

ISTISAN Congressi 02/C5
(ISSN 0393-5620)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XI Seminario nazionale

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

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 13 dicembre 2002

RIASSUNTI

A cura di
Paola Ruggeri, Bruno Caffari e Monica Bolli

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Roma
2002

Istituto Superiore di Sanità

XI Seminario nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 13 dicembre 2002. Riassunti.

A cura di Paola Ruggeri, Bruno Caffari e Monica Bolli

2002, ix, 47 p., ISTISAN Congressi 02/C5

Il Seminario di quest'anno continua nell'approfondimento dei temi trattati e discussi anche negli anni precedenti. La prima sessione è tutta incentrata sui sistemi di farmacovigilanza e sugli studi sulle reazioni avverse ai farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR), mettendo un'enfasi particolare sulle reti dedicate alle segnalazioni di ADR, sia quella nazionale attivata dal Ministero della Salute, sia quelle attivate da realtà locali. La seconda sessione è incentrata sulla valutazione dell'uso dei farmaci con studi *ad hoc*, mentre la terza si pone come obiettivo la discussione dei mutamenti derivanti dai recenti interventi regolatori sul farmaco.

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

Istituto Superiore di Sanità

XI National workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Rome, December 13, 2002.

Abstract book.

Edited by Paola Ruggeri, Bruno Caffari and Monica Bolli

2002, ix, 47 p., ISTISAN Congressi 02/C5 (in Italian)

The Workshop is focused on deepening its traditional issues of Adverse Drug Reactions (ADR) and safety in drug use in Italy. The first session is centred on pharmacovigilance systems and ADR studies with special reference to monitoring networks: the national network set up by the Ministry of Health and local ones. The second session is focused on studies evaluating specific drugs use and the third is aimed at discussing the changes following the recent laws on drugs.

Key words: Pharmacoepidemiology, Adverse drug reactions, Drug use

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

Il rapporto è disponibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

INDICE

Programma	vii
Note per la consultazione	ix
Analisi di prescrizione farmaceutica nella ASL di Viterbo: progetto sperimentale valutazione dati anno 2000 <i>Aquilani S., Conti M., Petti C., Vittori M.T., Paggi S., Grassi L., Marziantonio G., Mancusi L.</i>	1
Realizzazione di un sito web di farmacovigilanza nell'Azienda Careggi <i>Banchelli G., Cecchi E., Cini E., Ferlito C., Tendi E., Mugelli A.</i>	2
Assunzione di psicofarmaci e consulenza genetica teratologica presso il Consultorio Genetico di Trento: 11 anni di osservazione e follow-up <i>Belli S., Brugnara M., Fonzi E., Laner B., Rambaldi B.</i>	3
Organizzazione della farmacovigilanza in Liguria: l'esperienza dei medici della Società Italiana di Medicina Generale <i>Brasero P.C., Miolo N., Grossetti M., Martelli A.</i>	4
L'errore nella descrizione delle ADR è standard? <i>Caffari B., Mazzola M., Bianchi B.</i>	5
Medicinali generici: quali conseguenze sul mercato? <i>Carniel L., Carpeggiani A., Font M., Minesso E.</i>	6
Analisi delle prescrizioni di farmaci antiasmatici nell'AUSL Bologna Sud <i>Cavrini G., Castaldini I., Pandolfi P.</i>	7
Analisi <i>multilevel</i> delle prescrizioni di farmaci cardiovascolari dei medici di medicina generale dell'AUSL Bologna Sud <i>Cavrini G., Pandolfi P., Roli G.</i>	8
Nota CUF 51 sull'erogazione diretta. Opportunità di integrazione e formazione tra professioni sanitarie <i>Cesari R., Malvi C., Manzoli M.</i>	9

Trattamento delle infezioni con quinupristin/dalfopristin: l'esperienza di monitoraggio della farmacia dell'Azienda Ospedaliera Careggi <i>Cini E., Pelagotti F., Vaiani M., Tendi E.</i>	10
Progetto CRONOS. Analisi dei dati di sorveglianza del trattamento farmacologico con anticolinesterasici nel morbo di Alzheimer in due ASL calabresi <i>Costantino D., Piro B., Tripodi L., Biagiarelli V., Labate D.</i>	11
Gli oppiacei nella terapia del dolore: dall'analisi delle nuove opportunità offerte dalla legge alla valutazione della variazione d'uso nella ASL Napoli 1 <i>Creazzola S., Cipolletta M., De Marino C., Galdo M., Rossi E., De Rosa M., La Bella G.</i>	12
Adenoma ipofisario prolattino-secernente in corso di trattamento con risperidone <i>Damiani T.</i>	13
Progetto per la prevenzione di lesioni cardiologiche in corso di terapia con neurolettici <i>Damiani T.</i>	14
Reazioni avverse da farmaco: dalla formazione-informazione degli operatori sanitari all'educazione sanitaria della popolazione nell'ASL 4 di Torino <i>Enrico F., Juvenal E., Fiorio E., Ambrois P., Bagatella M., Bodda D., Ferraro L., Rizza V.</i>	15
Monitoraggio delle ADR nella coorte di pazienti affetti dal morbo di Alzheimer arruolati nel Policlinico di Bari: 20 mesi di Progetto CRONOS <i>Faggiano M.E., Dibartolomeo M.R., Lattarulo M.</i>	16
Sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali <i>Firenzuoli F., Menniti-Ippolito F., Forcella E., Gori L., Bianchi A., Mazzanti G., Raschetti R.</i>	17
Pharmasearch: una rete di farmacovigilanza italiana dei medici di medicina generale <i>Giustini S., Sessa A., Polimeni G., Fava G., Salvo F., Caputi A.P.</i>	18
Reazioni avverse nel trattamento sostitutivo della tossicodipendenza con buprenorfina <i>Gomma P.</i>	19

Un modello di controllo delle prescrizioni farmaceutiche sul territorio dell'ASL 3 di Fano <i>Grinta R.</i>	20
Iperensione arteriosa e <i>evidence based medicine</i>. Uso appropriato dei farmaci <i>Leone A., Di Bisceglie D., Caso C., Lenco A., Tongiani M.R.</i>	21
Monitoraggio dell'impiego di antibiotici e promozione del loro corretto uso presso l'Azienda Ospedaliera di Varese <i>Leoni O., Malesci A., Grossi P., Galli D., Banfi F.</i>	22
Monitoraggio sull'uso degli antiemetici nell'ospedale San Giacomo di Roma <i>Lombardo L., Montinaro P.</i>	23
Effetti indesiderati dell'amiodarone nei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica <i>Loru G., Gotta E.B., Piras L., Castellaccio M., Pintore G.</i>	24
Piani Terapeutici: un questionario ai medici di famiglia per l'organizzazione dell'erogazione diretta <i>Magnani M., Maltoni S., Malvi C., Cesari R.</i>	25
Forme farmaceutiche iniettabili. Alcune indicazioni per un corretto utilizzo terapeutico <i>Mainardi G.</i>	26
L'adesione dei pazienti oncologici alla terapia farmacologica <i>Malvi C., Degliesposti M., Tugnoli F.</i>	27
Tipologia dell'utenza in un Centro Salute Mentale <i>Mennella R., Pellegrino F., Malangone C., Del Buono G., Riva A., Forte M.</i>	28
Reazioni avverse neurologiche nei bambini <i>Menniti-Ippolito F., Traversa G., Da Cas R., Vetrano F., Saggiomo G., Sagliocca L., Mastroiacovo P., Pugliese A.L., Zorzi G., Da Dalt L., Bressan E., Mongillo B., Rossi R., Renna S., Barbino P.</i>	29
Controllo di qualità sui dati inseriti in un database interregionale di segnalazione spontanea <i>Moretti U., Meneghelli I., Camerlengo T., Lombardo M., Burzillieri L., Scotto S., Motola D., Resi D., Giacomazzi M., Velo G.P.</i>	30

Il gap tra le evidenze scientifiche e la pratica clinica nella terapia del cancro della mammella metastatico: i risultati di uno studio italiano di <i>drug utilization</i>	
<i>Patoia L., Ballatori E., Roila F., Palazzo S., Cinieri S., Veronesi A., Frassoldati A., Fosser V., Cetto G., Drug Utilization Review Team in Oncology (DURTO), Breast Cancer Project</i>	31
I trattamenti psicofarmacologici in un servizio di salute mentale	
<i>Pellegrino F., Mennella R., Malangone C., Del Buono G., Amato L., Cuomo L., Galani C., Giannullo S., Graziani A., Riva A., Troiano G., Vitale T., Forte M.....</i>	32
Reazioni avverse e consumi dei fluorochinoloni: risultati dell'analisi di tre anni di segnalazioni spontanee dalla banca dati interregionale Veneto – Provincia di Trento – Lombardia – Emilia Romagna	
<i>Piazzetta V., Leone R., Mozzo F., Pilaastro G., Venegoni M., Cocci A., Motola D., Montanaro N., Resi D., Conforti A.</i>	33
Un'analisi degli accessi al sito www.farmacovigilanza.org a tre anni dalla sua creazione	
<i>Polimeni G., Russo A., Cupani C., Fava G., Salvo F., Iacobelli M., Caputi A.P.....</i>	34
Le vaccinazioni raccomandate: un problema di farmacovigilanza e informazione	
<i>Pozzetto M., Polito M., Enrico F., Ferraro L., Marrazzo E., Garrone G., D'Ambrosio R., Meda M., Modolo G., Vespa G., Badano V.</i>	35
Progetto CRONOS: confronto dei dati relativi ai pazienti residenti in tre ASL del Lazio	
<i>Salotti R., Buggè A., Cerilli B., Checcoli A., Bindi L., Martini G., Veo L., Montecchiani C., Auciello P.....</i>	36
Monitoraggio dell'uso dei Cox-2 inibitori in medicina generale	
<i>Salotti R., Costantino D., Anecchino C., Romero M.</i>	37
Uso della “risorsa farmaco” da parte dei medici di medicina generale in rapporto alla valorizzazione dell'assorbimento di risorse relativamente a ricoveri, specialistica e prestazioni aggiuntive	
<i>Salvadori P.....</i>	38
Studio retrospettivo multicentrico sull'utilizzo dell'epoetina nelle ASL della Calabria	
<i>Scillia C., Maione M., Costantino D., Scalese M., Piro B., Ferrajolo R., Florio L., Lista M., Garaffo C., Talarico A., De Stefano G., Genovese M., Pane A., Capolupo C., Aloe J., Gatti G., La Padula A., Gresia A., Squillacioti A., Guido M., Meo A., Scalise G., Serrao G., Saccà M.....</i>	39

Consumo dei farmaci generici in Italia nel 1° semestre 2002 <i>Sorrentino C., Da Cas R., Menna A., Traversa G.</i>	40
Correlazione geografica tra uso di antibiotici e resistenza antibiotica in <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Spila Alegiani S., Boccia D., Moro M.L., Pantosti A., Traversa G.</i>	41
Epatotossicità da FANS: studio epidemiologico nella popolazione dell'Umbria <i>Traversa G., Bianchi C., Abraha I., Da Cas R., Venegoni M.</i>	42
Studio dei criteri decisionali della prescrizione farmacologica e la segnalazione in farmacovigilanza <i>Zotti A.M., Ragazzoni P., Chianale M.P., Bonomi L., Berutti U.</i>	43
Indice degli autori	45

PROGRAMMA

13 dicembre 2002

- 8.30 *Registrazione dei partecipanti*
- 9.30 *Saluto di benvenuto*
D. Greco
- 9.45 *Presentazione del Seminario*
M. Maggini
- 10.00 *Conflitti di interesse e prescrizione di farmaci*
M. Bobbio
- 10.30 Intervallo
-
- 11.00 **Prima sessione**
REAZIONI AVVERSE AI FARMACI
Coordinatore: A.P. Caputi
- 11.15 *La farmacovigilanza: confronti internazionali*
R. Raschetti
- 11.30 *La rete Pharmasearch*
S. Giustini
- 11.45 *Lesioni tendinee da fluorochinolonici*
M. Venegoni
- 12.00 *Controllo di qualità nelle segnalazioni spontanee*
U. Moretti
- 12.15 *Le reazioni avverse in fitoterapia*
F. Firenzuoli
- 12.30 *Modelli di analisi delle segnalazioni spontanee*
G. Scalia Tomba
- 12.45 *Discussione*
- 13.00 *Intervallo*

- 14.30 **Seconda sessione**
USO DEI FARMACI IN ITALIA
Coordinatore: A. Addis
- 14.45 *Variabilità delle prescrizioni dei farmaci cardiovascolari*
G. Cavrini
- 15.00 *Il farmacista facilitatore: risultati di uno studio controllato*
A.M. Marata
- 15.15 *Trattamento psico-farmacologico in un servizio di salute mentale*
F. Pellegrino
- 15.30 *Uso dei farmaci nella terapia del tumore della mammella: evidenza scientifica e pratica*
L. Patoia
- 15.45 *Intervallo*
- 16.00 **Terza sessione**
VALUTAZIONE DEGLI INTERVENTI SUL FARMACO
Coordinatore: F. Marabotto
- 16.15 *La prescrizione nel 2002 e previsioni per il 2003*
G. Traversa
- 16.30 *Il nuovo prontuario farmaceutico*
N. Martini
- 16.45 *Interventi regolatori nazionali e politiche sanitarie regionali*
F. Palumbo
- 17.00 *Prontuari e politiche dei prezzi*
E. Stefanelli
- 17.15 *Discussione generale*
- 18.00 *Chiusura lavori*

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti gli abstract dei lavori presentati per il XI Seminario nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”. Alcuni di questi abstract, che riguardano argomenti di particolare interesse, sono stati scelti per la presentazione orale.

Per comodità di consultazione gli abstract sono presentati secondo l’ordine alfabetico del primo autore. Alla fine del lavoro è comunque incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

ANALISI DI PRESCRIZIONE FARMACEUTICA NELLA ASL DI VITERBO: PROGETTO SPERIMENTALE VALUTAZIONE DATI ANNO 2000

Aquilani S. (a), Conti M. (b), Petti C. (b), Vittori M.T. (b), Paggi S. (b), Grassi L. (c),
Marziantonio G. (d), Mancusi L. (e)

(a) *Dipartimento di Prevenzione, Servizio Igiene Pubblica, ASL Viterbo*

(b) *Dipartimento Farmaceutico, Area Territoriale, ASL Viterbo*

(c) *Area Territoriale, ASL Viterbo*

(d) *SIO (Sistema Informativo Ospedaliero), ASL Viterbo*

(e) *Società Sta.Res (Statistical Research), Roma*

La ASL di Viterbo (popolazione totale: 283.350) è suddivisa in cinque distretti: Distretto 1 (54.052), Distretto 2 (41.354), Distretto 3 (85.140), Distretto 4 (52.083), Distretto 5 (50721). La valutazione e il confronto, in termini di spesa farmaceutica e prescrizioni *pro capite*, dei dati afferenti i singoli Distretti, hanno sempre evidenziato disparità e anomalie di difficile interpretazione. Avendo a disposizione tutti i dati di prescrizione, all'interno del Servizio Sanitario Nazionale dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri Libera Scelta (PLS), elaborati dalla Ditta CosiSan (che contabilizza le ricette per la Regione Lazio) e relativi all'anno 2000, si è proceduto alla pesatura della popolazione assistita, per singolo medico e per distretto, secondo i criteri e il sistema di pesi utilizzato dal Ministero della Salute, organizzato su sette fasce d'età (con ulteriore suddivisione per sesso, per la classe di età 15-44 anni). Tale operazione ha permesso di valutare adeguatamente comportamenti che sembravano anomali, in base alla analisi effettuata sulla popolazione grezza, quali gli eccessi nel Distretto 1, ove si è sempre riscontrata una spesa *pro capite* particolarmente elevata. Dopo la standardizzazione per età e sesso, la spesa *pro capite* nel predetto Distretto si è rivelata molto più contenuta, mentre, al contrario, nel Distretto 5 si è riscontrata una spesa lorda *pro capite* ben superiore alla media aziendale. Rispetto alla predetta media si sono evidenziati da parte degli MMG operanti nei 5 Distretti, comportamenti prescrittivi "virtuosi" nel range compreso nella fascia centrale, mentre sono presenti "anomalie" agli estremi, dove esistono picchi di spesa in difetto e in eccesso. Dette valutazioni sono state effettuate per le singole categorie ATC (Anatomical Therapeutic Classification) dei farmaci più prescritti e confrontate con la spesa lorda *pro capite* pesata del Lazio e con quella nazionale. I farmaci più prescritti sono risultati quelli del sistema renina-angiotensina (ATC C09), seguiti dagli antibatterici per uso sistemico (ATC J01) e dagli antiacidi (ATC A02). L'eccezione è rappresentata dal Distretto 5, dove i più prescritti sono risultati gli antibatterici e al terzo posto si trovano gli antiasmatici (ATC R03). Sono sicuramente necessari ulteriori approfondimenti per interpretare correttamente le differenze prescrittive riscontrate nell'analisi effettuata; si ritiene peraltro che i dati di prescrizione farmaceutica, oltre ad essere un fondamentale strumento di monitoraggio e controllo della spesa, possano essere utilizzati per l'individuazione di patologie particolarmente incidenti in una popolazione.

REALIZZAZIONE DI UN SITO WEB DI FARMACOVIGILANZA NELL'AZIENDA CAREGGI

Banchelli G. (a), Cecchi E. (a), Cini E. (b), Ferlito C. (a), Tendi E. (b), Mugelli A. (a)

(a) *Farmacia Ospedaliera Azienda Careggi, Firenze*

(b) *Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

Nell'ambito della farmacovigilanza, la segnalazione spontanea delle reazioni avverse (Adverse Drug Reactions, ADR) da farmaci costituisce uno dei sistemi più semplici per la valutazione e la prevenzione del rischio da farmaci, ma presenta l'inconveniente di una limitata partecipazione. L'Italia, nonostante l'obbligatorietà della segnalazione di ADR da parte dei medici (DL n. 443, 1987) e dei farmacisti (DL.vo n. 44, 1997) è ancora agli ultimi posti nella classifica delle segnalazioni in Europa, sia per quanto riguarda la quantità delle segnalazioni sia per quanto riguarda la qualità delle stesse.

