito ad un aumento notevole della persistenza a due anni, che è passata da 57% tra i pazienti che avevano iniziato nel 2013 a 72% in quelli che avevano iniziato nel 2016 (*Adjusted Hazard Ratio* di non-persistenza 2016 vs 2013: 0,67; IC95% 0,54-0,82). Tra le variabili cliniche e demografiche dei soggetti, un'età >80 anni (*p value* 0,02) e un alto indice di comorbidità di Charlson (*p value* 0,01) erano associati ad una riduzione del tempo di persistenza alla terapia. Invece, l'uso di farmaci antiosteoporotici e di vitamina D erano associati ad un aumento della persistenza (*p* 0,002 e $<0,001$, rispettivamente).

Conclusioni. La presente ricerca rappresenta il primo studio di farmacoutilizzazione di TPT in Italia. I risultati ottenuti mostrano che la persistenza al trattamento è aumentata nel corso degli ultimi anni. Questo indica probabilmente una maggior attenzione di medici e pazienti all'uso corretto di TPT, inclusa l'adesione alle limitazioni della Nota AIFA 79. In futuro si intende estendere il lavoro replicandolo in altre regioni e valutare come un aumento della persistenza possa essere associato ad una riduzione del rischio di fratture.

NIVOLUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA NON SMALL CELL LUNG CANCER. RISULTATI DI UNO STUDIO REAL-LIFE

Ucciero Andrealuna (a), Boni Massimo (b), Gennari Alessandra (c), Pisterna Alessia (b)
(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano*
(b) *Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria
Maggiore della Carità, Novara*
(c) *Struttura Complessa a Direzione Universitaria Oncologia, Azienda Ospedaliero
Universitaria Maggiore della Carità, Novara*

Introduzione. Il carcinoma non a piccole cellule (*Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC*) è una patologia ancora oggi con prognosi particolarmente sfavorevole. Nei *Randomized Clinical Trial (RCT)* Nivolumab (NIV) ha mostrato un'*Overall Survival (OS)* di 9 mesi nel carcinoma squamoso (SCC) e 12 nell'Adenocarcinoma (ADC). Tali risultati non sono direttamente trasferibili alla popolazione trattata in normale pratica clinica, a causa dei requisiti di esclusione utilizzati negli RCT (*età >75 anni/ECOG performance status ≥ 2*). Obiettivo del presente studio è quindi la valutazione dell'OS, e dei suoi possibili determinanti, in un contesto *real-world*, utilizzando i dati della nostra azienda ospedaliera.

Metodi. Popolazione in studio: soggetti con diagnosi di NSCLC che hanno iniziato il trattamento con NIV nella nostra azienda (periodo 2016-2019), individuati tramite il gestionale amministrativo condiviso tra farmacia ospedaliera ed oncologia. Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per calcolare l'OS mediana, intesa come il tempo tra la prima prescrizione di NIV e la data di decesso. L'effetto di diverse variabili disponibili alla baseline sulla OS è stato valutato utilizzando la regressione di Cox.

Risultati. Nel periodo in osservazione 52 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di NIV. La maggior parte di essi era di sesso maschile (75%), aveva una diagnosi di ADC (40%) e un ECOG < 2 (96%). L'età media era di 69,9 (*range* 53-85). L'OS mediana era di 9,92 mesi (CI95% 7,33-13,77). Non abbiamo individuato associazioni statisticamente significative tra le variabili cliniche disponibili alla baseline e l'OS (genere, età, ECOG). Tra i pazienti studiati 36 erano morti (69,23%), 8 erano in corso di trattamento (15,38%), 4 erano persi al *follow-up* (7,69%), 4 avevano cambiato terapia durante il periodo di osservazione (3 a gemcitabina, 1 a vinorelbina) (7,69%).

Conclusioni. I risultati preliminari del nostro studio sono coerenti con quelli riportati negli RCT. Tuttavia la ridotta numerosità campionaria impedisce di trarre conclusioni definitive. In accordo con quanto riportato nelle Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica, che raccomandano l'uso di NIV nei soggetti con NSCLC, avanzato o metastatico, con performance status 0-1, l'uso di NIV resta da considerarsi con cautela nel setting di pazienti non inclusi nei RCT, e da valutarsi caso per caso. Future analisi potranno valutare il rapporto tra i profili immuno-istochimici dei pazienti selezionati e l'esito, e le tossicità registrate in corso di terapia.