Allo scopo di potenziare il Servizio di Farmacovigilanza dell'Azienda Careggi e di semplificare il compito della segnalazione, è stato messo a disposizione del personale medico di Careggi un sito web interamente dedicato alla Farmacovigilanza: <http://serverintranet/farmacovigilanza>.

I principali servizi messi a disposizione dell'utente sono:

- la scheda elettronica di segnalazione, che riproduce fedelmente il modello cartaceo A bis approvato dal Ministero della Salute;
- Micromedex, un software di informazione per professionisti operanti nel settore dell'assistenza sanitaria e dell'industria;
- un servizio di informazione-educazione sui farmaci e su argomenti pertinenti alla farmacovigilanza.

Lo scopo del nostro progetto è di riuscire ad aumentare il numero delle segnalazioni di ADR da parte dei medici dell'Azienda, attraverso un continuo aggiornamento sui più recenti problemi di farmacovigilanza e una più stretta collaborazione tra i clinici e il Servizio di farmacovigilanza.

Dal 29 maggio 2002, quando il sito è divenuto operativo, al 30 luglio 2002 il Servizio di farmacovigilanza dell'Azienda Careggi ha raccolto 12 ADR, la maggior parte provenienti dal reparto di tossicologia. Confrontando lo stesso periodo nel 2001 (5 ADR) il numero delle segnalazioni è incrementato del 140%.

Noi pensiamo che, in questo momento di promettente sviluppo informatico nell'ambito sanitario, il sito possa essere un valido strumento che aiuti e stimoli il medico ad assolvere al compito della segnalazione e ad acquisire quelle conoscenze che servono per ottimizzare le prescrizioni.

ASSUNZIONE DI PSICOFARMACI E CONSULENZA GENETICA TERATOLOGICA PRESSO IL CONSULTORIO GENETICO DI TRENTO: 11 ANNI DI OSSERVAZIONE E FOLLOW-UP

Belli S. (a), Brugnara M. (a), Fonzi E. (b), Laner B. (b), Rambaldi B. (b)
(a) *Consultorio Genetico, O. S. Chiara, Trento*
(b) *Servizio Farmacovigilanza, O. S. Chiara, Trento*

Dal 1991 al 2001 al Consultorio Genetico di Trento sono state effettuate 1242 consulenze genetiche per esposizione materna/paterna a potenziali teratogeni, in 180 casi si trattava di assunzione cronica o sporadica di psicofarmaci. Le specialità farmaceutiche sono state suddivise seconda la classificazione ATC (Anatomical Therapeutical Classification): antidepressivi, ansiolitici, ipnotici e sedativi; psicolettici, antiepilettici e altro. Sono stati considerati anche 9 casi di abuso di sostanze stupefacenti. Nel 67% dei casi la paziente assumeva due o più farmaci. Delle 180 donne che si sono rivolte al consultorio, 146 (81%) erano già in gravidanza. I motivi dell'assunzione sono così suddivisi: sindrome ansiosa (n. 53), epilessia (n. 53), depressione (n. 30), sindrome ansioso/depressiva (n. 12), insonnia (n. 6), cefalea/emicrania (n. 7). Il 19% delle donne si è presentato di propria iniziativa.

A tutte le donne che assumevano farmaci segnalati in letteratura come potenzialmente nocivi per il prodotto del concepimento, o che assumevano due o più molecole, è stato consigliato un monitoraggio della gravidanza con ecografie di II livello. Il follow-up delle gravidanze in corso al momento della richiesta di consulenza è stato completato fino al dicembre 2000. Nel 6% dei casi la donna ha scelto di interrompere la gravidanza, la percentuale di aborti spontanei è stata dell'11%, quella dei nati pretermine del 2%, nel 78% dei casi è nato un bambino sano. Cinque bambini (4%) presentavano una anomalia congenita: 1 cardiopatia letale, 1 cataratta congenita bilaterale, 1 cisti bilaterale dei plessi corioidei, 1 lussazione congenita dell'anca, 1 neonato era dismorfico.

In conclusione:

- Le consulenze teratologiche per assunzione di psicofarmaci sono percentualmente aumentate nell'arco di questi 11 anni, tale dato può riflettere l'incremento del loro consumo nella popolazione generale o essere lo specchio della crescente necessità di informazione tra le coppie che affrontano una gravidanza.
- Molto elevata è la percentuale di donne che assume due o più molecole, anche durante una gravidanza.

La percentuale di neonati con anomalia congenita nella nostra casistica, non si discosta da quella della popolazione generale, in maniera significativa (4% vs 3%).

ORGANIZZAZIONE DELLA FARMACOVIGILANZA IN LIGURIA: L'ESPERIENZA DEI MEDICI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Brasceso P.C. (a), Miolo N. (b), Grossetti M. (b), Martelli A. (c)

(a) *Presidente Società Italiana di Medicina Generale, Genova*

(b) *Servizio di Farmacovigilanza, AUSL 3 Genovese*

(c) *Dipartimento Medicina Interna, Sezione di Farmacologia, Università di Genova*

Alla fine del 2001 è stato attivato il progetto SIMGXFV-Pharmasearch, nato dalla collaborazione della Società Italiana di Farmacologia e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), con l'obiettivo di sensibilizzare i Medici di Medicina Generale (MMG) al problema della patologia iatrogena, stimolandoli alla segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR); ciò dovrebbe consentire di creare con il tempo una rete di segnalatori coordinata dal Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Messina. Questa breve comunicazione vuole riferire l'organizzazione della rete di segnalatori in Liguria che presenta alcune peculiarità rispetto alle altre regioni, e i risultati sino ad ora ottenuti.

Il progetto SIMGXFV prevede che il centro di Messina, oltre a ricevere e catalogare le segnalazioni che riceve, risponda al segnalatore offrendo dettagli circa eventuali segnalazioni analoghe, commenti su possibili interazioni con farmaci assunti contemporaneamente o con cibi, aiuto nella compilazione delle schede e insomma tutto ciò che può chiarire al medico l'importanza e l'interesse della segnalazione. I segnalatori liguri, e genovesi in particolare, nell'ambito del progetto hanno potuto avere sia il completo e valido supporto del Servizio di farmacovigilanza della AUSL 3 Genovese che quello del farmacologo universitario. Questo ha consentito di avere una serie di riunioni locali che hanno aumentato il numero di medici partecipanti alla rete e risposte più rapide e immediate. Così la prima valutazione dell'attività della rete SIMGXFV-Pharmasearch a quattro mesi dall'inizio dell'attività ha permesso alla Liguria, ben più piccola come territorio e come numero di medici rispetto ad altre regioni, di classificarsi al secondo posto nell'elenco delle regioni che hanno inviato un maggior numero di segnalazioni al centro coordinatore di Messina e l'attività di segnalazione si è incrementata nel periodo successivo. Nei primi 6 mesi le segnalazioni sono state in totale 31 con un numero di 8 segnalatori abituali e un numero di medici sensibilizzati più che doppio. Ad alcune delle riunioni tenute presso la AUSL o la sede SIMG di Genova hanno partecipato MMG di altre città liguri e ciò fa sperare in un rapido allargamento della rete di segnalatori liguri. A questo scopo, la SIMG Ligure ha programmato un corso per 40 MMG per dicembre 2002.

L'ERRORE NELLA DESCRIZIONE DELLE ADR È STANDARD?

Caffari B., Mazzola M., Bianchi B.

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dato che la rilevanza di un farmaco consiste nel rapporto rischio/beneficio, una delle componenti fondamentali negli studi di efficacia è la rilevazione degli eventuali eventi avversi provocati dall'assunzione del farmaco in studio.

La raccolta dei dati relativi agli studi di efficacia è un'operazione complessa, composta di numerosi passi successivi. Tutto questo rende complessa e particolarmente delicata l'operazione di analisi delle Adverse Drug Reactions (ADR).

Il presente lavoro, basandosi su uno studio in corso, si è posto come obiettivo l'individuazione dell'errore nelle diverse fasi della gestione dello studio.

La prima attività che può generare errori è quella della distribuzione delle schede di rilevazione dei dati al personale medico. Questa attività solitamente non è accompagnata da sufficienti spiegazioni a chi dovrà poi compilare tali schede. Il primo tipo di errore è quindi quello della compilazione illogica (rientrano in questa categoria, quantificabile nel 2,8% del totale, le risposte "no" oppure "come visita precedente" alla sezione Eventi Avversi).

Il secondo errore che si colloca in questa fase è quello della scrittura, abbiamo così reazioni descritte con grafia assolutamente inintelligibile (abbiamo rilevato un 4,6% di schede potenzialmente soggette a questo errore, normalmente risolte con il supporto di colleghi medici), abbreviazioni dal significato ovvio per il medico che scrive ma che rappresentano piccoli misteri profani per chi registra su supporto magnetico la scheda. L'approccio ottimistico si aspetta una serie di informazioni missing, quello pessimistico delle informazioni plausibili ma sbagliate.

A questo punto, con le schede compilate a penna, si passa alla successiva fonte di errore: la digitazione. Gli errori dovuti alla fase di digitazione sono riconducibili a: mancata comprensione del dato scritto sulla scheda; errore di digitazione vero e proprio; tasti spinti accidentalmente; ordine sbagliato delle lettere corrette (es. AENMIA anziché ANEMIA).

Dall'analisi delle quasi 12.000 descrizioni di eventi avversi riportati sulle schede di follow-up dello studio sono emerse significative percentuali di errori riconducibili a ciascuno dei tipi descritti; per gli errori dell'ultimo tipo è stato realizzato uno specifico software di analisi linguistica che per ogni termine non riconducibile automaticamente a quelli presenti nello schema di classificazione WHO-ART (World Health Organization-Adverse Reaction Terminology) effettua una serie di simulazioni di correzione delle parole basata sulla frequenza statistica dell'errore di digitazione e sulla sostituzione delle lettere diverse dal termine più simile presente nello schema di classificazione con quelle più vicine nel layout della tastiera.

La quantità di reazioni avverse codificate automaticamente si colloca al di sopra del 90% del totale delle segnalazioni.

Possiamo concludere che l'errore è una costante con la quale bisogna fare i conti per evitare la perdita di informazioni potenzialmente importanti.

MEDICINALI GENERICI: QUALI CONSEGUENZE SUL MERCATO?

Carniel L. (a), Carpeggiani A. (b), Font M. (a), Minesso E. (a)

(a) *Dialogo sui Farmaci, Servizio Farmaceutico Territoriale, ULSS 20, Verona*

(b) *Farmacie Comunali di Verona*

Introduzione. Dal 1° settembre 2001 è stato introdotto il Prezzo di Riferimento (PR) per tutti i medicinali, dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), contenenti un principio attivo non più coperto da brevetto e per i quali sia registrato il generico corrispondente; successivamente è stata contemplata la possibilità per il farmacista di sostituire la specialità con il generico o con la specialità più conveniente. Il prezzo di riferimento è stato inizialmente calcolato come media ponderata e da dicembre è diventato pari al prezzo del generico meno costoso disponibile.

Obiettivi. Verificare le conseguenze dell'introduzione dei PR sul mercato farmaceutico, valutando tra marzo 2001 e febbraio 2002:

- l'inserimento nel mercato di nuovi generici;
- l'andamento dei prezzi (variazione del costo medio di ogni confezione di riferimento);
- la variazione mensile della quota percentuale di generici venduti, con l'analisi dell'andamento globale e di alcuni casi particolari.

Metodi. Le confezioni di medicinali considerate sono quelle comprese nell'elenco dei PR aggiornato a marzo 2002 e commercializzate a livello territoriale. Sono stati utilizzati i dati di vendita nazionali IMS (Istituto di Misurazione Statistica).

Risultati. Sono state introdotte 75 nuove confezioni di medicinali generici, l'88% delle quali nel semestre settembre 2001-febbraio 2002. Queste nuove confezioni corrispondono a 30 principi attivi, di cui 11 commercializzati per la prima volta come generici.

L'introduzione dei PR ha comportato una diminuzione del prezzo nel 46% delle confezioni coinvolte; di esse un 3% ha presentato una riduzione maggiore del 50%. Il costo medio è rimasto stabile nel 13% dei casi. La mancata riduzione del prezzo medio è anche collegata alla mancanza di disponibilità del generico corrispondente o alla non inclusione nell'elenco dei PR delle specialità leader.

Nel primo semestre, la quota percentuale di generici venduti sul totale dei farmaci inseriti nell'elenco ha presentato un lieve aumento (dal 3,8% di marzo 2001 al 6,0% di agosto), mentre è raddoppiata a settembre (13,2%). Nei mesi successivi l'andamento è stato variabile, raggiungendo a febbraio 2002 il 12,7%. I pezzi di generici venduti sono triplicati: a marzo 2001 530.840, a febbraio 2002 1.561.361.

Conclusioni. L'introduzione dei PR ha indotto un aumento nella disponibilità e nella vendita dei generici, determinando una diminuzione del costo medio di molti farmaci e favorendo una continua evoluzione del mercato.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI ANTIASMATICI NELL'AUSL BOLOGNA SUD

Cavrini G. (a), Castaldini I. (b), Pandolfi P. (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Bologna*

(b) *Osservatorio Epidemiologico, Azienda USL Bologna Sud*

Gli archivi dei consumi farmaceutici presenti nelle Aziende USL rappresentano strumenti importanti per avere informazioni sull'esposizione della popolazione ai prodotti medicinali dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Purtroppo tali archivi non forniscono informazioni sulle patologie che hanno determinato la scelta terapeutica. Tuttavia, per alcune classi terapeutiche, essi possono essere fonte importante non solo di analisi dei consumi ma anche di informazioni utili sia per valutare i comportamenti prescrittivi dei medici sia per stimare la prevalenza della patologia oggetto di studio. I farmaci utilizzati per la terapia contro l'asma sembrano presentare queste caratteristiche.

Il presente lavoro si propone di analizzare l'uso dei farmaci antiasmatici nel territorio dell'Azienda USL Bologna Sud, partendo dall'archivio delle prescrizioni farmaceutiche.

Gli obiettivi perseguiti sono i seguenti:

- descrizione del consumo di farmaci antiasmatici negli anni 1999-2000;
- stima della prevalenza della patologia asmatica nell'Azienda attraverso la valutazione della prevalenza d'uso di questi farmaci negli assistiti;
- verifica delle modalità prescrittive degli MMG e dell'adesione alle linee guida internazionali riconosciute dalla comunità scientifica;
- identificazione di diverse tipologie comportamentali di medico prescrittore di antiasmatici, utilizzando un software di classificazione bayesiana (il programma AutoClass), messo a disposizione dalla NASA(National Aero Spatial Agency).

Le differenze registrate nelle varie classi d'età hanno indirizzato verso la selezione di un sottoinsieme della coorte, i 20-44enni, in cui la prevalenza è risultata più omogenea. Le modalità di trattamento emerse sono in sostanziale disaccordo con le raccomandazioni internazionali, in particolare, per il trattamento dell'attacco acuto e per la gestione dell'asma severo. Dall'indagine emerge, inoltre, che la prevalenza stimata di soggetti con patologia asmatica è del 5,7%.

Interessante, infine, è la classificazione ottenuta con il programma AutoClass per ciò che concerne le diverse tipologie prescrittive degli MMG: risultano in totale 7 diverse classi ben distinte che individuano aggregati di medici con simili comportamenti prescrittivi.

L'auspicio è che interventi attivi per perfezionare le linee guida e monitorare la scelta dei regimi terapeutici possano migliorare la situazione aziendale che, indubbiamente, vede una forte disomogeneità dei comportamenti prescrittivi.

ANALISI MULTILEVEL DELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI CARDIOVASCOLARI DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE DELL'AUSL BOLOGNA SUD

Cavrini G. (a), Pandolfi P. (b), Roli G. (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Bologna*

(b) *Osservatorio Epidemiologico, Azienda USL Bologna Sud*

Il presente lavoro ha due obiettivi: fornire un'analisi descrittiva dei farmaci cardiovascolari (rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale e definiti al I livello ATC, Anatomical Therapeutical Classification) prescritti dai Medici di Medicina Generale (MMG), e indagare sulla variabilità prescrittiva degli MMG, utilizzando un modello *multilevel* che tenga conto della struttura gerarchica dei dati. A tale proposito si sono considerate le oltre 400.000 prescrizioni di cardiovascolari effettuate dai 188 MMG dell'Azienda USL Bologna Sud nell'anno 2000.

Partendo da un'analisi esplorativa delle prescrizioni e delle dosi standard (Defined Daily Dose, DDD), si sono considerate tutte le possibili relazioni sia con le variabili relative all'assistito che ha subito la prescrizione (età e sesso) sia con quelle relative al farmaco prescritto (specialità medicinale, codice ATC, forma farmaceutica, spesa lorda per prescrizione, ecc.).

Le categorie più prescritte (in DDD) sono state le sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (C09), i calcioantagonisti (C08) e i farmaci per terapia cardiaca (C01). La maggiore variabilità prescrittiva è emersa per gli antipertensivi, le sostanze ipolipemizzanti e i diuretici.

Questa ricerca rappresenta un primo approccio all'utilizzo dei modelli *multilevel* in ambito farmacoepidemiologico. Tali modelli implicano, innanzitutto, la definizione della struttura gerarchica dei dati: gli assistiti (primo livello) annidati rispetto al proprio medico di medicina generale (secondo livello). Tra le variabili incluse nel modello, le più importanti sono state le DDD (variabile dipendente), l'età, il sesso e l'uso o meno di altri farmaci da parte dell'assistito, le caratteristiche anagrafiche del medico, la percentuale delle prescrizioni di ogni singola categoria in esame sul totale dei farmaci cardiovascolari prescritti da ogni medico.

La maggior parte della variabilità si concentra al primo livello (gli assistiti): le variabili "numero di prescrizioni per ogni assistito" e "uso o meno di altri tipi di farmaci da parte dell'assistito" presentano i valori (positivi) più alti dei coefficienti di regressione.

Le variabili associate ai medici sono spesso poco significative. La specializzazione in cardiologia influisce positivamente sulle dosi delle sostanze ipolipemizzanti mentre il modello relativo alle sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina è l'unico ad evidenziare relazioni con le variabili età e sesso dell'assistito.

NOTA CUF 51 SULL'EROGAZIONE DIRETTA. OPPORTUNITÀ DI INTEGRAZIONE E FORMAZIONE TRA PROFESSIONI SANITARIE

Cesari R., Malvi C., Manzoli M.

Dipartimento Cure Primarie - Servizio Farmaceutico, Azienda USL Città di Bologna

Introduzione. Con la legge 405/2001 l'Azienda USL Città di Bologna ha deciso di erogare i farmaci della Nota CUF 51 (Commissione Unica del Farmaco) tramite somministrazione iniettiva presso nove poliambulatori del territorio.

Obiettivo. L'Azienda USL Città di Bologna ha scelto questa modalità per aumentare sia qualità dei servizi alla cittadinanza sia la copertura dei Piani Terapeutici (PT) rispetto alle prescrizioni farmaceutiche. L'interazione fra Medici di Organizzazione (MdO), medici abilitati al rilascio dei PT, Medici di Famiglia (MF), farmacisti dipendenti e infermieri professionisti (IP) ha l'obiettivo di far dialogare professioni diverse per definire percorsi appropriati. È obiettivo di budget per il 2002 la copertura di almeno il 50% degli assistiti.

Metodi. Per definire i rapporti col cittadino, la documentazione richiesta, i tempi di approvvigionamento dei farmaci, l'organizzazione dell'archivio sono stati fatti due incontri organizzativi: il primo fra MdO e farmacisti, il secondo coinvolgendo anche gli IP. Sono stati individuati tre responsabili interni: un IP, un MdO e un farmacista. Sono stati informati gli MF. Dopo il primo mese di somministrazione è stato fatto un incontro fra capo sala, MdO, e farmacisti. Ogni mese i farmacisti controllano l'erogazione, gli MdO avviano i pazienti non in regola con la documentazione ad un percorso facilitato per acquisirla. In tre mesi, questa modalità è stata presentata e ricordata agli MF in due incontri di aggiornamento e tre lettere. Ogni mese viene informata l'alta Direzione dello stato di avanzamento. I farmacisti hanno organizzato un corso di formazione di 10 ore sottoposto al sistema ECM (Educazione Continua in Medicina) per gli IP.

Conclusioni. Dopo tre mesi di attività il numero di pazienti reclutati rappresenta il 60% del totale, la copertura dei PT è passata dal 40% al 85%. Il 44,5% dei MF ha inviato pazienti. È in progetto una scheda di rilevazione del gradimento dell'utenza. Il corso per 25 infermieri, tenuto a novembre 2002, è inserito nel catalogo aziendale della formazione per gli anni venturi, il punteggio ECM stimato è di 7 crediti.

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI CON QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN: L'ESPERIENZA DI MONITORAGGIO DELLA FARMACIA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA CAREGGI

Cini E., Pelagotti F., Vaiani M., Tendi E.
Servizio Farmaceutico, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

Introduzione. I pazienti immunocompromessi presentano gravi infezioni dovute a batteri multiresistenti gram-positivi. L'associazione quinupristin/dalfopristin è indicata nelle infezioni da germi vancomicina-resistenti, il cui impiego dovrebbe essere limitato a causa della sua potenziale tossicità, del suo costo elevato e del possibile sviluppo di resistenze. Il farmaco viene infuso in catetere venoso centrale alla dose di 7,5 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore. Il Ministero della Salute ha registrato tale farmaco ma esige la compilazione di un modulo specifico da parte del medico che attesta la presenza di un'infezione da germi Gram-positivi multiresistenti per rilevare l'eventuale incidenza di reazioni avverse.

Obiettivi. Abbiamo osservato un piccolo numero di pazienti che sono stati trattati con quinupristin/dalfopristin per determinare l'efficacia antibatterica e la sicurezza.

Metodi. Per tutti i pazienti trattati nel periodo compreso tra ottobre 2001 e giugno 2002 sono state raccolte le relative schede di farmacovigilanza ministeriale. Nel caso di incompleta compilazione del modulo il farmacista ha recuperato i dati mancanti dalla consultazione delle cartelle cliniche.

Risultati. Nel periodo di osservazione (ottobre 2001-giugno 2002) sono stati trattati con quinopristin/dalfopristin 16 pazienti (50% maschi) che sono risultati resistenti o refrattari alla terapia convenzionale basata su vancomicina o teicoplanina. I patogeni implicati nelle infezioni sono stati i seguenti: *Staphylococcus aureus* (n. 8), *Staphylococcus epidermidis* (n. 4), *Enterococcus faecium* (n. 3), *Streptococcus faecalis* (n. 1). Il farmaco è stato usato in politerapia alla dose media di 7,4 mg/kg di peso corporeo 3 volte al giorno; la durata media del trattamento è risultata pari a 14,1 giorni. In 9 pazienti (56,3%) il farmaco ha eradicato l'infezione; in 7 pazienti (43,7%) si è verificato un fallimento clinico. 6 pazienti (37%) sono deceduti.

Conclusioni. La ricerca ha dimostrato che l'associazione quinupristin/dalfopristin è attivo contro patogeni gram-positivi vancomicina-resistenti, nel trattamento di pazienti critici con nessuna alternativa terapeutica. Nessuna reazione avversa è stata rilevata e il profilo del farmaco è risultato buono.

PROGETTO CRONOS. ANALISI DEI DATI DI SORVEGLIANZA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CON ANTICOLINESTERASICI NEL MORBO DI ALZHEIMER IN DUE ASL CALABRESI

Costantino D. (a), Piro B. (b), Tripodi L. (c), Biagiarelli V. (d), Labate D. (c)
(a) *Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, ASL 11, Reggio Calabria*
(b) *Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, ASL 4, Cosenza*
(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Messina*
(d) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Catanzaro*

Introduzione. Tracciare, partendo dalle schede di monitoraggio pervenute agli Uffici Aziendali di Farmacovigilanza (UAF) delle ASL di Cosenza e Reggio Calabria, la prevalenza e le caratteristiche dei pazienti affetti da morbo di Alzheimer arruolati nel Progetto CRONOS, il profilo di tollerabilità dei farmaci inclusi nel protocollo, l'adesione al protocollo delle Unità Valutative Alzheimer (UVA).

Metodi. Le schede del Progetto CRONOS, compilate dalle UVA e pervenute agli UAF delle due ASL (circa il 28% della popolazione calabrese) nel periodo ottobre 2001- giugno 2002, sono state inserite in un data base costruito utilizzando il software Excel per Windows. La loro elaborazione ha permesso di rilevare età, sesso, patologie concomitanti, modifiche nel trattamento farmacologico, ecc.

Risultati. Nel periodo considerato sono pervenute 1.193 schede (495 arruolamento, 698 follow-up). I pazienti arruolati sono per il 65,9% donne; il 35,8% ha età compresa tra 75 e 80 anni. La molecola maggiormente prescritta risulta donepezil (61%), seguita da rivastigmina (38,4%) e galantamina (5,6%), commercializzata nell'agosto 2001. Il 36,8% dei pazienti assumeva già farmaci anticolinesterasici.

Il 74,7% dei pazienti presenta all'arruolamento un punteggio di MMSE (Mini Mental Status Examination) corretto tra 14 e 26, come previsto dal protocollo. Il 29,7% dei pazienti è anche iperteso, il 10,9% è diabetico, il 4,8% ha disturbi del Sistema Nervoso Centrale (SNC), il restante 18,2% presenta altre patologie. Sono in elaborazione i dati del follow-up. Sono stati riportati 21 eventi avversi (10 gastrointestinali, 8 SNC, 2 cardiovascolari, 1 non specificato). Sono usciti dallo studio 26 pazienti (7 eventi avversi, 12 mancata risposta terapeutica, 7 interruzione volontaria).

Conclusioni. L'analisi dei dati preliminari suggerisce che i pazienti con malattia di Alzheimer sfuggono in parte all'esame delle UVA; all'arruolamento di pazienti con MMSE corretto al di fuori dei valori previsti indica una non completa aderenza dei medici al protocollo; inoltre, non è rispettata la normativa sulla segnalazione di reazioni avverse: solo 4 delle 21 reazioni avverse riportate risultano segnalate con scheda ministeriale.

GLI OPIACEI NELLA TERAPIA DEL DOLORE: DALL'ANALISI DELLE NUOVE OPPORTUNITÀ OFFERTE DALLA LEGGE ALLA VALUTAZIONE DELLA VARIAZIONE D'USO NELLA ASL NAPOLI 1

Creazzola S. (a), Cipolletta M. (a), De Marino C. (a), Galdo M. (a), Rossi E. (b),
De Rosa M. (b), La Bella G. (a)

(a) Area Farmaceutica, Unità Centrale ASL Napoli 1, Napoli

(b) Cineca Consorzio Interuniversitario, Casalecchio del Reno (BO)

Introduzione. La Legge 8 febbraio 2001 n.12 ha modificato sostanzialmente la normativa per l'utilizzo dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore introducendo degli elementi correttivi al DPR 309/1990 e al DL 539/1992. Questa legge disegna una nicchia di prescrizione agevolata per 10 farmaci che sono identificati e ritenuti indispensabili per il trattamento del dolore (elencati nell'Allegato III bis).

Metodi. Analisi dei consumi dei 4 farmaci per i quali esistono specialità medicinali o generici in commercio (morfina, fentanil, buprenorfina e metadone) dei 10 elencati nell'Allegato III bis, attraverso il database delle prescrizioni territoriali della ASL nel II semestre 2000, quindi precedentemente all'entrata in vigore della legge, e nel II semestre 2001. Per la valutazione del trend di prescrizione sono stati utilizzati i principali indicatori: n. pezzi e spesa, n. ricette, n. trattati, n. medio pezzi/trattato, n. medio ricette/trattato, n. trattati/1000 assistibili. Si è proceduto inoltre alla caratterizzazione dei trattati per sesso ed età.

Risultati. Il confronto del II semestre 2001 vs II semestre 2000 ha evidenziato:

- n. trattati: 969 (0,95%) vs 620 (0,61%) (% variazione: 56%);
- n. confezioni prescritte: 4603 vs 2228 (% variazione: 107%); n. medio pezzi/1000 assistibili 4,5 vs 2,2;
- spesa: 137.675,99 euro vs 27.190,71 euro (% variazione: 406%).

Per entrambi i periodi considerati i farmaci analizzati sono stati prescritti maggiormente nelle fasce d'età 45-64 e 65-79 anni; in particolare nella fascia d'età 45-64 anni nel II semestre 2001 i pezzi/trattato sono stati 8,61 vs 5,12 del II semestre 2000 e le ricette/trattato 5 vs 3,7 rispettivamente. Il Fentanil è stato il principio attivo per il quale la prescrizione è risultata particolarmente aumentata: 2.735 pezzi (59,4%) nel II semestre 2001 vs 331 pezzi (14,8%) nel II semestre 2000.

Conclusioni. Nella ASL Napoli 1, l'analisi dei consumi relativi ai 4 farmaci analizzati evidenzia il recepimento della normativa da parte degli operatori sanitari; ma occorre comunque valutare l'eventualità di attivare iniziative di informazione sanitaria dirette alle figure professionali coinvolte per incentivare il più completo utilizzo delle opportunità offerte dalla legge.

ADENOMA IPOFISARIO PROLATTINO-SECERNENTE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON RISPERIDONE

Damiani T.

Dipartimento Salute Mentale, ASL 13, Ascoli Piceno

I neurolettici, di comune uso nelle patologie psichiatriche maggiori, possono provocare l'incremento della secrezione di prolattina con una serie di effetti collaterali (amenorrea, secrezione dal seno, gonfiore mammario, ecc.) che a volte determinano la necessità di una modifica della terapia, al fine di limitare il rischio di interruzione della stessa da parte dei pazienti, fenomeno di per sé non raro né privo di conseguenze psicopatologiche importanti. Si descrive il caso di una paziente seguita da questo Dipartimento dal 1991 per psicosi affettiva e portatrice di un adenoma ipofisario prolattino secernente documentato radiologicamente, in terapia con carbolitio (900 mg/die) attualmente associata a risperidone 4 mg/die e parlodel 2 compresse/die.

Storia clinica. Nel 1991 avviene il primo rilievo di patologia psichiatrica. Nel 1992 la paziente accusa amenorrea in corso di terapia con clotiapina. Nel 1993 il livello della prolattina sierica è 2219. Nel 1998 viene introdotto l'aloiperidolo. Nel giugno 1998 il livello della prolattina sierica è 4590. Si verificano due ricoveri in SPDC (Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura) e si conferma la terapia con aloiperidolo. Nel luglio 1998 il livello della prolattina sierica è 2804. La risonanza magnetica non mostra modifiche della formazione micronodulare ipofisaria. Nel 1999 l'aloiperidolo viene sostituito con risperidone. Nel gennaio 1999 il livello della prolattina sierica è 3000. Ad aprile 1999 si introduce in terapia il parlodel 2 compresse/die. Nel luglio 1999 il livello della prolattina sierica è 4030. La risonanza magnetica ipofisaria non mostra modifiche della formazione micronodulare rispetto alla precedente. Ad ottobre 1999 il livello della prolattina sierica è 4397. Nel maggio 2000 il livello della prolattina sierica è 4404. A luglio 2000 il livello della prolattina sierica è 4001. A novembre 2000 il livello della prolattina sierica è 3500. A marzo 2001 il livello della prolattina sierica è 3180.

Dal 1998 alla data odierna non si registrano ricoveri per patologia psichiatrica, l'adesione all'intervento terapeutico è discreta tanto da permettere alla paziente di affrontare una mastectomia e il successivo trattamento oncologico senza acuzie psichiatriche.

Conclusioni. Nel caso descritto, la terapia con risperidone ha determinato la stabilizzazione della patologia psichiatrica e l'associazione con parlodel ha fatto registrare anche la riduzione dei livelli sierici di prolattina e la lesione ipofisaria non ha subito incrementi rilevabili radiologicamente nei controlli effettuati.

PROGETTO PER LA PREVENZIONE DI LESIONI CARDIOLOGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NEUROLETTICI

Damiani T.

Dipartimento Salute Mentale, ASL 13, Ascoli Piceno

Il reperto occasionale di anomalie elettrocardiografiche in corso di terapia neurolettica (nel caso specifico “disturbo della conduzione intraventricolare da terapia cronica con neurolettici” rilevato nell’anno 2000 e confermato nel 2001 senza peraltro che fosse necessario modificare la terapia in una paziente con almeno venti anni di storia clinica psichiatrica e terapia correlata) e i dati forniti dalla letteratura medica (associazione alla terapia neurolettica di vari disturbi della conduzione elettrica miocardica fino morte improvvisa) hanno determinato la scelta di sottoporre a controlli seriati (ECG semestrale e controlli ematochimici quadrimestrali) i pazienti in terapia neurolettica seguiti da questo Dipartimento di Salute Mentale nel distretto di Amandola, in un programma di collaborazione stretta con i medici di famiglia, indispensabile per assicurare la corretta effettuazione dei controlli e per l’eventuale adeguamento terapeutico data la frequentissima associazione della patologia psichiatrica con altri fattori di rischio (obesità, ipoattività fisica, tabagismo, etilismo, ipertensione, ecc.) per patologie cardiovascolari.

Primi dati. Dopo sei mesi, su circa 45 pazienti (di età compresa tra 25 e 55 anni) in trattamento neurolettico nel distretto, è stata osservata una sola condizione elettrocardiografia (ipertrofia ventricolare sinistra) che avrebbe necessitato una consultazione specialistica resa non possibile per il rifiuto del paziente, oltre quella sopra citata e rilevata in corso di ricovero ospedaliero.

Data la rilevanza dei problemi cardiologici esposti in letteratura appare importante effettuare il controllo di questi effetti collaterali sia per la lunga durata della terapia in corso di affezioni psichiche maggiori, sia per la giovane età dei pazienti e la relativa lunga aspettanza di vita.

La necessità di una terapia continua e la necessità di un’adeguata formazione e informazione dei pazienti e dei familiari su tale problema specifico come del resto sugli altri derivanti dalla gestione delle affezioni psichiche maggiori, rendono indispensabile e, nell’esperienza specifica, proficua la collaborazione con il medico di base anche al fine di gestire adeguatamente il rilievo di patologie ulteriori evitando o limitando gli episodi ansiosi che potrebbero determinare acuzie psicopatologiche maggiori di non facile gestione senza l’appoggio della rete locale sociale e sanitaria.

REAZIONI AVVERSE DA FARMACO: DALLA FORMAZIONE-INFORMAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI ALL'EDUCAZIONE SANITARIA DELLA POPOLAZIONE NELL'ASL 4 DI TORINO

Enrico F. (a), Juvenal E. (a), Fiorio E. (a), Ambrois P. (b), Bagatella M. (c), Bodda D. (d), Ferraro L. (a), Rizza V. (a)

(a) Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL 4, Torino

(b) Farmacie Convenzionate, Torino

(c) Assistenza Sanitaria Territoriale, ASL 4, Torino

(d) Team Educazione alla Salute, ASL 4, Torino

Premessa. Il fenomeno della “sottosegnalazione” delle sospette reazioni avverse da farmaco (Adverse Drug Reactions, ADR) caratterizza questa ASL così come l'intero territorio regionale e nazionale. Il Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) di questa ASL, in collaborazione con altre figure professionali, ha avviato nel 2001 un progetto *ad hoc* approvato e finanziato dalla Regione Piemonte. Gli obiettivi principali del progetto sono di sensibilizzare gli operatori sanitari all'individuazione e segnalazione di sospette ADR, predisporre un sistema informatizzato di gestione delle schede pervenute che permetta l'invio di informazioni di ritorno aggiornate ai segnalatori e organizzare iniziative di educazione sanitaria della popolazione sul corretto utilizzo dei farmaci.

Metodi. Il progetto comprende le seguenti fasi: 1) sono stati organizzati incontri formativi indirizzati a farmacisti e medici allo scopo di informarli e sensibilizzarli alla segnalazione spontanea di ADR; 2) è stata predisposta una procedura *ad hoc* per inviare informazioni di ritorno ai segnalatori; 3) è stato allestito uno spazio nel sito web della ASL 4 di Torino, specificatamente dedicato alla farmacovigilanza; 4) è stato predisposto un Foglio Notizie mirato alla farmacovigilanza, da inviare periodicamente a tutti gli operatori sanitari di questa Azienda; 5) è previsto, inoltre, il coinvolgimento della popolazione attraverso iniziative specifiche di educazione sanitaria.