PREVENZIONE E LOTTA AL TABAGISMO NELLE FARMACIE DI COMUNITÀ

Valz Gris Chiara (a), Ravetto Enri Lorenzo (a), Pignata Irene (a), Mana Massimo (b), Brusa Paola (a,c)

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

(b) *Federfarma Piemonte, Torino*

(c) *Ordine dei Farmacisti della Provincia di Torino, Torino*

Introduzione. Anche se negli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi nella lotta al tabagismo, questo è ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità prevenibile. Il fumo, infatti, è coinvolto nell'insorgenza e/o aggravamento di numerose patologie, è responsabile di più di 7 milioni di decessi all'anno, comporta pesanti spese sanitarie pubbliche per il trattamento dei danni fumo-correlati ed è causa di riduzione della produttività della popolazione. È quindi fondamentale facilitare l'accesso dei fumatori e seguirli nei percorsi di disassuefazione, nonché mettere in atto campagne di prevenzione che coinvolgano tutti gli attori a contatto con il fumatore. In tale contesto è stata condotta un'indagine per valutare il ruolo delle farmacie di comunità nella prevenzione e lotta al tabagismo.

Metodi. Sono stati redatti due questionari: uno da somministrare a clienti di farmacia e l'altro a farmacisti. Le interviste sono state condotte tra ottobre e dicembre 2018 in 108 farmacie piemontesi da parte di sperimentatori formati.

Risultati. Sono stati intervistati 108 farmacisti dei quali solamente una piccola frazione conosce la percentuale di soggetti fumatori in Italia e le patologie fumo-correlate (36% e 16% rispettivamente). Il 76% ha affermato di ritenere utile una formazione specifica su questo tema e il 92% ha dichiarato che sarebbe disponibile a partecipare a progetti su questa problematica che coinvolgano i clienti delle farmacie. Dei 431 clienti intervistati, invece, il 35% fuma con una prevalenza significativamente maggiore nel genere maschile; inoltre i dati confermano quanto riportato in letteratura riguardo al fatto che crescere in una famiglia di fumatori sia un importante fattore di rischio per iniziare a fumare. Il 65% dei fumatori ha dichiarato di aver provato a smettere di fumare in passato, tra questi il 63% per motivi di salute. Per quanto riguarda la conoscenza sulla tematica fumo, la risposta più frequente a quale sia la percentuale dei fumatori in Italia è stata 40-60%. La risposta corretta, data da circa un quarto degli intervistati, è 20-40%. Solo il 12% degli intervistati ha indicato il personale sanitario come fonte di maggiori informazioni relative ai danni arrecati dal fumo.

Conclusioni. Sono emersi da parte dei farmacisti la necessità ed il desiderio di una formazione specifica sulla problematica del fumo. In tal modo la farmacia di comunità potrebbe essere un presidio sanitario dove attuare campagne di prevenzione e incentivare i fumatori alla cessazione; seguendo un percorso basato sul principio delle cinque A (*Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange*).

ONCOLOGIA, LE SFIDE DELLA GOVERNANCE PER L'INNOVAZIONE E LA SOSTENIBILITÀ: INTRODUZIONE DEI BIOSIMILARI NEI PROTOCOLLI DI ONCOLOGIA

Veraldi Marianna (a), Esposito Stefania (a), Zito Maria Cristina (a), Monopoli Cristina (a), Alcaro Maria Giulia (b), Casuscelli Domenico (b), Spinoso Bruno (b), De Francesco Adele Emanuela (a)

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

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

Introduzione. I farmaci biosimilari sono una risorsa necessaria e indispensabile per garantire la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, che oggi si trova davanti alla sfida di garantire cure più avanzate a molti pazienti oncologici. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha posto l'attenzione su tali farmaci con la stesura di documenti come il Secondo *Position Paper* di marzo 2018 per sensibilizzare i medici a prescriberli, considerando le recenti evidenze scientifiche sulla sovrapposibilità del rapporto rischio-beneficio tra biosimilari e originator. La Regione Calabria, nel rispetto delle raccomandazioni AIFA, ha emanato provvedimenti finalizzati alla razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzo dei biosimilari (Decreti 37/2014 - 118/2015 - 93/2016 - 88/2017 - 164/2018 - 259/2018), individuandoli come sistema di *governance* della spesa-sanitaria-regionale.

Metodi. Sono stati analizzati i dati di consumo del Trastuzumab-150 mg presso l'azienda, confrontando i dati dell'*originator* dei primi 6 mesi del 2018 e i dati del biosimilare dei primi 6 mesi del 2019. L'analisi-economica, euro/6 mesi, è stata condotta considerando la spesa del Trastuzumab nel dettaglio (*originator* 2018 vs biosimilare 2019). I dati sono stati estrapolati dal Sistema informatico Ospedaliero.

Risultati. Il consumo semestrale di Trastuzumab originator vs biosimilare, ha registrato una riduzione nel gennaio-giugno 2018 vs 2019. All'aumento dei pazienti che utilizzano Trastuzumab, si può osservare come utilizzando il farmaco biosimilare si è risparmiato 78.631,95 euro che corrisponde ad una riduzione della spesa totale che con l'utilizzo dell'*originator* sarebbe dovuta essere 124.764,30 euro. Il delta tra l'ipotetica spesa, relativa all'erogazione del solo *originator*, e quella effettiva spesa totale, *originator* e biosimilare, risulta ridotto nel 2019 del 63,5%.