Risultati. A fronte di un esiguo numero di segnalazioni spontanee pervenute all'SFT negli anni 1998 (n. 7), 1999 (n. 8), e 2000 (n. 12), nell'anno 2001 il numero di segnalazioni è salito a 29, con un tasso di segnalazione per 100.000 abitanti pari a 16. La maggior parte delle segnalazioni sono pervenute dai medici di famiglia in tutti gli anni considerati, seguiti dai medici ospedalieri (poche le segnalazioni dai farmacisti). Le reazioni gravi hanno rappresentato il 43% del totale nel 1999, il 58% nel 2000 e solamente il 7% nel 2001, mentre le reazioni non note sono passate dal 29% al 31% (1999-2001). I primi 3 gruppi terapeutici oggetto di ADR nell'anno 2001 sono stati: vaccini, sostanze ipolipemizzanti e antiacidi, antiulcera peptica, antimeteorici.

Conclusioni. Il progetto sembra aver favorito un netto aumento delle segnalazioni spontanee di ADR nella ASL 4. Tuttavia, pare che gli operatori sanitari già da sempre maggiormente sensibili e attenti all'argomento “sicurezza farmaci”, si sentano ancora più coinvolti e disponibili ad intraprendere iniziative e progetti mirati alla farmacovigilanza.

MONITORAGGIO DELLE ADR NELLA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DAL MORBO DI ALZHEIMER ARRUOLATI NEL POLICLINICO DI BARI: 20 MESI DI PROGETTO CRONOS

Faggiano M.E., Dibartolomeo M.R., Lattarulo M.
Servizio di Farmacia A.O. Policlinico, Bari

Con decreto pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale - Serie Speciale* del 1° settembre 2000 n. 204, la Commissione Unica del Farmaco ha predisposto un modello per il monitoraggio condotto capillarmente su tutto il territorio nazionale, atto a migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da morbo di Alzheimer. Il progetto prevede, come noto, la concedibilità gratuita di tre farmaci a base di donezepil, rivastigmina e galantamina a cui è associato uno studio osservazionale riguardante i piani di trattamento clinico-farmacologico.

Obiettivi. Visto che secondo il progetto, anche il farmacista (nel Policlinico di Bari Delegato responsabile per la farmacovigilanza) è coinvolto nel percorso diagnostico-terapeutico, si è pensato di monitorare le reazioni avverse ai farmaci utilizzati nel Progetto Cronos.

Metodi. I dati, in seguito inseriti su database Access, sono stati ottenuti dalle schede di prescrizione dei farmaci e dalle schede sospetta reazione avversa pervenute presso il Servizio di Farmacia nel periodo compreso tra novembre 2000 e luglio 2002; tali schede sono state opportunamente inserite nella rete di farmacovigilanza istituita dal Ministero della Salute.

Risultati. Analizzando i dati, si evince che i pazienti arruolati, presso i centri prescrittori del Policlinico, sono 620, con una spiccata prevalenza femminile; l'8,7% degli arruolati ha manifestato un evento avverso. In particolare, le ADR da rivastigmina rappresentano il 41% del totale, quelle da donezepil il 39%, quelle da galatamina il 18%; il restante 2% è dovuto ad altri farmaci utilizzati durante il periodo di arruolamento nel progetto. Le ADR, prevedibili, che interessano soprattutto l'apparato gastrointestinale e il sistema nervoso centrale sono per lo più di entità lieve e si sono risolte nella maggior parte dei casi. Poiché le reazioni avverse sono avvenute per dosaggi elevati delle tre molecole, si è resa necessaria la diminuzione degli stessi; in altri casi è cambiato il principio attivo. Inoltre, i casi di *drop-out* per ADR sono stati 13.

Conclusioni. Appare evidente che la possibilità di avere ADR riguardo all'utilizzo dei tre farmaci è abbastanza frequente, ma allo stesso tempo prevedibile, per questo un utilizzo attento, accompagnato da una valutazione precisa del piano terapeutico a cui sono sottoposti i pazienti, può senz'altro portare giovamento alla patologia e alla qualità di vita degli stessi.

SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI

Firenzuoli F. (a), Menniti-Ippolito F. (b), Forcella E. (b), Gori L. (a), Bianchi A. (c),
Mazzanti G. (d), Raschetti R. (b)

(a) *Ospedale S. Giuseppe, Centro di medicina naturale, Azienda ASL 11, Empoli*

(b) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *COE (Centro Orientamento Educativo), Barzio, Bergamo*

(d) *Dipartimento di Farmacologia delle Sostanze Naturali e Fisiologia Generale,
Università "La Sapienza", Roma*

Introduzione. I prodotti genericamente identificati come “prodotti erboristici”, “fitoterapici” o più genericamente “prodotti a base di erbe officinali” contengono piante medicinali, loro derivati e costituenti chimici dotati di attività biologica. In particolare, possono presentare una loro specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti. Numerose sono le segnalazioni riportate in letteratura scientifica in tal senso. Tuttavia, a livello di opinione pubblica e, talvolta, anche tra gli operatori del settore, è diffusa l’opinione che le erbe medicinali siano sostanzialmente innocue, e, pertanto, vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi, reazioni allergiche, ecc. Controindicazioni specifiche possono essere rappresentate da malattie organiche, pregresse o in atto (es. ulcera peptica, ipertensione, insufficienza renale o epatica) o interventi chirurgici (gastroresezione, ecc.) che possono, modificando la farmacocinetica delle sostanze stesse, aumentare i rischi di effetti collaterali. In ultimo non certo per importanza, da sottolineare il frequente ricorso a “rimedi naturali” in corso di gravidanza e allattamento proprio allo scopo di evitare farmaci di sintesi. Nell’ambito del progetto nazionale sulle “Terapie non Convenzionali” coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità è stato attivato uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali.

Metodi. Le segnalazioni sono effettuate, tramite una scheda messa a punto appositamente per lo studio, da chiunque osservi una reazione avversa da tali prodotti e inviate via fax all’Istituto Superiore di Sanità. La scheda è scaricabile in formato PDF dal sito www.epicentro.iss.it. Le reazioni avverse sono, quindi, valutate da un gruppo di esperti, composto da farmacologi, fitoterapeuti e farmacoepidemiologi.

Risultati. Da aprile ad agosto 2002 sono stati segnalati 22 eventi avversi. Da una prima analisi sono già emerse alcune importanti considerazioni:

- l’interazione tra la *Boswellia serrata* (che ha un’azione specifica sulle prostaglandine e sul metabolismo dell’acido arachidonico) assunta per osteoartrosi e anticoagulanti;
- alcune reazioni allergiche a preparati a base di propoli, assunti per sintomi associati a sindromi influenzali. Questi preparati sono stati somministrati a bambini sotto forma di spray.

Conclusioni. Riteniamo che questo sistema possa fornire importanti informazioni sulla sicurezza dei prodotti a base di erbe, che devono venire comunque assunti sotto il controllo di medici esperti.

PHARMASEARCH: UNA RETE DI FARMACOVIGILANZA ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE

Giustini S. (a), Sessa A. (a), Polimeni G. (b), Fava G. (b), Salvo F. (b), Caputi A.P. (b)

(a) *Area Pharmasearch, SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), Firenze*

(b) *Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina*

Obiettivi. Stimolare la segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR), attraverso la creazione di un network di Medici di Medicina Generale (MMG) che siano motivati a segnalare. Migliorare la qualità e il grado di completezza delle schede di segnalazioni compilate. Individuare reazioni avverse da farmaci non note e/o gravi, con particolare riguardo a quelle relative a farmaci nuovi.

Metodi. Da gennaio 2002, è iniziata una collaborazione tra il Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Messina (Centro Coordinatore) e un gruppo di MMG della SIMG che volontariamente hanno aderito alla rete Pharmasearch (n. 188 al 30 giugno 2002). Agli MMG partecipanti è stato chiesto di inviare al Centro Coordinatore copia di ciascuna scheda di segnalazione inviata all'ufficio competente di farmacovigilanza. Il Centro Coordinatore, ricevuta la segnalazione per fax, fornisce al medico per e-mail una risposta personalizzata e qualificata, con un commento alla ADR segnalata, sulla base dei dati disponibili in letteratura e nelle banche dati. Viene inoltre effettuata una valutazione della causalità tramite algoritmo di Naranjo, assieme ad una valutazione del grado di completezza dei dati inseriti nella scheda. I dati sono poi inseriti in un database ed elaborati. Mensilmente e ogni quadrimestre, i medici aderenti ricevono un report con i dati relativi alle segnalazioni pervenute (sia che abbiano segnalato sia che non lo abbiano fatto), in cui vengono anche segnalati i casi più interessanti.

Risultati. Nel periodo gennaio-giugno 2002, sono pervenute 257 segnalazioni di sospette ADR da 70 MMG. Il tasso di segnalazione è stato del 37%, e le schede compilate sono state 3,6 per medico segnalatore. 16 segnalazioni riguardavano ADR gravi, di cui 9 hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione, 3 invalidità grave o permanente, 4 hanno messo in pericolo di vita il paziente. I farmaci implicati sono stati 286. Le ADR non previste dal foglietto illustrativo sono state 56. Delle 257 segnalazioni, 72 (28%) erano relative a farmaci introdotti in commercio negli ultimi due anni. Le regioni del Nord d'Italia sono al primo posto come numero di segnalazioni (62%), seguite dal Centro (25%) e dal Sud e Isole (13%).

Conclusioni. Sebbene il numero delle segnalazioni ricevute sia ancora piccolo, la rete PharmaSearch si è dimostrata promettente nel coinvolgere un sempre maggiore numero di medici nel sistema di farmacovigilanza. I dati preliminari confermano inoltre l'importanza dell'informazione di ritorno ai segnalatori, per generare quel flusso di informazioni indispensabile per qualsiasi efficiente sistema di farmacovigilanza.

REAZIONI AVVERSE NEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO DELLA TOSSICODIPENDENZA CON BUPRENORFINA

Gomma P.

Dipartimento Farmaceutico ASL di Latina, Latina

La tossicodipendenza in Europa è un problema considerevole, si stima ci siano circa un milione e mezzo di consumatori abituali di eroina, mentre tre milioni e mezzo di persone l'hanno sperimentata almeno una volta e i decessi per overdose sono tra i 6.000 e i 7.000 l'anno.

Nelle strategie antidroga si presta sempre maggiore attenzione alla prevenzione e al contenimento delle conseguenze della tossicodipendenza mediante programmi di recupero che prevedono un efficace trattamento sostitutivo e un adeguato supporto psicologico del soggetto.

Nel divezzamento da oppiacei è stato usato per molto tempo il metadone che presenta però dei limiti perché mantiene la dipendenza da oppiacei, può provocare depressione respiratoria, presenta rischi di sovradosaggio, deve essere somministrato quotidianamente e spesso comporta scarsa *compliance* da parte del paziente.

Per ovviare a questi limiti si sono cercate delle alternative e la buprenorfina sembra avere un'efficacia comparabile al metadone e un profilo di sicurezza migliore.

Questo ne ha determinato un ampio utilizzo in tempi recenti.

Anche nella ASL di Latina si è osservato un aumento delle prescrizioni di buprenorfina (Subutex da 2 e 8 mg) da parte dei medici dei Sert (Servizio Tossicodipendenze) e conseguente riduzione dell'uso di metadone.

Al dipartimento farmaceutico dell'ASL di Latina sono pervenute due schede di segnalazione di reazioni avverse non previste attribuite alla buprenorfina, somministrata per via sublinguale, che ci sembra opportuno evidenziare: in entrambi i casi, due diversi medici, hanno rilevato un aumento persistente del volume della mammella in due soggetti adulti di sesso maschile, in trattamento per qualche mese con il farmaco in questione.

L'uso della buprenorfina nel divezzamento da oppiacei è stato accolto dalla classe medica con entusiasmo, come del resto avviene per l'impiego di farmaci innovativi, però non va dimenticato che proprio questi farmaci richiedono una stretta sorveglianza per valutarne appieno l'efficacia vs i possibili effetti collaterali non sempre riportati sul foglietto illustrativo,

Pertanto, i medici non debbono esimersi dal rilevare reazioni avverse accidentali e dal segnalarle alle autorità competenti perché importantissimo è il monitoraggio nell'uso dei farmaci nella pratica clinica quotidiana.

UN MODELLO DI CONTROLLO DELLE PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE SUL TERRITORIO DELL'ASL 3 DI FANO

Grinta R.

UO Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale n. 3 Fano, Fano

L'Unità Operativa Farmaceutica Territoriale dell'ASL 3 di Fano, da diversi anni ha attivato un controllo capillare di tutte le prescrizioni farmaceutiche sul territorio (circa 130.000 abitanti). È stato attivato un budget di spesa per ogni singolo medico o medicina di gruppo in funzione del finanziamento regionale *pro capite* pesato per le classi d'età. Oltre al controllo di spesa quantitativo, si effettua anche il controllo di spesa qualitativo, ovvero report contenenti i valori della Defined Daily Dose (DDD): DDD/1000 abitanti/die e euro/1000 abitanti, sia delle Note CUF, sia di alcuni gruppi terapeutici, di solito III livello ATC (Anatomical Therapeutical Classification), che hanno un impatto molto rilevante sulla spesa farmaceutica convenzionata. Ai report sono allegati dei grafici, con valori di DDD/1000 abitanti/die, euro/1000 abitanti, relativi all'azienda. In questo modo il medico si confronta costantemente anche con i valori dell'ASL, che non necessariamente deve essere presa come riferimento, ma rappresenta sicuramente un campione "potente", con il quale ogni medico può rapportarsi, anche se fra i suoi pazienti possono essere presenti differenti situazioni epidemiologiche rispetto a quelle di altri medici. Mensilmente si effettuavano degli incontri con alcuni medici a livello distrettuale, per discutere insieme alla Commissione Polispecialistica del Farmaco, le problematiche della loro prescrizione farmaceutica e non. Questo strumento nel processo di contenimento della spesa farmaceutica, ha prodotto dei buoni risultati, non solo in termini economici, ma anche di "qualità prescrittiva". Nel 2002 l'incentivo dato ai medici sul "budget etico", che tiene conto anche dei ricoveri, delle richieste di visite ambulatoriali, ecc., purtroppo ha inciso "negativamente" sulla prescrizione farmaceutica, poiché tiene conto solo di un bisogno economico e non epidemiologico degli assistiti. Questo spiega che il budget deve essere considerato come uno strumento di aiuto per migliorare i processi di aziendalizzazione (responsabilità dei Centri di Costo e razionalizzazione della spesa sanitaria), delle ASL e non l'obiettivo finale.

IPERTENSIONE ARTERIOSA E EVIDENCE BASED MEDICINE. USO APPROPRIATO DEI FARMACI

Leone A. (a), Di Bisceglie D. (b), Caso C. (c), Lenco A. (b), Tongiani M.R. (c)

(a) Area Funzionale Medica "Zona Apuane", ASL 1 Massa e Carrara

(b) Direzione Sanitaria Aziendale, ASL 1 Massa e Carrara

(c) UO di Epidemiologia, ASL 1 Massa e Carrara

L'ipertensione arteriosa, quadro morboso generalmente asintomatico finché non si complica, è un fattore di rischio maggiore per l'insorgenza di patologia cardiaca e cerebrovascolare caratterizzata da importane invalidità e/o mortalità. La prevenzione primaria, secondo quanto riferito dalla *evidence based medicine*, prevede un attento, continuo e costoso trattamento dell'ipertensione arteriosa, dovuto, in massima parte, al numero elevato di soggetti affetti da tale malattia. Sono da considerarsi ipertesi, in accordo con la World Health Organization (WHO), soggetti con valori di 140/90 mmHg o maggiori. Un contenimento dei costi per tale patologia risulterebbe particolarmente utile. Da "Clinical Evidence" si desume che due revisioni sistematiche della letteratura scientifica hanno evidenziato come il trattamento con diuretici e/o betabloccanti riduceva mortalità e morbilità di ipertesi con effetti collaterali trascurabili. Non sono stati evidenziati, in studi controllati e randomizzati, vantaggi significativi su mortalità e morbilità degli ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inibitori o dei calcioantagonisti rispetto a diuretici o betabloccanti. Scopo del presente studio è quello di valutare il tipo di terapia per l'ipertensione arteriosa eseguito nella nostra Azienda, confrontandolo con quanto riferito dalla *evidence based medicine* e analizzarne i possibili costi. I DRG (Diagnosis Related Group) di 689 casi esaminati evidenziano 230 ipertesi in trattamento (33,4%); 12 soggetti (5,2%) praticavano terapia con diuretici e/o betabloccanti, mentre i restanti 218 (94,8%) erano in trattamento notevolmente eterogeneo con associazione di 2 o 3 farmaci tra ACE inibitori, calcioantagonisti e sartanici. Il costo medio mensile *pro capite* del trattamento diuretico e betabloccante risultava intorno rispettivamente a € 2,81 e € 8,13. I soggetti trattati con farmaci diversi avevano un costo medio mensile *pro capite* di € 26 per gli ACE inibitori, 29 per i calcioantagonisti e 35 per i sartanici. Un trattamento dell'ipertensione arteriosa caratterizzato da una prima scelta con farmaci diuretici e betabloccanti si impone per un efficace controllo dei costi non evidenziandosi, al momento, dalla letteratura documentabili vantaggi su morbilità e mortalità con altri antipertensivi.

MONITORAGGIO DELL'IMPIEGO DI ANTIBIOTICI E PROMOZIONE DEL LORO CORRETTO USO PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA DI VARESE

Leoni O. (a), Malesci A. (b), Grossi P. (c), Galli D. (b), Banfi F. (a)

(a) *Direzione Sanitaria, AO "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi", Varese*

(b) *UO Farmacia, AO. "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi", Varese*

(c) *UO Malattie Infettive, AO "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi", Varese*

L'aumento del ricorso alla terapia antibiotica in rapporto all'incremento della popolazione affetta da patologie croniche gravi, la frequenza elevata d'uso inappropriato di tali molecole, il conseguente sviluppo di farmaco-resistenza e di reazioni avverse, rendono imprescindibile l'attuazione di corrette politiche d'uso degli antibiotici all'interno di strutture sanitarie complesse. Presso l'Azienda Ospedaliera (AO) "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" di Varese, nel 2002 è stato implementato un sistema di monitoraggio dell'impiego di antibiotici, coordinato dalla Direzione Sanitaria in collaborazione con le unità operative di Farmacia e di Malattie Infettive, con gli obiettivi primari di analizzare periodicamente l'uso di antibiotici nell'AO e di individuare eventuali interventi correttivi di comportamenti prescrittivi impropri.