Conclusioni. Nel rispetto di quanto disposto dalla Regione Calabria in particolare con l'ultimo Decreto-Regionale n. 109/2019, il conseguimento degli obiettivi regionali di riduzione di consumo, è il risultato di una stretta cooperazione degli *stakeholder* coinvolti nell'informazione, gestione, prescrizione ed erogazione dei *originator*/biosimilari nello specifico il Trastuzumab. Resta da sensibilizzare il prescrittore in merito alla dichiarazione di motivazione per scelta terapeutica a maggior costo.

USO DI ANTIDOTI COME TRACCIANTE DELLE REAZIONI AVVERSE DA ANTICOAGULANTI: STUDIO PILOTA NELLA FARMACIA DELL'ASST DI VIMERCATE

Vighi Giuditta Violetta (a), Spada Giulia (a), Pagani Silvia (b), Romoli Isabella (a), Andretta Paola (b), Venegoni Mauro (b,c), Vighi Giuseppe Danilo (b), Marco Ruocco (b)

(a) *Unità Operativa di Farmacia Ospedaliera, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Vimercate, Monza e della Brianza*

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

(c) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Settore Farmacologia, Policlinico G.B. Rossi, Università degli Studi, Verona*

Introduzione. La reazione avversa più importante degli anticoagulanti è l'emorragia, specialmente quella cerebrale. In Pronto Soccorso (PS) è diffusa la pratica di somministrare, in caso di emorragia pericolosa per la vita (specie cerebrale), il Concentrato di Complesso Protrombinico (CCP), associato alla vitamina K in caso di trattamento con dicumarolici, da solo nell'uso di anticoagulanti diretti (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Per il dabigatran è disponibile l'antidoto specifico, l'idarucizumab. I farmacisti dell'ASST Vimercate hanno usato le richieste di antidoti come tracciante delle reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction - ADR*) gravi da anticoagulanti orali, e hanno verificato se l'emorragia fosse stata segnalata.

Metodi. Le richieste di CCP e di idarucizumab giungono alla farmacia dal PS; per entrambi i medicinali viene fatta una richiesta nominale per paziente che deve essere validata dal farmacista. Questa modalità permette di intercettare tempestivamente possibili reazioni avverse da anticoagulanti orali in PS.

Risultati. Come studio pilota sono state valutate le richieste di CCP e di idarucizumab dal 1/1 al 30/9/2019; in 29 casi è stato richiesto il CCP (24 casi per warfarin e 1 per acenocumarolo, 2 casi per rivaroxaban e 1 per apixaban ed edoxaban), in 2 casi idarucizumab per dabigatran. I pazienti erano 22 uomini e 9 donne, con un'età media di 81 anni (*range* 68-96). In 22 casi la reazione era un'emorragia cerebrale, in 3 un'emorragia digestiva, in 6 altri tipi di emorragia. L'esito delle ADR è stato in 26 casi miglioramento, in 3 casi decesso, in 2 risoluzione con postumi. In 10 casi la segnalazione era stata fatta da un medico, nei 21 casi rimanenti la segnalazione è stata fatta dalle farmaciste dell'Ospedale. Si è osservato inoltre che 4 pazienti erano in terapia sia con anticoagulanti che antiaggreganti (in 2 casi acido acetilsalicilico, in 1 caso clopidogrel e in 1 caso doppia disaggregazione acido acetilsalicilico e clopidogrel), condizione che può favorire il verificarsi di sanguinamenti soprattutto nella popolazione anziana.

Conclusioni. L'uso delle richieste di antidoti come traccianti delle ADR da anticoagulanti orali si è dimostrato un buon metodo: 2/3 delle segnalazioni non sarebbero state fatte dal personale del PS e dei Reparti (anche se è sensibilizzato dal progetto di farmacovigilanza attiva MEREAFAPS).

ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA RARITÀ DELLA MALATTIA E IL PREZZO DEI FARMACI ORFANI?

Villa Federico (a,b), Di Filippo Aurora (a), Pierantozzi Andrea (a), Genazzani Armando (b), Tafuri Giovanni (a,c), Addis Antonio (d), Trifirò Gianluca (e), Settesoldi Daniela (a), Cangini Agnese (a), Trotta Francesco (a)