Utilizzando il sistema ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Classification/Defined Daily Dose) di classificazione dei farmaci, si è proceduto preliminarmente ad analizzare i dati di consumo aziendale di Antibatterici per uso sistemico (codice ATC: J01) nel 2001. La spesa indotta da questi farmaci è stata di € 1.905.886 (11,1% della spesa farmaceutica totale), con una spesa/ricovero di € 37,96 e una spesa/giornata di degenza di € 5,13. La spesa maggiore è stata per cefalosporine (39,0% della spesa per J01), carbapenemi (16,3%), glicopeptidi (14,8%) e fluorochinoloni, (13,5%). Su 5 molecole si è concentrato il 68,8% della spesa: ceftriaxone (22,9%), imipenem+cilastatina (14,4%), teicoplanina (11,8%), ciprofloxacina (10,4%), ceftazidima (9,2%). Nel 2001 il consumo di antibatterici è stato di 53,5 DDD/100 giornate di degenza, correlato soprattutto all'uso di penicilline (31,9% dei consumi per J01), cefalosporine (24,8%) e fluorochinoloni (15,6%). Il 56,9% dei consumi era rappresentato da formulazioni per uso parenterale.

Tra gli interventi di razionalizzazione intrapresi a livello aziendale, nel giugno 2002 è stata introdotta una Scheda di Richiesta motivata per alcuni antibiotici soggetti ad elevato impiego. L'elaborazione dei dati registrati nella scheda (caratteristiche dei pazienti e pattern di prescrizione) consentirà di attuare una sorveglianza permanente dei consumi nonché della popolazione microbica e delle resistenze, fornendo indicazioni su eventuali aree di inappropriata prescrizione (mediante confronto tra i dati di prescrizione e quelli microbiologici).

Il monitoraggio permanente dell'impiego di antibiotici nell'AO, con conseguente feedback informativo ai medici, rappresenta un utile strumento per una iniziale verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per l'eventuale adozione di interventi mirati alla sua promozione.

MONITORAGGIO SULL'USO DEGLI ANTIEMETICI NELL'OSPEDALE SAN GIACOMO DI ROMA

Lombardozi L., Montinaro P.

Unità Operativa Farmacia Clinica, Ospedale San Giacomo, Roma

Introduzione. La nausea e il vomito sono tra i più importanti eventi avversi da chemioterapia antitumorale e da anestesia generale nel decorso post-operatorio. Dagli studi e dalla letteratura è stato dimostrato che la maggior parte di questi farmaci provoca il vomito stimolando, direttamente o tramite metabolici o neurotrasmettitori intermedi, i recettori per la dopamina o la serotonina nella Chemio receptor Trigger Zone (CTZ). Probabilmente un certo ruolo è svolto anche dai neuroriceptori del tratto gastrointestinale. Ad aggravare la situazione possono intervenire altre componenti soggettive quali: stress psicologico legato a fenomeni di ansietà, o depressione; presenza di odori o di altri fattori scatenanti una particolare forma di emesi definita anticipatoria, refrattaria alla terapia antiemetica standard.

La nausea e il vomito acuto si verificano entro 24 ore dalla somministrazione del chemioterapico antitumorale o nell'immediato decorso post-operatorio. La nausea e il vomito ritardato si verificano dopo le prime 24 ore e possono continuare fino a 5 giorni successivi, con un meccanismo sconosciuto, secondo il potere emetizzante dell'antitumorale usato. Lo studio esamina l'uso degli antiemetici in alcuni reparti ospedalieri al fine di valutare l'appropriatezza della prescrizione e gli eventuali effetti collaterali.

Metodi. Gli antiemetici analizzati sono la metoclopramide e due antagonisti dei recettori serotoninergici 5HT₃: ondansetron e granisetron. Lo studio si è svolto dal 1° luglio 2001 al 30 giugno 2002 prendendo in considerazione le prescrizioni di antiemetici per i pazienti del Day hospital oncologico e dell'unità operativa. Per il Day hospital oncologico sono state esaminate finora 2000 prescrizioni di chemioterapie antitumorali da allestire presso il laboratorio di Galenica Clinica personalizzate. Per l'unità operativa sono stati esaminati i dati relativi a 50 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Risultati. Lo studio ha dimostrato che la scelta dell'antiemetico deve essere effettuata sulla base delle condizioni generali del paziente, del potere emetizzante del chemioterapico antitumorale, del tipo di anestetico utilizzato, della dose, della modalità di somministrazione, del costo terapia. L'analisi effettuata ha permesso di evidenziare l'appropriatezza della terapia antiemetica e lo studio dei dati raccolti ha permesso di valutare il rapporto costo/efficacia dei trattamenti al fine di migliorarlo.

EFFETTI INDESIDERATI DELL'AMIODARONE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A CARDIOVERSIONE ELETTRICA

Loru G. (a), Gotta E.B. (a), Piras L. (b), Castellaccio M. (b), Pintore G. (c)

(a) *Farmacia Ospedale Civile SS. Annunziata, ASL 1, Sassari*

(b) *Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, ASL 1, Sassari*

(c) *Dipartimento di Chimica Tossicologica, Università di Sassari, Sassari*

Introduzione. All'interno di uno studio in cui l'obiettivo generale era quello di mirare l'attività tiroidea nei pazienti che avevano assunto amiodarone o altri farmaci antiaritmici, pre- o post- cardioversione elettrica (CVE), abbiamo osservato altri effetti indesiderati. Lo studio è stato condotto presso la Divisione di Cardiologia dell'ASL 1 di Sassari nel periodo 1998-2001, tramite un'indagine telefonica su tutti i pazienti sottoposti al trattamento elettrico e trattati con antiaritmici.

Gli obiettivi di questo studio retrospettivo sono stati quelli di valutare le incidenze e il tipo di effetti indesiderati, soprattutto a livello tiroideo, nei pazienti con aritmie atriali e sottoposti a cardioversione elettrica che nei quattro anni in esame hanno assunto amiodarone o altri antiaritmici.

Metodi. Per svolgere l'indagine telefonica è stato predisposto un questionario volto a verificare l'insorgenza di effetti indesiderati.

Negli anni 1998-2001, nel Reparto di Cardiologia dell'ASL 1 di Sassari, sono stati ricoverati 6.668 pazienti. Nel periodo 1998-2001 i pazienti sottoposti a CVE sono stati 187/6668 (2,8%). Telefonicamente sono stati reperiti 113/187 (60,4%) pazienti.

Risultati. Pazienti che hanno effettuato la CVE: 187/6668 (2,8%); pazienti contattati telefonicamente: 113/187 (60,4%), dei quali 80/113 (70,8%) sono stati trattati con amiodarone e 33/113 (29,2) trattati con altri aritmici (sotalolo, verapamil, flecainide e propafenone). Di questi 80 pazienti, 50 (62,5%) non hanno presentato effetti indesiderati mentre 30 pazienti (37,5%) hanno presentato: nausea (13,3%), lacrimazione (10%), stipsi (10%), distiroidismi (20%) – di questi 30 pazienti, 17 (56,7%) hanno segnalato anche: disturbi visivi, edemi arti inferiori, secchezza delle fauci, vertigine, diarrea, tremori, disturbi dispeptici, sudorazione eccessiva e *flushing*. 11/33 pazienti trattati con gli altri antiaritmici hanno segnalato: secchezza delle fauci (18,2%), confusione (9,1%), disturbi dispeptici (9,1%), inoltre: bradicardia, nausea, astenia, vertigine, crampi, tremori, stipsi e cefalea.

Conclusioni. I dati rilevati evidenziano per l'amiodarone, in accordo con la letteratura, una relativa maggiore incidenza di effetti indesiderati rispetto ad altri farmaci antiaritmici ma, in genere, non di entità tale da determinare l'interruzione del trattamento. Si rende necessario continuare la raccolta dei dati, soprattutto dei pazienti trattati con altri antiaritmici, per rendere più significativo il dato numerico.

PIANI TERAPEUTICI: UN QUESTIONARIO AI MEDICI DI FAMIGLIA PER L'ORGANIZZAZIONE DELL'EROGAZIONE DIRETTA

Magnani M. (a), Maltoni S. (b), Malvi C. (a), Cesari R. (a)

(a) Dipartimento Cure Primarie, Servizio Farmaceutico Azienda USL, Città di Bologna

(b) Azienda Ospedaliera S.Orsola Malpigli, Bologna

Introduzione. A tre anni dall'introduzione della normativa sui farmaci sottoposti a Piano Terapeutico (PT), è stato distribuito ai Medici di Medicina Generale (MMG) dell'ASL Città di Bologna un questionario per esaminare le difficoltà incontrate nell'iter prescrittivo e per individuare il ruolo del farmacista dipendente dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per promuovere un'appropriata prescrizione, una corretta e puntuale informazione e percorsi più agevoli per i pazienti.

Metodi. Il questionario era composto da 8 domande distribuite in due sezioni: la prima dedicata alla valutazione delle informazioni fornite dall'ASL riguardo le Note CUF (Commissione Unica del Farmaco) e i PT (sito aziendale, documentazione cartacea, contatto diretto con i farmacisti), la seconda ai problemi riguardanti l'invio dei pazienti ai Centri e il rilascio dei PT. Il questionario è stato distribuito agli MMG di Bologna partecipanti ad un corso di aggiornamento obbligatorio il 15/12/2001.

Risultati. Di 300 MMG, 250 hanno partecipato al corso e di questi 136 hanno restituito il questionario compilato (54,4%). Il 65,4% ritiene di avere ricevuto dall'AUSL informazioni adeguate sulle Note CUF, l'82,3% le considera utili mentre il 5,9% le considera superflue. Il 49,3% dispone di un collegamento in rete ma di questi il 64,2% non conosce il sito aziendale. Il 53,9% ha telefonato al Servizio Farmaceutico per avere chiarimenti da 2 a 5 volte, nell'ultimo anno: il 39,6% ha ricevuto risposte complete ed esaurienti e il 65,5% abbastanza esaurienti.

Il 66,2% ritiene problematico inviare l'assistito al Centro specialistico, a causa di fattori che riguardano la struttura (35%), il paziente (20%) o entrambi (19%). Il 67,6% dichiara che i Centri non inviano agli MMG o non consegnano ai pazienti i PT e il 70,6% dichiara di ricevere lettere di dimissione in cui si consiglia l'uso di farmaci che richiedono PT.

Conclusioni. Le criticità riscontrate dagli MMG riguardano essenzialmente l'invio dei pazienti ai centri specialistici e la raccolta dei PT. Per rendere più snello l'accesso ai farmaci e garantirne un uso appropriato sono stati attivati percorsi alternativi (erogazione diretta attraverso i servizi di farmacia o somministrazione attraverso i poliambulatori). Inoltre essendo positivo l'approccio col Servizio Farmaceutico, si sta attuando un sistema più capillare di informazione agli MMG utilizzando messaggi e-mail e il sito aziendale. In questo processo, i farmacisti dipendenti dall'SSN si pongono come interfaccia fra MMG, specialista e paziente per la divulgazione di informazioni corrette e appropriate.

FORME FARMACEUTICHE INIETTABILI. ALCUNE INDICAZIONI PER UN CORRETTO UTILIZZO TERAPEUTICO

Mainardi G.

Farmacia Ospedaliera, Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Busto Arsizio

La stabilità e la compatibilità dei farmaci nell'ambito delle terapie iniettabili sono elementi critici per un accurato e appropriato approccio terapeutico al paziente. L'efficacia e la sicurezza di una terapia infusionale possono infatti risultare compromesse dalla instabilità e dalla incompatibilità dei farmaci. Si definisce instabile una soluzione che tende in particolari condizioni (temperatura, solvente, concentrazione, contenitore, luce, ecc.) ad essere soggetta a reazioni chimiche che determinano lo svilupparsi di prodotti terapeuticamente inattivi o persino tossici. Si definisce incompatibile una soluzione farmaco/farmaco o farmaco/solvente che sviluppa indesiderati fenomeni chimico-fisici (precipitazioni, reazioni acido-base, formazione di complessi, cambiamenti di stato, ecc.) che possono risultare terapeuticamente inattivi o persino tossici.

L'incompatibilità o l'instabilità di una soluzione non comportano necessariamente fenomeni visibili, si possono infatti produrre molecole di ossidazione inattive o tossiche senza nessuna variazione visibile, per questo risulta fondamentale l'istruzione del personale nel porre particolare attenzione a tali problematiche.

Partendo da questo presupposto la Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera di Circolo di Busto Arsizio ha predisposto un prospetto da allegare al Prontuario Terapeutico Ospedaliero il cui obiettivo, attraverso la descrizione di casi pratici, è quello di focalizzare l'attenzione del personale medico, ma soprattutto infermieristico, su alcuni aspetti legati alle procedure di solubilizzazione e di miscelazione dei farmaci.

In particolare, quando si porta in soluzione un principio attivo, bisogna porre particolare attenzione a:

- quale diluente;
- a che concentrazione;
- quali tempi di conservazione;
- a che temperatura;
- in quale contenitore;
- in quali condizioni di luce.

Allo stesso modo, quando si miscelano più principi bisogna porre particolare attenzione a:

- compatibilità tra i soluti;
- quale diluente;
- tempo di stabilità;
- condizioni di stabilità (a che temperatura, in che contenitori, a quale concentrazione, ecc.).

Nell'ambito delle molteplici problematiche che questi processi possono generare, è fondamentale l'apporto della Farmacia Ospedaliera quale esperta fonte di documentazione e di informazioni.

L'ADESIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Malvi C. (a), Degliesposti M. (b), Tugnoli F. (c)

(a) Servizio farmaceutico territoriale Azienda USL Città di Bologna

(b) Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università di Bologna

(c) Associazione Nazionale Tumori, Bologna

Introduzione. L'adesione alla terapia farmacologica dipende dal paziente, dalla malattia, dal trattamento, dall'interazione medico-paziente. La gravità della malattia, dei sintomi e la capacità del farmaco di alleviarli giocano un ruolo importante. Il rapporto fiduciario che si instaura tra paziente e operatore sanitario permette uno scambio di informazioni che facilita l'adesione e quindi il corretto uso delle risorse.

Obiettivo. Nel mondo anglosassone sul territorio, il farmacista affianca il medico e l'infermiere per un periodico monitoraggio della terapia impostata. Egli controlla la conservazione, la corretta assunzione, le dosi, la frequenza di somministrazione. Assicura al paziente un miglioramento della qualità dell'assistenza con la predisposizione di modelli mnemonici, il contatto con il *caregiver*, la relazione col medico curante.

Metodi. In una associazione nazionale volontaria per l'assistenza a pazienti oncologici (Associazione Nazionale Tumori) collaborano diverse figure sanitarie. A Bologna sono impiegati 39 medici, 20 infermieri, un nutrizionista, 4 psicologi e 4 farmacisti. Il paziente mediamente rimane in carico per 6 mesi, appartiene ad una fascia di età compresa fra 60-80 anni, assume mediamente 4-5 principi attivi.

A seguito di decessi rientrano i farmaci in dotazione. Spesso si tratta di farmaci scaduti, mal conservati o in confezioni non originali, omeopatici, fitoterapici o da banco direttamente acquistati. Per migliorare la qualità dell'assistenza si è deciso di adottare una scheda di rilevazione dell'aderenza (età, presenza di un *caregiver*, livello culturale, comprensione della terapia, principi attivi e assunzioni giornaliere, rispetto della conservazione). Il compilatore è il responsabile del caso. Dalla rilevazione si individuano i pazienti a rischio ai quali si fornisce una scheda per la corretta assunzione quotidiana (dosi, orari e frequenza delle assunzioni). Il farmacista periodicamente visita con l'infermiere il domicilio del paziente e verifica i farmaci in uso.

Risultati. Si prevede entro l'anno di compilare circa 30 schede e di selezionare circa 15 pazienti a rischio per i quali dovrà essere preparata la scheda personalizzata di assunzione della terapia. Si prevede entro l'anno almeno una visita del farmacista per ogni paziente segnalato.

TIPOLOGIA DELL'UTENZA IN UN CENTRO SALUTE MENTALE

Mennella R., Pellegrino F., Malangone C., Del Buono G., Riva A., Forte M.
*Dipartimento Salute Mentale ASL SA/1, Unità Operativa Salute Mentale distretto 96 ter,
Costiera Amalfitana, Amalfi*

Scopo. Al fine di valutare l'entità e la qualità delle richieste di aiuto nell'ambito delle attività territoriali, abbiamo preso in esame le prestazioni svolte presso l'Unità Operativa Salute Mentale Costiera Amalfitana nel semestre gennaio-giugno 2002. Tali dati, indicativi della tipologia degli utenti di un Centro di Salute Mentale, saranno oggetto di discussione e utilizzati per la formulazione di progetti relativamente alla presa in carico delle diverse categorie di pazienti.

Metodi. Il campione è risultato costituito da 492 soggetti, di cui 247 maschi (M) e 245 femmine (F). Quarantuno soggetti (23 M e 18 F) presentavano un'età inferiore ai 25 anni.

Risultati. Le diagnosi più frequenti nel nostro campione sono: schizofrenia (53 pazienti), sindrome ansioso-depressiva (31 pazienti), disturbo bipolare (23 pazienti); a seguire, in ordine di frequenza decrescente: disturbo d'ansia NAS (Non Altrimenti Specificato); disturbo depressivo NAS, demenze vascolari, disturbo delirante, disturbo schizoaffettivo, disturbo da attacchi di panico, distimia e disturbo ossessivo-compulsivo.

Nei giovani al di sotto dei 25 anni le diagnosi più frequenti sono: disturbo d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo del comportamento alimentare; in poco più del 50% di essi è possibile evidenziare anamnesticamente la presenza di disturbi neuropsichiatrici nella prima infanzia. Le associazioni di disturbi più frequenti sono risultate in ordine di frequenza: depressione e/o distimia con abuso di alcol, distimia con bulimia, DOC (Disturbi Ossessivi Compulsivi) con psicosi.