(a) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

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

(c) *Zorginstituut Nederland, Diemen, Paesi Bassi*

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

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

Introduzione. I farmaci designati orfani dall'*European Medicines Agency* (EMA) possono beneficiare di numerosi incentivi sia in fase di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) europea che di accesso al mercato in Italia, al fine di garantirne accesso precoce e compensare la potenziale bassa redditività derivante dalla popolazione limitata di pazienti eleggibili. Tra i più rilevanti: supporto gratuito dell'EMA durante il processo di sviluppo; esclusività di mercato per 10 anni (più altri 2 per eventuale estensione pediatrica); riduzione spese per l'AIC del 40%, gratuita per SMEs e prodotti pediatrici; riduzione del 90% delle tariffe per le ispezioni post-autorizzative e gratuità delle ispezioni pre-autorizzative, delle attività post-autorizzative per SMEs; possibilità di accedere a incentivi per ricerca, sviluppo e accesso ai mercati degli Stati dell'Unione Europea. In Italia, oltre a poter anticipare la richiesta di Prezzo e Rimborso (P&R) prima della pubblicazione della decisione in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea, i farmaci orfani sono esclusi dalla procedura di ripiano per l'eventuale sfioramento del tetto della spesa farmaceutica previsto per legge e possono accedere a valutazioni accelerate di P&R (100 giorni). Segue l'accesso diretto ai Prontuari Terapeutici Regionali. Obiettivo dello studio è valutare se esiste correlazione tra costo terapia annuo dei farmaci orfani rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale italiano e prevalenza della relativa patologia, oltre che se c'è correlazione tra volumi di vendita e prevalenza nel primo anno successivo alla sua commercializzazione.

Metodi. Attraverso gli esiti delle negoziazioni di P&R e i riassunti delle caratteristiche dei prodotti è stato calcolato il costo terapia annuo al netto degli accordi finanziari. Dai dossier di P&R presentati dalle aziende, gli *European Public Assessment Report* pubblicati sul sito dell'EMA e il sito di *Orphanet*, sono stati estratti i dati di prevalenza ed incidenza delle patologie. Tramite un'analisi di regressione, è stata valutata l'associazione tra logaritmo del costo terapia-prevalenza e logaritmo del costo terapia-volumi di vendita nei 12 mesi successivi alla data di pubblicazione della determina di P&R in Gazzetta Ufficiale italiana.

Risultati. L'analisi di regressione tra logaritmo costo terapia annuo-prevalenza, effettuata su 40 prodotti rimborsati dal 2013 al 2018, ha evidenziato un leggero trend decrescente (coefficiente angolare -0,01), non statisticamente significativo, da cui si evince assenza di

correlazione. La regressione tra volumi di vendita-prevalenza mostra invece, come atteso, una pendenza positiva (sebbene l'indice di correlazione sia molto piccolo: 0,45). Anche tale legame infatti, non raggiunge un livello di significatività accettabile (i volumi osservati sono infatti slegati dall'indicazione "orfana" e pertanto non seguono l'andamento della prevalenza).

Conclusioni. L'associazione lineare, sotto le ipotesi classiche inferenziali, porta a rifiutare l'ipotesi di dipendenza tra costo e prevalenza così come tra volumi di vendita e prevalenza.

CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI: NESSUNA NUOVA, BUONA NUOVA

Zorzoli Ermanno (a), Carlino Cristiana (a), Aniuskevich Anna (a), Colafelice Marco (a), Dugo Valentina (a), Pettinicchio Valentina (a), Ponzio Patrizia (a), Zaratti Laura (b), Franco Elisabetta (b)

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

(b) *Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

Introduzione. Le vaccinazioni hanno determinato la riduzione dell'incidenza di numerose malattie infettive, che ormai sono sconosciute a gran parte della popolazione. L'attenzione è sempre più mirata ai possibili rischi conseguenti all'intervento di profilassi immunitaria. Scopo dello studio è riscontrare le nuove controindicazioni ai vaccini e gli aspetti legati alle allergie.

Metodi. In questo lavoro si è proceduto alla revisione della bibliografia, dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP) dei vaccini disponibili, delle Linee Guida alle vaccinazioni di diversi Paesi, dei dati dell'Agenzia Regolatoria Europea del Farmaco sulle controindicazioni ai vaccini e sugli aspetti avvolti alle allergie.

Risultati. Alcune segnalazioni riguardano particolari vaccini. Per quanto riguarda il vaccino sestuplo anti Difterite, Tetano, Pertosse, Epatite B, Polio ed Haemophilus influenzae la ricerca bibliografica ha messo in luce la presenza di novità relative soprattutto alla componente pertussica: in particolare, le fonti più aggiornate suggeriscono di non considerare una controindicazione, ma semmai una precauzione, la presenza di epilessia non controllata (o altri disturbi neurologici non controllati). Inoltre, condizioni di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasiisomaltasi, che nella Guida vengono indicate come precauzioni, ora vengono segnalate come controindicazioni alla vaccinazione contro il Rotavirus. Nel caso del vaccino coniugato 13-valente contro lo pneumococco (PCV), la principale novità riguarda la potenziale associazione tra vaccinazione e malattia di Kawasaki, che, pur non essendo risultata statisticamente significativa nel corso di studi di farmacovigilanza, secondo alcuni Autori merita comunque di essere approfondita. Il vaccino anti Herpes Zoster; sulla RCP è controindicata la co-somministrazione con il vaccino polisaccaridico contro lo pneumococco, per il possibile aumento di rischio di sviluppare *herpes zoster*. La revisione della letteratura scientifica ha mostrato alcune novità relative alla somministrazione dei vaccini nei pazienti con allergie. Negli ultimi anni, infatti, sono stati fissati limiti molto bassi per il contenuto in ovalbumina dei farmaci immessi in commercio, ed in particolare per il vaccino anti febbre gialla e anti influenza (<1µg/dose per il vaccino anti-influenza e <5µg/dose per il vaccino contro la febbre gialla).

Conclusioni. Tale revisione andrebbe anche intesa come un'opportunità di rinnovamento della Guida stessa, trasferendola per esempio su una piattaforma informatica, così da potenziarne la fruibilità e facilitarne un aggiornamento costante. L'altro aspetto cruciale, e fortemente legato a quello comunicativo, sembra essere quello della formazione, sia a livello della popolazione, sia a livello degli operatori.

INDICE DEGLI AUTORI

Addis Annarita	42	Bech Rasmussen Daniel.....	139
Addis Antonio	13; 125; 150	Bechini Angela.....	73
Aimaretti Gianluca.....	105	Bellante Luigi	122
Ajolfi Chiara	121	Belleudi Valeria	12; 13; 125
Alcaro Maria Giulia	148	Benatti Elena.....	120
Alfonsi Teresa	133; 134	Benemei Silvia	65
Alicchio Viviana	3	Beneventi Elisa	101
Alidori Cristina	42	Bertani Dario.....	101
Allegri Fabio	133; 134	Berti Alessandra.....	16
Ancona Domenica.....	5; 19	Bertini Michele	91
Andersen Morten.....	139; 140	Bettoni Daria.....	60
Andreetta Paola.....	97; 149	Biagioni Federica.....	66
Angileri Manuela	116	Bianchi Stefano	19
Angrilli Francesco.....	119	Bianco Maria Teresa.....	33; 35; 37; 89
Aniuskevich Anna.....	25; 152	Bilancio Maria Concetta ...	15; 28; 31; 93
Annetta Antonino	4	Blasi Alessandra	16
Antifora Rosa Maria Paola.....	5	Boccalini Sara	73
Apuzzo Giovanni	76; 78	Bonagura Angela Colomba....	17; 71; 72
Ascani Alfredo	47	Bonaldo Giulia.....	18; 19; 116
Aschbacher Richard.....	57	Bonanni Maria Cristina.....	42
Auciello Patrizia.....	47	Bonanni Paolo.....	73
Avantaggiato Matteo.....	15; 93; 102	Bonetti Mirko.....	20
Avataneo Maria Margherita.....	6; 7	Bonezzi Silvia.....	121
Avolio Francesca.....	47	Boni Massimo	146
Azzarà Lucia Maria.....	8; 9	Boniglia Concetta	84
Baccari Isabella.....	11	Bortolus Renata.....	12
Baccetti Fabio	123	Borzumati Vittoria ...	128; 129; 130; 132
Bacis Giuseppe.....	131	Bottari Gualtiero ...	50; 51; 52; 107; 108; 109
Baldassarri Cadia	42	Brusa Paola	111; 120; 147
Balestreri Annalaura.....	47	Brusco Simona.....	91
Baratta Francesca	120	Burgio Calogero.....	10
Barbato Ilaria.....	10; 11; 141	Cammarata Silvia Miriam.....	21
Barilà Diego	113	Canala Stefano	42
Barone Adesi Francesco....	105; 123; 145	Cangini Agnese.....	150
Bartoletti Michele.....	144	Cannataro Martina	23; 136
Bartolini Claudia	123	Canova Cristina.....	21
Baruzzo Sara	55	Cantarutti Anna.....	21
Bassi Maria Beatrice	55; 75	Cantò Chiara	119
Battini Vera.....	31	Cappai Elisa	24; 112
Battista Mario Armando.....	47	Capuano Annalisa	139
Bavaro Vito	3	Caputo Marina	105
Bazzoni Elena	61; 62; 63; 67		