Conclusioni. Nell'attività territoriale il maggior carico di lavoro è rappresentato da patologie croniche che richiedono l'intervento combinato psicofarmacologico e riabilitativo. Altrettanto frequente e significativa è però la richiesta di prestazioni per i disturbi dello spettro nevrotico, per i quali all'intervento farmacologico è spesso necessario associare un intervento psicoterapeutico.

Nel lavoro vengono affrontate le problematiche relative alle strategie terapeutiche per categorie di pazienti.

REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE NEI BAMBINI

Menniti-Ippolito F. (a), Traversa G. (a), Da Cas R. (a), Vetrano F. (b), Saggiomo G. (b), Saggiocca L. (b), Mastroiacovo P. (c), Pugliese A.L. (c), Zorzi G. (c), Da Dalt L. (d), Bressan E. (d), Mongillo B. (d), Rossi R. (e), Renna S. (e), Barbino P. (e)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli*

(c) *Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(d) *Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova*

(e) *Ospedale Giannina Gaslini, Genova*

Introduzione. Uno studio sulle reazioni avverse a farmaci è attivo in 4 ospedali pediatrici italiani dal 1999. Obiettivo generale dello studio, tuttora in corso, è quello di studiare gli eventi avversi da farmaci che richiedono il ricovero in ospedale tramite Pronto Soccorso. Obiettivo specifico della presentazione è quello di approfondire il ruolo causale dei farmaci nell'insorgenza di eventi neurologici.

Metodi. La sorveglianza è condotta, secondo un disegno di studio di tipo caso-controllo, sui bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per le seguenti condizioni: disturbi del sistema nervoso centrale e neuropatie periferiche; piastrinopenie (numero di piastrine inferiori a 100.000); lesioni esofago-gastro-duodenali; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti. L'esposizione a farmaci e vaccini, rispettivamente 3 e 6 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno causato il ricovero, è stata raccolta tramite intervista ai genitori. Sono stati arruolati, ma non inclusi nel caso-controllo, anche i bambini ricoverati per altre condizioni diagnosticate come possibili eventi avversi a farmaci. Per calcolare gli odds ratio nello studio caso-controllo, l'esposizione a farmaci dei bambini ricoverati per una delle quattro condizioni è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per le altre condizioni.

Risultati. Da novembre 1999 a gennaio 2002 sono stati arruolati nello studio 788 bambini: 60 (7,6%) per lesioni gastro-duodenali; 117 (14,8%) per piastrinopenie; 282 (35,8%) per malattie muco-cutanee; 329 (41,7%) per problemi neurologici. Tra i bambini con problemi neurologici, 165 bambini sono stati ricoverati per convulsioni (non associati a febbre), 66 per disturbi di coscienza (lipotimia e sonnolenza), 35 per cefalea, 17 per neuropatie periferiche, 10 per sintomi extrapiramidali, 6 per sindromi cerebellari e 30 per altri problemi neurologici. Dieci dei 13 bambini ricoverati per sintomi extrapiramidali avevano ricevuto una prescrizione di metoclopramide per nausea e vomito associati a febbre. Dei 12 bambini ricoverati che avevano assunto nafazolina 11 presentavano problemi neurologici (quasi sempre rappresentati da disturbi di coscienza). Tutti questi bambini, di età compresa tra 5 mesi e 4 anni, avevano ricevuto nafazolina *off-label* (la nafazolina è infatti controindicata in bambini di età inferiore a 10 anni). Le indicazioni per la prescrizione di nafazolina erano riniti, sinusiti, otiti e lacrimazione oculare. L'odds ratio grezzo di sviluppare un problema neurologico tra gli utilizzatori di nafazolina è stato di 9,5 (IC 95% 1,2-414).

Conclusioni. Bisognerebbe tenere presente nella prescrizione dei farmaci, soprattutto in campo pediatrico, che a volte per il trattamento di problemi poco rilevanti si espongono i bambini a rischi inutili.

CONTROLLO DI QUALITÀ SUI DATI INSERITI IN UN DATABASE INTERREGIONALE DI SEGNALAZIONE SPONTANEA

Moretti U. (a), Meneghelli I. (a), Camerlengo T. (a), Lombardo M. (b), Burzillieri L. (b),
Scotto S. (c), Motola D. (d), Resi D. (d), Giacomazzi M. (e), Velo G.P. (a)

(a) *Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona, Verona*

(b) *Assessorato Sanità, Regione Lombardia, Milano*

(c) *Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli, Milano*

(d) *Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci, Università di Bologna*

(e) *Assessorato Sanità, Regione Veneto, Venezia*

L'aumento negli anni del numero di segnalazioni spontanee ha fatto crescere l'esigenza di uno screening automatico che consenta una selezione di possibili segnali, prima di una loro valutazione qualitativa "caso per caso". Queste metodologie (analisi Bayesiana, Proportional Reporting Ratio, ecc.) vengono condotte su dati inseriti in un database. L'inserimento e la codifica dei dati riportati sulla scheda riveste così una importanza cruciale ai fini della determinazione dei segnali, in quanto tutte le metodiche di analisi quantitative dei segnali partono dal dato codificato.

Abbiamo in questo lavoro sviluppato una metodologia per il controllo dei dati inseriti, applicandolo al database interregionale Veneto – Provincia di Trento – Lombardia – Emilia Romagna e confrontandolo con il database ministeriale, dove il personale che inserisce i dati è molto più numeroso e presumibilmente meno addestrato (oltre il 90% delle segnalazioni viene inserito a livello delle ASL). L'analisi è stata fatta sulle schede con data di insorgenza della reazione avversa compresa tra 1/3/2002 e 31/5/2002, confrontando ogni scheda cartacea con quella inserita nel database interregionale e in quello ministeriale. Sono state incluse nell'analisi le schede con compilati almeno i campi relativi a farmaco, reazione, date di somministrazione e insorgenza della reazione (grado di documentazione OMS da 1 a 3). Nella valutazione degli errori si è partiti dalla definizione dei "punti chiave" di una segnalazione, in ordine crescente di importanza: la gravità, il rapporto di causalità farmaco-evento e il tipo di segnale. Sono stati quindi divisi i possibili errori nelle seguenti categorie, di importanza crescente:

- Tipo A: errore che non influenza nessuno dei tre "punti chiave";
- Tipo B: errore che può influenzare la gravità di una segnalazione;
- Tipo C: errore che può influenzare il giudizio di causalità farmaco-evento;
- Tipo D: errore che può influenzare il tipo di segnale.

Ogni campo della scheda di segnalazione è stato associato ad uno di questi possibili errori. Gli errori più gravi (di tipo D) sono associati principalmente alla codifica delle reazioni avverse e dei farmaci sospetti. I risultati mostrano come il database ministeriale abbia un numero di errori molto più alto di quello interregionale. Questa variazione è probabilmente legata all'alto numero di persone che inseriscono e codificano i dati e al loro minore addestramento. Una eccessiva decentralizzazione a questo livello penalizza la qualità del database e può portare ad una alterata ricerca dei segnali.

IL GAP TRA LE EVIDENZE SCIENTIFICHE E LA PRATICA CLINICA NELLA TERAPIA DEL CANCRO DELLA MAMMELLA METASTASTICO: I RISULTATI DI UNO STUDIO ITALIANO DI *DRUG UTILIZATION*

Patoia L. (a), Ballatori E. (b), Roila F. (c), Palazzo S. (d), Cinieri S. (e), Veronesi A. (f), Frassoldati A. (g), Fosser V. (h), Cetto G. (i), Drug Utilization Review Team in Oncology (DURTO), Breast Cancer Project

(a) *Medicina Interna e Scienze Oncologiche, A.O. di Perugia*

(b) *Unità di Statistica, Università, L'Aquila*

(c) *Oncologia Medica, A.O. di Perugia*

(d) *Oncologia Medica, Cosenza*

(e) *Istituto Oncologico Europeo, Milano*

(f) *Oncologia Medica, Aviano*

(g) *Oncologia Medica, A.O. di Modena*

(h) *Oncologia Medica, Vicenza*

(i) *Oncologia Medica, Università, Verona*

Obiettivo. Al fine di implementare programmi di miglioramento della pratica prescrittiva è necessario documentare il gap con le evidenze scientifiche. A tale proposito abbiamo effettuato uno studio di prevalenza in 87 centri oncologici italiani monitorando la prescrizione terapeutica in prima linea per le pazienti affette da cancro della mammella metastatico e confrontandola con le indicazioni del *Treatment Statement of Physiciian Data Query on Breast Cancer* (CancerNet, National Cancer Institute, cancer.net.nci.nih.gov/).

Metodi. Dal 16 al 23 marzo 2000 sono stati valutati tutti i pazienti affetti da cancro della mammella metastatico (CMM) afferiti agli 87 centri per qualsiasi tipo di terapia o per un follow-up.

Risultati. Su 2564 arruolati allo studio 947 (939 femmine e 8 maschi, età media 57, range 24-85) erano pazienti con CMM. In maniera inappropriata rispetto ai dati scientifici, 179/497 (36%) dei pazienti ER+ o PR+ hanno ricevuto un trattamento con chemioterapia (CT) e 127/497 (25,6%) un trattamento con la combinazione di CT e ormonoterapia (OT). Tali risultati sono ancora più rilevanti se si considerano le sedi di metastasi; tra le pazienti con ER+ o PR+ e metastasi solo alle ossa/tessuti molli la CT è stata utilizzata in 68/235 (28,9%) e la combinazione di CT+OT in 59/235 (25,1%). D'altro canto, rispettivamente 20/195 (10,3%) e 30/195 (15,4%) dei pazienti con ER-/PR- hanno ricevuto in maniera inappropriata una OT o la combinazione di OT e CT. Nuovamente, se si considera la sede di metastasi, il dato risulta ancora più sorprendente: infatti 20/85 (23,5%) dei pazienti con ER-/PR- e metastasi viscerali sono stati trattati con OT, da sola 5/85 (5,9%) o in combinazione con CT 15/85 (17,6%). Verrà presentata l'analisi dei fattori (relativi al tipo di Centro o alle caratteristiche del paziente) associati con le scelte inappropriate.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che nel caso della terapia di prima linea del CMM alcune scelte terapeutiche non risultano basate sulle evidenze scientifiche e rende disponibili informazioni su alcuni fattori associati a tali scelte inappropriate. Tali dati potrebbero e dovrebbero essere utilizzati come parte di una strategia audit and feedback per promuovere l'implementazione di linee guida basate sulle evidenze.

I TRATTAMENTI PSICOFARMACOLOGICI IN UN SERVIZIO DI SALUTE MENTALE

Pellegrino F., Mennella R., Malangone C., Del Buono G., Amato L., Cuomo L., Galani C., Giannullo S., Graziani A., Riva A., Troiano G., Vitale T., Forte M.

Dipartimento Salute Mentale ASL SA/1, Unità Operativa Salute Mentale distretto 96 ter, Costiera Amalfitana, Amalfi

Introduzione. Nel presente studio sono stati valutati i pattern prescrittivi in un servizio di salute mentale dell'ASL SA/1. Tale modalità operativa vuole rappresentare una possibilità di confronto con le linee guida e i risultati degli studi sperimentali e al tempo stesso un momento di riflessione sul proprio operato, per evidenziare eventuali aree problematiche che possono essere così oggetto di interventi migliorativi.

Metodi. Sono stati valutati, attraverso la revisione delle cartelle cliniche, i trattamenti in corso nel periodo settembre-ottobre 2001 in 377 pazienti, di età compresa tra i 15 e i 92 anni, seguiti regolarmente, con almeno due visite nell'ultimo anno.

Risultati. 342 pazienti ricevevano trattamenti con psicofarmaci. Il numero medio di farmaci prescritti è risultato pari a 2,2: tutti e 24 i pazienti con depressione maggiore erano in trattamento con antidepressivi – 18 con triciclici (TCA), 3 con SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), 3 con l'associazione SSRI-TCA); frequente era l'associazione con benzodiazepine (BDZ). 52 dei 65 pazienti con depressioni minori erano in trattamento farmacologico – 40 SSRI, 6 TCA, 3 NARI (NorAdrenaline Reuptake Inhibitor) –, 36 di essi in associazione a BDZ, 3 in trattamento solo con BDZ. Dei pazienti con disturbi schizofrenici 34 erano trattati con neurolettici *depot*, 23 con neurolettici *per os*, 22 con atipici e 10 con l'associazione tipici-atipici. Il 43% dei pazienti bipolari I e il 10% dei pazienti bipolari II erano in trattamento con 2 o più stabilizzatori (e/o con neurolettici rispettivamente nel 26% e nell'11% dei casi). Degli schizoaffettivi il 50% non era in terapia con nessun stabilizzatore, tutti erano in trattamento con neurolettici. Il 49% dei pazienti bipolari assumeva BDZ e il 23% antidepressivi. Il 75% dei pazienti con DOC (Disturbi Ossessivi Compulsivi) era in trattamento con antidepressivi (tutti SSRI) e il 25% con olanzapina e SSRI; frequente era l'associazione con BDZ (60%). Nel 10% dei casi era associato il neurolettico tipico (aloperidolo). Per quanto riguarda gli altri disturbi d'ansia, nel 70% dei casi veniva impiegato l'SSRI, nel 12% solo BDZ, nel 6% TCA e nel 12% neurolettici, frequente era l'associazione con BDZ (90%). Dei 12 pazienti con diagnosi di disturbo di personalità, 10 pazienti erano in trattamento farmacologico; il 50% con neurolettici tipici, il 30% con neurolettici atipici e il 20% solo con BDZ. Dei pazienti in trattamento con neurolettici, il 20% aveva in associazione anche antidepressivi (SSRI o triciclici) e il 30% BDZ.

Conclusioni. L'indagine mostra una elevata frequenza, diffusa in psichiatria, di politerapia nonostante ciò venga considerato negativamente dalle principali linee guida anche per l'aumento del rischio di reazioni avverse. Le BDZ sono di frequente utilizzate, in tutti i disturbi, in associazione al farmaco principale; nei disturbi bipolari risultano ancora decisamente sottoutilizzati gli stabilizzatori dell'umore. Nei disturbi schizofrenici risultano poco usati gli antipsicotici atipici, soprattutto al primo episodio, spesso poi sono somministrati in associazione all'antipsicotico tipico.

REAZIONI AVVERSE E CONSUMI DEI FLUOROCHINOLONI: RISULTATI DELL'ANALISI DI TRE ANNI DI SEGNALAZIONI SPONTANEE DALLA BANCA DATI INTERREGIONALE VENETO- PROVINCIA DI TRENTO-LOMBARDIA-EMILIA ROMAGNA

Piazzetta V. (a), Leone R. (a), Mozzo F. (a), Pilaastro G. (a), Venegoni M. (b), Cocci A. (b), Motola D. (c), Montanaro N. (c), Resi D. (c), Conforti A. (a)

(a) *Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona*

(b) *Divisione Medicina I, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli, Milano*

(c) *Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci, Università di Bologna*

I fluorochinoloni sono una classe di antibatterici ad ampio spettro largamente utilizzati nelle infezioni urinarie e respiratorie. Sono generalmente considerati farmaci ben tollerati tuttavia, negli ultimi anni, alcuni principi attivi sono stati ritirati dal mercato a causa di gravi reazioni avverse a livello epatico e cardiaco e lo sviluppo clinico di alcune molecole è stato interrotto per ragioni di tossicità. Sia negli USA che in Europa sono state recentemente diffuse avvertenze sul potenziale allungamento dell'intervallo QT, osservato con i fluorochinoloni più recenti, e sulle patologie del tendine che si confermano un effetto di classe il cui rischio aumenta negli anziani e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi.

Dal gennaio 1999 al dicembre 2001 sono state inviate alla banca dati interregionale (Veneto – Provincia di Trento – Lombardia – Emilia Romagna) 10.011 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR), 1.920 delle quali erano riferite ad antibatterici e 432 a fluorochinoloni.

Nel presente studio le segnalazioni attribuite ai fluorochinoloni, con un grado di causalità certa, possibile o probabile, sono state analizzate e correlate con il sesso e l'età dei pazienti e con i dati di prescrizione, allo scopo di stimare il tasso di segnalazione dei singoli principi attivi. La pefloxacinina è risultato il farmaco con il più alto tasso di segnalazione (982 segnalazioni/Defined Daily Dose/1000 abitanti/giorno) seguita da moxifloxacinina (356), rufloxacinina (221), e lomefloxacinina (196). Il 25% delle segnalazioni di ADR da fluorochinoloni hanno coinvolto la cute (per gli altri antibatterici queste reazioni rappresentano quasi il 60% del totale), mentre rispetto agli altri antibatterici sono risultate più elevate le percentuali di reazioni a carico del sistema nervoso centrale (12,2% vs 3,6%), dell'apparato muscolo-scheletrico (14,7% vs 0,3%) e le reazioni psichiatriche (9,3% vs 1,8%). Sono emerse alcune differenze significative nel profilo di tollerabilità dei singoli farmaci: la ciprofloxacina è risultata più frequentemente associata a reazioni cutanee, la levofloxacina e la pefloxacinina a reazioni muscolo-scheletriche e la rufloxacinina a disordini psichiatrici. Fra le reazioni gravi segnalate riportiamo: 16 disordini tendinei (12 rotture del tendine di Achille), in pazienti con età media di 72 anni (il 30% dei quali faceva uso concomitante di corticosteroidi), 10 reazioni di fotossicità, 4 casi di insufficienza renale, 2 di sindrome di Stevens-Johnson e due sindromi di Lyell. In tre pazienti si è verificato un aumento dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato) in seguito all'interazione tra warfarin e levofloxacina.