Cargnino Paola.....	16	Crecchi Irene.....	29; 33; 35; 37; 89
Carlino Cristiana.....	25; 152	Crescenzi Sabrina.....	114; 115
Carnovale Carla.....	80	Crispo Alessandra.....	38
Carratù Brunella.....	84	Cristofalo Emilia.....	23; 39; 40; 41; 136; 137
Carrubba Cinzia Teresa.....	138	D'Apice Rossana.....	10; 141
Casizzi Francesco.....	27	Da Cas Roberto.....	57; 82; 86; 123; 142
Cassano Chiara.....	50; 51; 52; 107; 108; 109	Dachena Ornella.....	24; 112
Cassisa Giacomina Valentina.....	33; 35; 37; 89	D'Alessio Andrea.....	98; 138
Castagna Maria Grazia.....	89	Dalhoff Kim.....	140
Casucci Paola.....	82	Damiani Tiberio.....	42
Casula Manuela.....	27; 95; 126	D'Apice Rossana.....	11
Casuscilli Domenico.....	148	Davanzo Franca.....	91
Catapano Alberico.....	27; 95	Davoli Marina.....	13; 125
Cataudella Salvatore.....	16	De Bello Federica.....	3
Catellani Stefania.....	75	De Cesaris Francesco.....	65
Catocci Alessandra.....	33; 35	De Curtis Amalia.....	36
Cattel Francesco.....	113	De Fina Mariarosanna.....	43; 44; 45; 46
Cavalletti Sauro.....	75	De Francesco Adele Emanuela.....	43; 44; 45; 46; 148
Cavallo Lucia.....	28	De Franco Iannuzzi Antonio.....	59
Centola Rossella.....	29; 33; 35; 37	de Gaetano Giovanni.....	36
Cerletti Chiara.....	36	De Giorgi Marcello.....	82
Cerutti Eleonora.....	103	De Luca Aldo.....	29; 47
Cesqui Eleonora.....	29	De Luca Alessio.....	138
Chiara Francesca.....	91	De Luca Paolo.....	93
Chidichimo Luciana.....	76; 78	De Luna Isabel.....	42
Chillotti Caterina.....	92	De Maddi Gian Marco.....	48
Chinelli Rebecca.....	61; 62; 63	De Marco Giuseppe.....	40; 41
Ciacco Eugenio.....	133; 134	De Masi Antonella.....	61; 62; 63; 67
Ciardulli Andrea.....	125	De Ponzio Maurice Oriente.....	61; 62; 63; 67
Clemente Lucia.....	100; 117; 118	De Santis Salvatore.....	76; 78
Cocci Alfredo.....	80	Deambrosis Paola.....	49
Codeluppi Marco.....	75	Decannas Francesca.....	92
Colafelice Marco.....	152	Deidda Arianna.....	92
Colasuonno Francesco.....	3	del Giudice Serena.....	66
Conforti Anita.....	70	Della Rosa Cristina.....	135
Congi Francesco.....	15; 28; 31; 93	Della Sala Valentina.....	98
Consiglio Antonio.....	33	Di Benedetto Domenica.....	28
Contessa Maria Gioia.....	131	Di Castri Lucio.....	61; 62; 63; 67
Coria Francesco.....	36	Di Filippo Aurora.....	150
Corrao Giovanni.....	21	Di Giorgio Giovanna.....	100; 117; 118
Corti Nearco.....	101	Di Primo Maria.....	91
Corzani Alice.....	33; 35; 37; 89	Di Santi Francesca.....	29
Costa Luisa.....	61; 62	Di Sora Fiorella.....	47
Costantino Domenica.....	8; 9	Di Turi Roberta.....	16; 47
Costanzo Simona.....	36	Digiorgio Paola.....	79; 104
Cozzi Ilaria.....	13		

Donati Maria Benedetta	36	Galimberti Federica	27; 95; 126
Drago Filippo	64	Gallo Mariapina	131
Dugo Valentina	152	Gallucci Giovanna	33; 35
Eleftheriou Georgios	131	Garau Donatella	92
Esposito Barbara	10; 11; 141	Garreffa Maria Roberta	59
Esposito Bernardo	48	Gasco Annalisa	103
Esposito Stefania	43; 44; 45; 46; 148	Gatta Giulia	60
Falchi Valentina	50; 51; 52; 107; 108; 109	Gatti Francesca Chiara	61; 62; 63; 67
Falciglia Stefania	36	Genazzani Armando	150
Fanolla Antonio	20	Gennari Alessandra	146
Faraoni Lorella	131	Geppetti Pierangelo	65
Fares Lidia	74; 75	Ghelfi Maria Angela	121
Fazzina Giovanna	103	Giammarioli Stefania	84
Ferdinando Panzeri	15	Giampreti Andrea	131
Ferrajolo Carmen	123	Gini Rosa	65; 123
Ferrante Fulvio	113; 114; 115	Gionni Danilo	42
Ferrante Gianluigi	57	Giordano Fabio	82
Ferrari Cinzia	58	Giorgi Silvano	29
Ferrari Lorenzo	75	Giovannini Valtere	35; 37; 89
Ferrari Onorato	101	Giusto Maria Luigia	61; 62; 63; 67
Ferrari Sara	61; 62; 63; 67	Gozzo Lucia	64
Ferrera Giulia	119	Gradellini Federica	54; 55; 66; 74; 75
Ferretti Alessandra	54; 55	Gratteri Saverio	47
Ferretti Eleonora	75	Greci Marina	55
Fersini Giuseppina	128; 129; 130; 132	Greco Sonia	76; 78
Fioravanti Annalaura	42	Gregori Thérèse	61; 62
Fois Maria Paola	24; 112	Grosso Salvatore	89
Folcarelli Massimiliano	114; 115	Guadagnino Giuliana	76; 78
Fontanesi Mariacristina	101	Gualtieri Sonia	75
Fontiguerra Filomena	13	Guarino Mario	10; 141
Fontò Alessandra	55	Guarneri Francesco	60
Formoso Giulio	55	Guidotti Riccardo	42
Foroni Vittorio	55	Hasa Claudia	121
Fortinguerra Filomena	12	Hyeraci Giulia	65
Fortino Ida	15; 28; 31; 80	Iacoviello Licia	36
Francesconi Paolo	123	Iammarino Vittorio	4
Franchi Matteo	21	Ientile Anna Rita	69
Franchini David	82	Ientile Valentina	123
Franco Elisabetta	25; 152	Infante Giovanni	5
Frediani Bruno	37	Iori Elisa	66
Fulgenzio Chiara	57; 142	Ippoliti Ilaria	84; 86; 142
Funes Manuela	58	Izzi Benedetta	36
Gabrielli Laura	54; 55	Jornea Ana	80
Gaglioti Stefano	28; 93; 102	Kirchmayer Ursula	125
Galeassi Simona	88	Kragholm Kristian	139
		Labate Daniela	9