UN'ANALISI DEGLI ACCESSI AL SITO WWW.FARMACOVIGILANZA.ORG A TRE ANNI DALLA SUA CREAZIONE

Polimeni G. (a), Russo A. (a), Cupani C. (a), Fava G. (a), Salvo F. (a), Iacobelli M. (b),
Caputi A.P. (a)

(a) *Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di
Farmacologia, Università di Messina*

(b) *Direzione Medica Gentium S.p.A., Villa Guardia (CO)*

www.farmacovigilanza.org è un sito web sostenuto dalla Fondazione Gianfranco Ferro, una organizzazione no-profit tra le cui finalità vi è quella di aggiornare il personale sanitario sulle tematiche più attuali in tema di farmacovigilanza e sul corretto uso dei medicinali. A distanza di circa tre anni dalla sua creazione, il sito continua ad essere il principale punto di riferimento su queste problematiche. Ciò grazie al costante aggiornamento delle informazioni inserite (le sezioni vengono aggiornate ogni 15 giorni) e alla collaborazione di esperti del settore, provenienti principalmente dal mondo accademico. Oltre alla tradizionali sezioni già presenti (“Corso di farmacovigilanza”, “Fitovigilanza”, “SOS droga”, “Patologie iatrogene”, “Alterazioni dei parametri di laboratorio indotte da farmaci”, “Reazioni cutanee da farmaci” e “APUA”), il sito si è di recente arricchito di una nuova sezione (“Interazioni erbe-farmaci”). È inoltre iniziata un’attività di collaborazione con il Gruppo Zurich, volta a fornire a tutti gli utenti del sito una consulenza continua sulle principali tematiche normativo-assicurative che possono rientrare nell’ambito di interesse di coloro che operano nel settore medico e farmaceutico.

Gli utenti registrati, che hanno accesso alle sezioni del sito riservate ai soli operatori sanitari, sono attualmente 3561. Le categorie maggiormente rappresentate sono: medici di medicina generale (541), farmacisti privati (529), medici ospedalieri (420), responsabili di farmacovigilanza delle industrie farmaceutiche (384), farmacisti ospedalieri (277), medici specialisti (230), ricercatori non medici (196), studenti in medicina (192), medici ricercatori (111), medici specializzandi (100). Il numero degli accessi è in continua crescita, con una media mensile di oltre 200.000 pagine visitate. Sotto questo aspetto, il sito è riuscito nel suo scopo di portare le problematiche connesse alla sicurezza dei farmaci al di fuori dei canali tradizionali (soprattutto accademici), dando la possibilità a medici e farmacisti di avere accesso in maniera rapida e mirata alle informazioni sui farmaci in commercio e di utilizzarle nella loro attività professionale quotidiana.

LE VACCINAZIONI RACCOMANDATE: UN PROBLEMA DI FARMACOVIGILANZA E INFORMAZIONE

Pozzetto M. (a), Polito M. (f), Enrico F. (a), Ferraro L. (a), Marrazzo E. (b), Garrone G. (c), D'Ambrosio R. (d), Meda M. (e), Modolo G. (e), Vespa G. (f), Badano V. (e)

(a) Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASL 4, Torino

(b) Centro di documentazione sul Farmaco, ASL 1, Torino

(c) Dipartimento Materno Infantile, ASL 4, Torino

(d) UO Educazione Sanitaria, Dipartimento di Prevenzione, ASL 1, Torino

(e) Servizio di igiene e sanità Pubblica, Dipartimento di Prevenzione, ASL 1, Torino

(f) Dipartimento di Igiene, Università di Torino

Introduzione. Dalla constatazione che i genitori, spesso sottovalutano le conseguenze che potrebbe avere una mancata vaccinazione, e dalla scarsa sensibilità alla segnalazione spontanea di ADR (Adverse Drug Reactions) da vaccino da parte dei medici, nasce questo progetto, approvato dalla Regione Piemonte, che coinvolge tutta la città di Torino (circa 1.000.000 abitanti).

È stata considerata la fascia di età 0-14 anni (circa 100.000 individui) e coinvolge per la raccolta dei dati, i 4 ospedali muniti di Pronto Soccorso pediatrico più una azienda ospedaliera pediatrica, la banca dati dell'anagrafe vaccinale, i referenti della farmacovigilanza delle ASL-Aziende Sanitarie Ospedaliere torinesi.

Gli obiettivi sono:

- migliorare la *compliance* rispetto alle vaccinazioni raccomandate sensibilizzando i pediatri e migliorando l'informazione che arriva ai genitori;
- monitorare, in modo completo, le ADR da vaccino attraverso una vigilanza attiva.

Metodi. Dal gennaio 2002, sono stati organizzati incontri formativi con pediatri di libera scelta e ospedalieri allo scopo di sensibilizzarli alla segnalazione di ADR da vaccino.

Per un periodo di sei mesi (gennaio-giugno 2002), mediante analisi dei passaggi nei Pronto Soccorso pediatrici, sono stati selezionati sintomi correlabili a ADR da vaccino. Incrociando i dati dei suddetti pazienti con la banca dati dell'anagrafe vaccinale, si è verificato se, nei giorni precedenti al passaggio in ospedale, sia stato somministrato un vaccino allo stesso paziente. In caso positivo, un'analisi più approfondita cercherà di stabilire una correlazione certa tra somministrazione e reazione.

Risultati. Analizzando i dati dell'azienda ospedaliera pediatrica Regina Margherita del primo trimestre 2002, è emerso che circa un terzo dei passaggi in Pronto Soccorso avevano sintomi "correlabili" ad una ADR da vaccino. Più in dettaglio nel gennaio 2002 su 652 passaggi correlabili, in 30 casi nei 15 giorni precedenti è stata eseguita una vaccinazione, ma solo in 7 casi l'avvenuta vaccinazione risultava segnalata sui fogli di passaggio; quest'ultimo dato può essere indice della scarsa attenzione nei confronti delle ADR.

Con questo progetto, attualmente in corso, ci si aspetta di poter fornire dati più completi sull'incidenza e la gravità delle ADR da vaccino, che siano di aiuto a medici e genitori per una scelta consapevole della vaccinazione.

PROGETTO CRONOS: CONFRONTO DEI DATI RELATIVI AI PAZIENTI RESIDENTI IN TRE ASL DEL LAZIO

Salotti R. (a), Buggè A. (a), Cerilli B. (b), Checcoli A. (c), Bindi L. (d), Martini G. (e),
Veo L. (f), Montecchiani C. (f), Auciello P. (f)

(a) *Dipartimento Farmaceutico ASL Roma C, Roma*

(b) *Dir. Generale Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza, Min. Salute, Roma*

(c) *Farmacista Consulente Dipartimento Farmaceutico ASL Roma C, Roma*

(d) *Dir. Generale Sanità Pubblica Veterinaria Alimenti e Nutrizione, Min. Salute, Roma*

(e) *Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Rieti, Rieti*

(f) *Dipartimento del Farmaco ASL Roma D, Roma*

Introduzione. La Commissione Unica del Farmaco, con Decreto 20 luglio 2000, ha predisposto un protocollo di monitoraggio dei piani terapeutici di trattamento farmacologico dei pazienti affetti da demenza di Alzheimer, denominato Progetto CRONOS. È stata effettuata un'analisi e un confronto dei dati relativi ai pazienti residenti in tre ASL del Lazio al fine di un'interpretazione epidemiologica degli stessi. Uno degli obiettivi primari del monitoraggio dei piani di trattamento a livello nazionale è una migliore definizione qualitativa degli eventi avversi potenzialmente correlati alla terapia. Obiettivo del presente studio è analizzare i dati raccolti confrontandoli con i primi dati nazionali disponibili e con quelli della letteratura scientifica, con particolare attenzione alle eventuali reazioni avverse riscontrate.

Metodi. Per ogni paziente sono state numerate progressivamente tutte le schede partendo dalla prima visita successiva effettuata ad un mese dall'inizio della terapia numerata come scheda 1. Tutti i dati desumibili dalle schede 2 ministeriali di trattamento sono stati imputati in un data base Access appositamente realizzato. Sono state eseguite delle sintesi ed elaborazioni statistiche. Alcuni dati epidemiologici e tutti i dati relativi alle reazioni avverse sono stati oggetto di un confronto tra le tre ASL, la realtà nazionale e la letteratura scientifica. Il periodo in esame è stato ottobre 2000 ottobre 2002.

Risultati. Alcuni risultati preliminari, ricavati a luglio 2002, sono riportati di seguito rispettivamente per l'ASL Roma C, l'ASL Roma D e l'ASL di Rieti:

- pazienti reclutati: 412, 446, 148.
- numero di reazioni avverse: 45, 85, 2.
- sesso: maschi (149, 144, 58); femmine (263, 302, 90).
- farmaci prescritti: donepezil (pazienti 239, 279, 71); galantamina (pazienti 35, 28, 1); rivastigmina (pazienti 111, 125, 58).

Conclusioni. Il confronto dei dati epidemiologici preliminari ha mostrato una sostanziale sovrapposibilità dei risultati. Riguardo le reazioni avverse c'è una variabilità che verrà analizzata al termine dello studio. Il confronto di realtà locali diverse e quindi un campione esteso permette di verificare la maggiore o minore uniformità di trattamento, la tollerabilità dello stesso nonché numerosi altri parametri epidemiologici con risultati statisticamente significativi.

MONITORAGGIO DELL'USO DEI COX-2 INIBITORI IN MEDICINA GENERALE

Salotti R. (a), Costantino D. (b), Anecchino C. (c), Romero M. (c)

(a) Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, ASL RM/C

(b) Ufficio Aziendale di Farmacovigilanza, ASL 11 Reggio Calabria

(c) Centri Studi Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, S. Maria Imbaro (CH)

L'area culturale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) di farmacovigilanza sta coordinando uno studio nazionale di monitoraggio dell'uso dei Cox-2 inibitori in medicina generale.

Questi farmaci, in commercio da circa un anno, dovrebbero garantire una minore tossicità gastroenterica rispetto ai FANS (Farmaci Antinfiammatori non Steroidei) tradizionali, ma recenti trial evidenziano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari; inoltre, a livello internazionale è in discussione la correttezza scientifica dei maggiori studi clinici finora effettuati su questi principi attivi.

Gli obiettivi dello studio sono: registrare le motivazioni della prescrizione di Cox-2 inibitori; rilevare ed esaminare gli eventuali problemi (reazioni avverse, ecc.); verificare le eventuali terapie concomitanti per ricavare eventuali indicatori di rischio.

Metodi. Il periodo di osservazione è marzo-ottobre 2002 e prevede un mese iniziale per l'arruolamento dei pazienti. È stata elaborata una scheda per la registrazione dei dati del paziente al momento dell'arruolamento e al follow-up ovvero al verificarsi di un evento avverso. Hanno aderito 28 Servizi Farmaceutici che hanno coinvolto 350 medici; i dati sono elaborati dal Centro Studi SIFO.

Risultati. Sono stati, ad oggi, elaborati i dati relativi a 8 centri (62 medici). Il campione è costituito da 400 pazienti, il 62% dei quali con più di 65 anni (età media 68); il 71% è costituito da donne. La molecola più prescritta risulta il celecoxib (62%), anche come prima prescrizione (53% celecoxib, 48% rofecoxib); il rofecoxib è preferito dalla prescrizione specialistica (40% vs 29% celecoxib). I Cox-2 inibitori vengono prescritti nel 78% per osteoartrosi, nel 17% nell'artrite, nel 20% per altre patologie articolari, nel 3% in patologie varie. I pazienti presentano due (24%) o tre patologie (11%) concomitanti: 60,7% di tipo cardiovascolare (67% ipertensione, 14% cardiopatie), 23,2% endocrino e 18,2% gastrointestinale. Il 48% dei pazienti assume altri farmaci: 30% ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inibitori, 31% diuretici, 24% entrambi.

Conclusioni. I dati preliminari indicano che la prescrizione di Cox-2 inibitori include pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, già correlato all'uso del farmaco. L'elaborazione definitiva e completa di follow-up fornirà informazioni interessanti per la definizione/valutazione del profilo di beneficio-rischio dei Coxib.

USO DELLA “RISORSA FARMACO” DA PARTE DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE IN RAPPORTO ALLA VALORIZZAZIONE DELL’ASSORBIMENTO DI RISORSE RELATIVAMENTE A RICOVERI, SPECIALISTICA E PRESTAZIONI AGGIUNTIVE

Salvadori P.

UO Organizzazione dei Servizi Sanitari di base, Azienda USL 11, Empoli (FI)

Il Distretto socio-sanitario di Empoli comprende 5 comuni, per un totale di 86.306 abitanti (al 31/12/01), 74 Medici di Medicina Generale (MMG) distinti in 7 Team comunali. I Team sono aggregazioni che superano la logica dei gruppi, cooperative o altre aggregazioni permettendo a tutti i MMG di partecipare in forma aggregata alla “vita del Distretto”.

Per l’anno 2000, a seguito di laboriosi calcoli, dovuti anche ai tempi lunghi di restituzione dati da parte della Regione Toscana, sono stati calcolati i valori medi relativamente a spesa farmaceutica, ricoveri (valorizzati secondo i DRG, Diagnosis Related Group), specialistica e prestazioni aggiuntive degli MMG. Tali calcoli sono stati realizzati standardizzando sulle varie fasce di popolazione, in modo da eliminare il fattore confondente dell’età e rendendo quindi paragonabili tra loro tutte le *performance* di ciascun singolo MMG.

Si sono avuti pertanto valori medi pesati così suddivisi per ciascun abitante residente (spesa media *pro capite* pesata): spesa farmaceutica L. 283.965, ricoveri L. 732.782, specialistica (esami e visite) L. 181.010, adp/adi /ppip/rsa L. 8560.

Considerando l’assorbimento superiore al 10% come indicatore di superamento di budget nel sistema delle cure primarie si può notare che su 73 MMG totali del Distretto socio-sanitario n. 1:

- (16%) lo hanno superato *in toto* come somma delle 4 variabili considerate;
- 19 (26%) lo hanno superato per la farmaceutica;
- (17%) per i ricoveri;
- 25 (34%) per la specialistica;
- 21 (28%) per adp/adi/ppip/rsa.

Rispetto al numero di variabili superate del 10%:

- 5 (6%) MMG ne hanno superate tre;
- 17 (23%) MMG ne hanno superate due;
- 26 (36%) MMG ne hanno superate una sola;
- 25 (35%) MMG non ne hanno superata nessuna, hanno pertanto dei valori per ciascuna delle 4 variabili considerate che non superano più del 10 % i valori medi sopra riportati.

STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SULL'UTILIZZO DELL'EPOETINA NELLE ASL DELLA CALABRIA

Scillia C. (a), Maione M. (a), Costantino D. (b), Scalese M. (c), Piro B. (d), Ferrajolo R. (d), Florio L. (e), Lista M. (e), Garaffo C. (f), Talarico A. (g), De Stefano G. (g), Genovese M. (g), Pane A. (h), Capolupo C. (a), Aloe J. (a), Gatti G. (a), La Padula A. (i), Gresia A. (i), Squillacioti A. (j), Guido M. (j), Meo A. (j), Scalise G. (j), Serrao G. (k), Saccà M. (h)

(a) ASL 6 Lamezia Terme (b) ASL 11 Reggio Calabria
(c) Scuola di Specializ. in Farmacia Ospedaliera, Univ. "Magna Graecia", Catanzaro
(d) ASL 4 Cosenza (e) ASL 1 Paola
(f) ASL 8 Vibo Valentia (g) ASL 7 Catanzaro
(h) ASL 3 Rossano (i) ASL 2 Castrovillari
(j) ASL 5 Crotone (k) Azienda Ospedaliera di Catanzaro

Introduzione. La sorveglianza della popolazione che utilizza l'epoetina nasce dal bisogno di approfondimento di un settore rilevante in termini di carichi assistenziali e di complessità terapeutica. L'obiettivo è rilevare la prevalenza delle patologie e l'utilizzo dell'epoetina in Calabria nell'anno 2001, mediante l'analisi dei dati di prescrizione territoriale e di consumo ospedaliero.

Metodi. È stata effettuata la mappatura dei dati provenienti da 7 Servizi Farmaceutici Territoriali e 10 Ospedali (circa il 65,8% della popolazione calabrese) attraverso: schede segnalazione RU, schede Legge 648/1996, dati consumo ospedaliero.

Risultati. Dall'elaborazione delle 2.383 schede pervenute risultano in trattamento 1.649 pazienti, di cui il 27,2% con età tra 71-80 e il 26,2% tra 61-70. Le patologie prevalenti risultano l'anemia da IRC (47,5%), l'anemia da chemioterapia-antiblastica (47,8%), le sindromi mielodisplastiche (2,2%), patologie similari (2,5%) alcune delle quali non autorizzate. Il 46,3% delle prescrizioni proviene dai reparti di Nefrologia-Emodialisi, il 32,4% dall'Oncologia, il 12,2% dall'Ematologia e il 5% da reparti vari, non tutti individuati come centri autorizzati. Nell'anemia da IRC, il 25,8% è esposto a 4000 U.I./settimanali come prima prescrizione, il 27,4% come prosecuzione terapia. Nell'anemia da chemioterapia antiblastica il 57,9% è esposto a 30.000 UI/settimanali come prima prescrizione, il 52,5% come prosecuzione terapia. Nelle sindromi mielodisplastiche il 50% è esposto a 30.000 UI/settimanali come prima prescrizione, il 61,5% come prosecuzione terapia. In ambito ospedaliero si registra un consumo di 77.609.000 UI/annue, (92,4% in Emodialisi, 1,9% in Oncologia, 2,5% in Ortopedia) con una spesa pari al 9,9% dell'intera spesa farmaceutica ospedaliera. Sul territorio, rispetto alla posologia prevista dalla scheda RU risultano erogabili 641.036.286 UI: incrociando tali dati con quelli della spesa farmaceutica convenzionata realmente sostenuta (2,3% dell'intera spesa territoriale) si osserva uno scostamento notevole, spiegabile con schemi posologici previsti di durata superiore all'effettivo utilizzo dell'epoetina, in particolare nell'anemia da chemioterapia-antiblastica.

Conclusioni. L'analisi dei dati di prescrizione e di utilizzo dell'epoetina trova conferma in letteratura. Vari studi di farmaco-economia hanno permesso di validare l'uso progressivamente "allargato" del farmaco nell'ottica di contenimento di costi generali (ospedalizzazioni, ecc.); la terapia ha comunque bisogno di un target personalizzato; esistono linee guida che permettono di ottimizzare il connubio fra risorse disponibili e risultati desiderati.