Lanzi Cecilia	91	Merlino Luca	80
Lapadula Silvia	61; 62; 63; 67	Miceli Carla	143
Laudisio Carolina	33; 37; 89	Miceli Sopo Gerardo	88; 113
Lavezzini Enrica	55	Michelozzi Paola	13
Leoni Olivia 15; 28; 31; 80; 93; 102; 135		Mikus Elisa	144
Liberatore Esther	133; 134	Milanesi Giovanni	91
Limodio Marta	115	Mingolla Grazia	79; 104
Lombardi Renato	68; 69; 110	Mmari Elice	70
Longo Laura	64	Monaco Giuseppe	31
Lora Riccardo	70	Monetti Valeria Marina	126
Losappio Ruggero	5	Monopoli Cristina	43; 44; 45; 46; 148
Luciani Stefania	119	Montanari Rita	101
Lupi Chiara	65	Montanaro Vito	3
Lupoli Ersilia	75	Monzillo Janette	29; 33; 35; 37; 89
Lusetti Vincenzo	55	Morciano Laura	25
Maggi Matteo	91	Moretti Ugo	70
Maggini Marina	123; 142	Morina Marco	91
Magnani Corrado	123	Morini Caterina	101
Magro Lara	70	Moser Verena	57
Majno Edoardo Michele	135	Mosini Giulia	31
Malinconico Giuseppina	17; 71; 72	Motola Domenico	18; 19
Mana Massimo	120; 147	Municchi Giovanna	89
Mandò Tacconi Francesco 50; 51; 52; 73; 107; 108; 109		Mureddu Valentina	92
Manzini Simona	74	Musetti Donatella... 50; 51; 52; 107; 108; 109	
Marangon Veronica	102	Mwamwitwa Mbwana Kissa	70
Marchesi Cristina	54; 55	Narducci Fabio	58
Marco Ruocco	149	Natalini Nicoletta	19
Marconi Bettina	75	Naturale Maria Diana	43; 44; 45; 46
Marconi Gianluca	75	Negri Attilio	91
Marengo Chiara	103	Negri Giulia	131
Margiotta Giovanna	17; 71; 72	Nibali Maria Grazia	75
Marroccella Annamaria	48	Nisic Andrea Angelo	28; 93; 102
Marzullo Paolo	105	Nurra Salvatore	24; 112
Mascolo Annamaria	139; 140	Olimpieri Pier Paolo	64
Massari Marco	57; 142	Olmastroni Elena	27; 95; 126
Mastroianni Antonio	76; 78	Oriolo Carmela	76; 78
Mauro Maria Vittoria	76	Orlando Valentina	126
Mazza Alessandra	79	Pagani Elisabetta	57
Mazzari Martina	61; 62; 63; 67	Pagani Silvia	97; 149
Mazzone Arianna	15; 80	Pagliari Claudia	139
Medda Emanuela	82	Pagnozzi Eugenia	16
Melani Carla	20	Palazzi Mario	75
Melfa Alessandra	61; 62; 63; 67	Palazzi Nadia	33; 37; 89
Menditto Enrica	27; 95; 126	Palladino Ludovica	98; 138
Menniti Ippolito Francesca	84; 86	Panarotto Arianna	100; 117; 118