CONSUMO DEI FARMACI GENERICI IN ITALIA NEL 1° SEMESTRE 2002

Sorrentino C. (a), Da Cas R. (a), Menna A. (b), Traversa G. (a)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena*

Introduzione. La recente normativa sui farmaci fuori brevetto e generici (di seguito genericabili) introdotta nel 2001 prevede che solo il farmaco più economico sia interamente rimborsato. Questo nuovo sistema di rimborso ha introdotto due importanti innovazioni: un principio di concorrenza sul prezzo tra farmaci uguali, e un decentramento della responsabilità di controllo a livello regionale.

Obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare i dati di consumo del 1° semestre 2002 e dello stesso periodo dell'anno precedente per descrivere l'impatto di tale provvedimento sulla spesa farmaceutica pubblica.

Metodi. Utilizzando i dati di consumo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sul territorio degli anni 2001-2002, elaborati dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali, è stata condotta un'analisi sui farmaci genericabili in base all'ultima lista pubblicata dal Ministero della Salute (8 luglio 2002).

Risultati. In Italia, il consumo di farmaci genericabili nel 1° semestre 2002 è stato di 1,6 miliardi di DDD (Defined Daily Dose) e 805 milioni di € pari al 21% delle dosi prescritte e al 12% della spesa farmaceutica lorda.

Rispetto allo stesso periodo del 2001 si è osservata una riduzione del 21% della spesa lorda quasi interamente dovuta all'abbassamento dei prezzi (-10%). A fronte di una sostanziale stabilità del consumo complessivo di farmaci (+0,4%), la diminuzione (-8%) delle dosi prescritte è probabilmente dovuta allo spostamento dei consumi verso specialità prive di generici.

In complesso si è ottenuto un risparmio di 97,5 milioni di € (calcolato come differenza tra la spesa reale del 1° semestre 2002 e la spesa ottenuta applicando al numero di confezioni vendute nel periodo i prezzi del 2001). Un ulteriore risparmio di circa 32 milioni di € deriva dalla compartecipazione dei cittadini che hanno pagato la differenza rispetto al prezzo di rimborso.

L'effetto più evidente si ha nella categoria terapeutica degli antimicrobici per uso sistemico dove si osserva una diminuzione della spesa del 40% a fronte di una lieve contrazione delle quantità (-4%). Segue la categoria dei farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico che presenta una diminuzione della spesa del 31% (quantità:-5%, prezzi:-25%).

Conclusioni. La normativa sui farmaci genericabili ha avuto come principale conseguenza una diminuzione della spesa, soprattutto per alcune categorie terapeutiche come gli antimicrobici per uso sistemico e i farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico. Tale effetto si è realizzato soprattutto per la riduzione dei prezzi avvenuta in seguito alla definizione di un nuovo prezzo di rimborso all'interno dell'SSN. Particolare attenzione va posta a livello regionale per valutare lo spostamento delle prescrizioni dai genericabili verso farmaci equivalenti più recenti e dunque più costosi.

CORRELAZIONE GEOGRAFICA TRA USO DI ANTIBIOTICI E RESISTENZA ANTIBIOTICA IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Spila Alegiani S. (a), Boccia D. (a), Moro M.L. (b), Pantosti A. (c), Traversa G.(a)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Agenzia Sanitaria Regionale, Area di Programma Rischio Infettivo, Bologna*

(c) *Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. Sono ormai numerose le osservazioni che suggeriscono che l'uso di antibiotici può favorire l'insorgenza di microrganismi resistenti. L'obiettivo del presente studio è quello di descrivere la variabilità regionale dell'uso degli antibiotici e di valutare l'associazione con la antibiotico-resistenza.

Metodi. Quasi il 95% degli antibiotici prescritti in Italia è a carico dell'SSN. Dal 2000 sono disponibili, tramite il Ministero della Salute (rapporti dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci, OsMed), i dati di prescrizione dei farmaci dell'SSN a livello regionale. Il consumo degli antibiotici (categoria ATC J01) è espresso in Dosi Definite Die (DDD) per 1000 abitanti. I dati di antibiotico-resistenza si riferiscono a ceppi invasivi di *S. Pneumoniae* raccolti nell'ambito del progetto EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), isolati da 64 laboratori ospedalieri di microbiologia clinica sparsi su tutto il territorio nazionale nel periodo 1999-2000. Il consumo di antibiotici in ogni regione, nel suo complesso e suddiviso nella classi più prescritte (β -lattamici e macrolidi), è stato correlato alla prevalenza di resistenza a eritromicina e penicillina.

Risultati. Nel 2000 in Italia sono state consumate 21,3 DDD per 1000 abitanti die di antibiotici, pari a circa 100 milioni di confezioni. Si osserva un netto gradiente Nord-Sud: la regione con il più alto consumo di antibiotici è stata la Campania (30,0 DDD) e quella con il più basso consumo il Trentino Alto Adige (13,6 DDD). La variabilità regionale aumenta per gli antibiotici iniettivi (da 0,1 DDD a 2,4 DDD). Il 56% e il 23% del consumo di antibiotici è dato dall'uso di macrolidi e di β -lattamici rispettivamente. La resistenza a penicillina è stata pari al 11,4%, quella a macrolidi pari al 28,9%, con grandi differenze geografiche (valori più elevati di resistenza nelle regioni del Centro-Sud). Dall'analisi di regressione lineare è risultata una forte correlazione geografica (gradiente Nord-Sud) tra l'uso di antibiotici e l'antibiotico-resistenza. In particolare, si è osservata una forte associazione tra l'uso dei macrolidi e la resistenza a eritromicina ($R=0,93$; $p<0,001$) e tra l'uso di β -lattamici e la resistenza a penicilline ($R=0,81$; $p=0,004$).

Conclusioni. In Italia, oltre ad un elevato livello medio di consumi di antibiotici nella popolazione, si osserva anche una elevata variabilità regionale, con livelli di uso più elevati nel centro-sud. Nel nostro studio è emerso come il consumo di macrolidi e β -lattamici è fortemente associato alla eritromicina-resistenza e alla penicillina-resistenza. Nonostante l'uso degli antibiotici sia solo uno dei fattori che può determinare l'antibiotico-resistenza, è anche uno dei pochi su cui si può intervenire in maniera concreta.

EPATOTOSSICITÀ DA FANS: STUDIO EPIDEMIOLOGICO NELLA POPOLAZIONE DELL'UMBRIA

Traversa G. (a), Bianchi C. (a), Abraha I. (b), Da Cas R. (a), Venegoni M. (c)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Servizio II – Programmazione socio-sanitaria dell'assistenza di base e/o ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico, Regione Umbria, Perugia*

(c) *Divisione Medicina I, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli, Milano*

Introduzione. Il 18 marzo 2002 la National Agency for Medicines (NAM) finlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione della nimesulide, sulla base dell'osservazione di un'alta frequenza di eventi avversi di tipo epatotossico. In considerazione del fatto che l'Italia rappresenta il Paese con i livelli d'uso di nimesulide più elevati nel mondo, si è deciso di approfondire la valutazione del rischio epatotossico associato a questa sostanza. Nel 2001, l'uso di nimesulide in Italia ha raggiunto 18 DDD (Defined Daily Dose) per 1000 abitanti die, corrispondenti a oltre 25 milioni di confezioni vendute e al 30% circa del consumo totale di FANS (Farmaci Antinfiammatori non Steroidei).

Obiettivi. Obiettivi specifici dello studio sono: stimare l'aumento di rischio associato all'uso di FANS e confrontare l'epatotossicità acuta associata a nimesulide con quella associata agli altri FANS.

Definizione della coorte e dell'esposizione. A partire dall'anagrafe degli assistibili della regione Umbria (835.000 soggetti) è stata individuata, tramite record linkage con l'archivio delle prescrizioni, una coorte di soggetti che nel periodo 1/1/1997-31/12/2001 hanno ricevuto almeno una prescrizione di FANS a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Ogni soggetto è entrato in studio a partire dalla prima prescrizione ed è rimasto in osservazione fino al verificarsi del primo di questi eventi: ospedalizzazione per epatite; completamento di 12 mesi successivi la prescrizione di un FANS; decesso; fine dello studio (31/12/2001). I soggetti sono stati caratterizzati in base all'esposizione a FANS definita come "corrente" (durata della prescrizione, calcolata in base alle DDD, più 2 settimane); "recente" (90 giorni successivi la fine del periodo corrente) e "non uso" (periodo successivo fino al completamento dei 12 mesi). Per l'uso concomitante di FANS differenti l'esposizione è stata definita "mix".

Eventi in studio e analisi dei dati. L'evento di interesse è rappresentato dall'ospedalizzazione per epatopatia acuta non infettiva (ICD-9: 573.3, 570, 576.8, 573.8 e 573.9), identificata nell'archivio regionale delle dimissioni ospedaliere. In una seconda fase, mediante scheda di rilevazione, sono state riviste le cartelle cliniche per acquisire informazioni sull'anamnesi clinica e farmacologica necessarie a confermare la qualità della diagnosi e ad identificare la data di insorgenza dei sintomi. Sono stati esclusi i soggetti con una precedente diagnosi di epatite cronica o con diagnosi concomitante di tumore. Il disegno dello studio prevede il controllo di fattori confondenti quali: età e sesso; altre prescrizioni concomitanti di farmaci diversi dai FANS; ricoveri precedenti.

Risultati. Verranno presentati i dati d'uso di FANS del periodo 1997-2001 e i risultati preliminari relativi alla stima dell'epatotossicità dell'insieme dei FANS per l'anno 2001.

STUDIO DEI CRITERI DECISIONALI DELLA PRESCRIZIONE FARMACOLOGICA E LA SEGNALAZIONE IN FARMACOVIGILANZA

Zotti A.M. (a), Ragazzoni P. (b), Chianale M.P. (c), Bonomi L. (c), Berutti U. (d)
(a) *Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Veruno (NO)*
(b) *Scuola di Specializzazione in Psicologia della Salute, Università di Torino*
(c) *Dipartimento Territoriale ASL 5 Collegno (TO)*
(d) *Dipartimento Farmaco ASL 5 Collegno (TO)*

L'ASL 5 di Collegno (TO), in collaborazione con la scuola di Specializzazione in Psicologia della Salute dell'Università di Torino, sta svolgendo un progetto di ricerca, su finanziamento regionale, con i seguenti scopi:

1. studio delle conoscenze e delle motivazioni dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei farmacisti in tema di farmacovigilanza;
2. studio delle cognizioni e abitudini degli MMG che guidano la prescrizione farmacologica;
3. studio delle relazioni tra processo decisionale della prescrizione e criteri di segnalazione.

La prima fase dello studio è consistita in 6 *focus group* con MMG dei 5 distretti, farmacisti e pediatri (per un totale di 40 partecipanti) atti ad evidenziare i punti critici del sistema di farmacovigilanza, eventuali problematiche locali e gli elementi psicologici inerenti alla prescrizione farmacologica e la sottosegnalazione in tema di farmacovigilanza.

I risultati evidenziano come le principali cause di sottosegnalazione siano imputabili, in linea con le ricerche internazionali, a non conoscenza su come, cosa e quando segnalare, oltre ad aspetti personali (senso di colpa, paura, diffidenza, pigrizia, non percezione dell'utilità della segnalazione) e aspetti inerenti al rapporto con il paziente (rapporto poco approfondito, scarsa fiducia del paziente).

I criteri che guidano la prescrizione farmacologica sono legati ad aspetti personali (conoscenza, esperienza, valutazione del farmaco in termini d'efficacia, maneggevolezza ed economicità) e ad aspetti di contesto (prescrizione del medico specialista, insistenza del paziente, condizionamento da parte degli informatori farmaceutici e passa parola tra colleghi).

Un risultato immediato dei *focus group* è stata la formalizzazione di proposte concrete per l'aggiornamento e la formazione permanente degli MMG in materia di farmacovigilanza.

Dai dati dei *focus group* e dall'analisi della letteratura scientifica in argomento è stata costruita un'intervista semistrutturata atta ad evidenziare credenze in tema di farmacovigilanza, aspettative e motivazioni professionali degli operatori sanitari in relazione all'argomento, criteri che guidano la prescrizione farmacologica e abitudini prescrittive. L'intervista, dopo la validazione di contenuto e costruito su un gruppo pilota (attualmente in corso) sarà somministrata al 20% dei soggetti estratti casualmente dal totale degli MMG, pediatri di libera scelta e farmacisti (n. tot=427) dell'ASL 5.

INDICE DEGLI AUTORI

Abraha I.....	42	Cetto G.....	31
Aloe J.....	39	Checcoli A.....	36
Amato L.....	32	Chianale M.P.....	43
Ambrois P.....	15	Cini E.....	2
Ancchino C.....	37	Cini E.....	10
Aquilani S.....	1	Cinieri S.....	31
Auciello P.....	36	Cipolletta M.....	12
Badano V.....	35	Cocci A.....	33
Bagatella M.....	15	Conforti A.....	33
Ballatori E.....	31	Conti M.....	1
Banchelli G.....	2	Costantino D.....	11; 37; 39
Banfi F.....	22	Creazzola S.....	12
Barbino P.....	29	Cuomo L.....	32
Belli S.....	3	Cupani C.....	34
Berutti U.....	43	D'Ambrosio R.....	35
Biagiarelli V.....	11	Da Cas R.....	29; 40; 42
Bianchi A.....	17	Da Dalt L.....	29
Bianchi B.....	5	Damiani T.....	13; 14
Bianchi C.....	42	De Marino C.....	12
Bindi L.....	36	De Rosa M.....	12
Boccia D.....	41	De Stefano G.....	39
Bodda D.....	15	Degliesposti M.....	27
Bonomi L.....	43	Del Buono G.....	28; 32
Brasero P.C.....	4	Di Bisceglie D.....	21
Bressan E.....	29	Dibartolomeo M.R.....	16
Brugnara M.....	3	Drug Utilization Review Team in Oncology.....	31
Buggè A.....	36	Enrico F.....	15; 35
Burzillieri L.....	30	Faggiano M.E.....	16
Caffari B.....	5	Fava G.....	18; 34
Camerlengo T.....	30	Ferlito C.....	2
Capolupo C.....	39	Ferrajolo R.....	39
Caputi A.P.....	18; 34	Ferraro L.....	15; 35
Carniel L.....	6	Fiorio E.....	15
Carpeggiani A.....	6	Firenzuoli F.....	17
Caso C.....	21	Florio L.....	39
Castaldini I.....	7	Font M.....	6
Castellaccio M.....	24	Fonzi E.....	3
Cavrini G.....	7; 8	Forcella E.....	17
Cecchi E.....	2	Forte M.....	28; 32
Cerilli B.....	36	Fosser V.....	31
Cesari R.....	9	Frassoldati A.....	31
Cesari R.....	25		

Galani C	32	Martelli A.....	4
Galdo M	12	Martini G.	36
Galli D.....	22	Marziantonio G.....	1
Garaffo C.....	39	Mastroiacovo P.	29
Garrone G.....	35	Mazzanti G.....	17
Gatti G.....	39	Mazzola M.,	5
Genovese M.	39	Meda M.....	35
Giacomazzi M.	30	Meneghelli I.....	30
Giannullo S	32	Menna A.....	40
Giustini S.....	18	Mennella R.....	28; 32
Gomma P.....	19	Menniti-Ippolito F.....	17; 29
Gori L.....	17	Meo A.....	39
Gotta E.B.....	24	Minesso E.....	6
Grassi L.....	1	Miolo N.....	4
Graziani A.....	32	Modolo G.....	35
Gresia A.....	39	Mongillo B.....	29
Grinta R.....	20	Montanaro N.....	33
Grossetti M.....	4	Montecchiani C.....	36
Grossi P.....	22	Montinaro P.	23
Guido M.....	39	Moretti U.	30
Iacobelli M.....	34	Moro M.L.....	41
Juvenal E.....	15	Motola D.....	30; 33
La Bella G.....	12	Mozzo F.....	33
La Padula A.....	39	Mugelli A.....	2
Labate D.....	11	Paggi S.....	1
Laner B.....	3	Palazzo S.....	31
Lattarulo M.	16	Pandolfi P.....	7; 8
Lenco A.....	21	Pane A.....	39
Leone A.....	21	Pantosti A.....	41
Leone R.....	33	Patoia L.....	31
Leoni O.....	22	Pelagotti F.....	10
Lista M.....	39	Pellegrino F.....	28; 32
Lombardo M.	30	Petti C.....	1
Lombardozzi L.....	23	Piazzetta V.....	33
Loru G.....	24	Pilastro G.....	33
Magnani M.....	25	Pintore G.....	24
Mainardi G.....	26	Piras L.....	24
Maione M.....	39	Piro B.....	11; 39
Malangone C.....	28; 32	Polimeni G.....	18; 34
Malesci A.....	22	Polito M.	35
Maltoni S.....	25	Pozzetto M.....	35
Malvi C.....	9	Pugliese A.L.....	29
Malvi C.....	25; 27	Ragazzoni P.	43
Mancusi L.....	1	Rambaldi B.....	3
Manzoli M.....	9	Raschetti R.....	17
Marrazzo E.....	35	Renna S.....	29

Resi D.....	30; 33	Sorrentino C.....	40
Riva A.....	28; 32	Spila Alegiani S.....	41
Rizza V.....	15	Squillacioti A.....	39
Roila F.....	31	Talarico A.....	39
Roli G.....	8	Tendi E.....	2; 10
Romero M.....	37	Tongiani M.R.....	21
Rossi E.....	12	Traversa G.....	29; 40; 41; 42
Rossi R.....	29	Tripodi L.....	11
Russo A.....	34	Troiano G.....	32
Saccà M.....	39	Tugnoli F.....	27
Saggiomo G.....	29	Vaiani M.....	10
Sagliocca L.....	29	Velo G.P.....	30
Salotti R.....	36; 37	Venegoni M.....	33; 42
Salvadori P.....	38	Veo L.....	36
Salvo F.....	18; 34	Veronesi A.....	31
Scalese M.....	39	Vespa G.....	35
Scalise G.....	39	Vetrano F.....	29
Scillia C.....	39	Vitale T.....	32
Scotto S.....	30	Vittori M.T.....	1
Serrao G.....	39	Zorzi G.....	29
Sessa A.....	18	Zotti A.M.....	43

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2002 (n. 4) 1° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*