Panciroli Annamaria.....	101	Ragni Pietro	54
Pani Marcello	98; 138	Ranucci Elena	119
Panzeri Ferdinando.....	93; 102	Ravetto Enri Lorenzo.....	111; 120; 147
Paoletti Davide.....	29	Renzetti Alessandro	121
Pardossi Stefania	103	Ricci Laura.....	114
Parola Beatrice Maria Adele	103	Ricciardulli Daniela	122
Parroni Lucia.....	138	Rinaldi Debora.....	74
Passacantilli Sara.....	47	Ritacca Rossana	76; 78
Pastore Maria Teresa	79; 104	Rizzi Francesca Vittoria.....	19
Pecere Alessandro	105; 145	Roberto Giuseppe	65; 123
Pellati Morena	54	Rodolfi Rossella.....	55
Pennese Elsa.....	119	Rogliano Roberta	132
Pennone Evelyn Janet	103	Romagnoli Federico.....	50; 51; 52; 107; 108; 109
Pettinicchio Valentina	152	Romoli Isabella	97; 149
Pezone Alba Maria Teresa	50; 51; 52; 107; 108; 109	Rosa Alessandro Cesare.....	125
Pezzuto Benedetta	79; 104	Rossati Antonella.....	58
Piccaluga Maria Felicia Cinzia	68; 69; 110	Rossetti Mariagrazia	29
Piccioni Tito.....	4	Rossi Francesco	139
Piciotti Giulia	42	Rossi Mariangela	142
Pierantozzi Andrea.....	150	Roussakova Marina.....	42
Pigato Massimiliano.....	60	Ruffolo Livia.....	23; 39; 40; 41; 136; 137
Pignata Irene	111; 120; 147	Ruggiero Simona	141
Pignataro Emma	49	Russo Antonio.....	10
Pignatti Fabio	54	Russo Veronica	27; 95; 126
Pilli Tania.....	89	Salerno Valentina.....	128; 129; 130; 132
Piro Brunella	23; 39; 136; 137	Salvi Emanuela	86
Pisi Filippo	75	Sangiovanni Anna.....	131
Pisterna Alessia	58; 146	Santelli Enrica.....	13
Pivano Sidro Laura	100; 117; 118	Santilli Michela.....	133; 134
Poddighe Cristina	24; 112	Santoleri Fiorenzo.....	119
Poggi Francesca Romana	12; 13	Santoro Salvatore	138
Polito Giacomo.....	113; 114; 115	Sarro Andrea	105; 145
Poluzzi Elisabetta.....	123	Sartori Alessia.....	61; 62; 63; 67
Ponzo Patrizia	152	Saullo Francesca	128; 129; 130; 132
Procacci Cataldo.....	19	Scaravaggi Giulia.....	91
Provenzano Romina	11	Scerbo Gaia	133; 134
Pucatti Michela	116	Schiatti Simone	80
Puccini Aurora	12	Schivalocchi Alessandro.....	135
Puteo Maria Alessandra	68; 69; 110	Sconza Ilaria	23; 39; 136; 137
Quaranta Maria Rita	91	Scotti Emilia	88
Rabbiosi Luca.....	100; 117; 118	Scroccaro Giovanna	49
Radice Sonia	80	Scura Renata	143
Radici Simonetta	61; 62; 63; 67	Seccaspina Chiara	61; 62; 63
Rafaniello Concetta.....	139	Secondino Loredana.....	138
		Semeraro Francesca	98; 138

Sessa Maurizio	139; 140	Toccaceli Virgilia	82
Settesoldi Daniela	150	Tomoiaga Adriana Monica	91
Sgarangella Angelica	79; 104	Tosi Gian Marco	35
Silano Marco	84	Tragni Elena.....	27; 95; 126
Sisto Maria Teresa.....	36	Travaglini Daniele	42
Soave Francesca Saveria	66	Traversa Giuseppe ..	57; 84; 86; 142; 145
Solfrini Valentina	12	Trifirò Gianluca	123; 150
Solinas Antonio	24; 112	Tripodi Loredana	8
Spada Giulia	97; 149	Trobiani Marco	42
Spadafora Francesco	143	Troiano Giovanna	49
Spatarella Micaela.....	10; 11; 38; 141	Trotta Francesco	12; 13; 150
Spila Alegiani Stefania.....	123; 142	Ucciero Andrealuna ...	58; 105; 145; 146
Spinoso Bruno.....	148	Urso Filippo	40; 41; 76; 78
Sportiello Liberata.....	139	Vaccari Cecilia.....	121
Stacchini Paolo.....	84	Vaccheri Alberto.....	18; 19
Stazi Maria Antonietta	82	Valsecchi Valter.....	93; 102
Stella Andrea Francesco.....	91	Valz Gris Chiara	147
Stella Paolo	3; 12	Vangeli Valeria	78
Stochino Maria Erminia	92	Venegoni Mauro	70; 149
Summaria Emanuela	143	Veraldi Marianna	148
Tafuri Giovanni.....	150	Vighi Giuditta Violetta	97; 149
Talamonti Rea Simona.....	42	Vighi Giuseppe Danilo	97; 149
Talente Carmela	10; 141	Villa Federico	150
Tarantino Antonia	29	Virno Roberta	128; 129; 130; 132
Tari Giuseppe Michele.....	139	Vitale Daniela Cristina.....	64
Tebano Maria Teresa.....	86	Vitale Pierpaolo	59
Tenti Elena	144	Zagarese Monica.....	143
Terlizzi Annamaria Pia	19	Zaratti Laura	25; 152
Testa Tullio Elia	60	Zibetti Angelica	105
Testa Vanessa.....	42	Zito Maria Cristina....	43; 44; 45; 46; 148
Thorsten Jensen Magnus	139	Zorzoli Ermanno	152

*Stampato da Tipografia De Vittoria S.r.l.
Via Alvari 36, 00155 Roma*

*Serie ISTISAN Congressi
ottobre-dicembre 2019 (n.4) 1° Suppl.*