

**Materiali/metodi.** In due campioni di saliva intera presi in esame vengono aggiunti crescenti quantità di beclometasone, di budesonide e di fluticasone. La concentrazione di proteine salivari totali è stata determinata attraverso il metodo del biuretto mentre per le mucine è stato utilizzato un metodo basato sull'utilizzo dell'alcian blu che ha una alta specificità per le mucine acide e ne ha permesso l'identificazione. I risultati sono stati poi analizzati statisticamente con la T di Student.

**Risultati.** Non sussiste un trend lineare della precipitazione delle mucine e delle proteine totali con l'aumento della concentrazione di tutti e tre i corticosteroidi. Nelle normali condizioni di utilizzo clinico dei corticosteroidi si raggiunge il valore più elevato per le proteine totali (31%) e le mucine, (37%), considerando il beclometasone. La quantità di mucine precipitate dal beclometasone e dalla budesonide è statisticamente significativa  $p \leq 0,05$ , rispetto alle proteine totali; ma non per il fluticasone,  $p = 0,092$ . L'interazione dei corticosteroidi con la saliva intera precipita le mucine. Questo risultato è probabilmente dovuto alla formazione di un complesso di mucina-farmaco che presenta una nuova struttura derivata da una possibile alterazione del filamento peptidico e dalla modifica della polarità intorno al residuo di triptofano. Questo risultato è in accordo con un recente studio spettroscopico, UV-Vi, dove sono stati impiegati prednisolone e una mucina commerciale. La precipitazione in una minore quantità di altre proteine è dovuta solo alle interazioni idrofobiche. Si è scoperto che l'insolubilità quasi totale in acqua rende meno efficace il fluticasone.

**Conclusioni.** La precipitazione delle mucine da parte dei corticosteroidi può diminuire le difese naturali della mucosa orale sensibilizzando l'insorgere di patologie a carico dell'apparato orofaringeo.

**Bibliografia.** 1) PubMed; 2) Schede tecniche dei farmaci; 3) Banche dati internazionali; 4) Tecniche di analisi spettroscopica.

## FARMACOVIGILANZA

### POLMONITE PNEUMOCYSTIS JIROVEICII DA MTOR INIBITORE, EVEROLIMUS, NELLA TERAPIA DI SECONDA LINEA DEL CARCINOMA RENALE METASTATICO. CASE REPORT

E. Castellana\*, M.R. Chiappetta, F. Cattel  
S.C. Farmacia Ospedaliera, Città della Salute e della Scienza ~ Torino

**Background e obiettivi.** La polmonite da pneumocystis jirovecii (PJP), in passato tipica nelle infezioni da HIV, con lo sviluppo delle nuove terapie immunomodulanti, risulta sempre più ricorrente nella pratica clinica. Everolimus, inibitore selettivo del mTOR (mammalian target of rapamycin), viene utilizzato contro il rigetto nel trapianto d'organo ed anche per il trattamento di una gamma di tumori, compresi neuroendocrini, renali e della mammella. Presentiamo un case report di PJP nel trattamento di seconda linea del carcinoma renale metastatico con everolimus, di un paziente di sesso maschile, 52 anni, in terapia con everolimus da un mese, che viene ricoverato per polmonite interstiziale bilaterale. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di approfondire il caso al fine di individuare l'eventuale correlazione con il farmaco.

**Materiali/metodi.** Per l'individuazione di casi analoghi al nostro è stata analizzata la letteratura, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), Eudravigilance. È stata eseguita sul paziente una tomografia assiale computerizzata (TC) ed il lavaggio broncoalveolare (BAL). È stato applicato l'algoritmo di Naranjo.

**Risultati.** La consultazione dell'RCP e della letteratura ha evidenziato casi di polmonite da PJP associato al trattamento con everolimus. L'interrogazione di Eudravigilance ha riportato numerosi casi di polmonite, non fornendo però la possibilità di individuare quelle dovute al PJP. La RNF ha invece riportato solo un caso dovuto al fungo. Gli esiti della TC hanno rivelato estesi tenui addensamenti parenchimali con aspetto a vetro smerigliato, in entrambi i lobi superiori, in prima ipotesi di natura flogistica, con analoghe limitate aree di incremento della densità polmonare nel lobo inferiore di entrambi i lati. La BAL ha confermato l'infezione da PJP. L'algoritmo di Naranjo, avendo ottenuto un risultato compreso tra 5 e 8, ha determinato come "probabile" l'evento correlato ad everolimus. Il paziente è stato sottoposto a terapie a base di levofloxacina, piperacillina-tazobactam, meropenem, Trimetoprim+sulfametoxazolo, caspofungin, steroidi e ossigenoterapia ad alto flusso, presentando risoluzione completa in 23 giorni. Il trattamento con everolimus è stato sospeso dopo un mese di trattamento, e non è

stato più ripreso.

**Conclusioni.** Everolimus, essendo un farmaco immunosoppressore, porta a non escludere un suo ruolo chiave nella determinazione del quadro clinico descritto. La polmonite da PJP è classificabile come complicanza riconducibile alla terapia indotta dalla terapia con everolimus. Tale caso è stato tempestivamente segnalato in RNF, come reazione grave, implementando così anche i dati in Eudravigilance, consentendo di delineare maggiormente il profilo di sicurezza del farmaco derivante dalla pratica clinica.

### MEDICINALI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO ADDIZIONALE E FARMACOVIGILANZA

E. Castellana\*, M.R. Chiappetta, F. Cattel  
S.C. Farmacia Ospedaliera, Città della Salute e della Scienza ~ Torino

**Background e obiettivi.** Con l'introduzione della nuova normativa in materia di farmacovigilanza (FV), l'Unione Europea ha introdotto una procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e che rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale". Si tratta di farmaci contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011 come i biologici, i prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni e medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC. Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, incluso nei fogli illustrativi e nel Riassunto delle Caratteristiche.1. Tale procedura è finalizzata a sensibilizzare i segnalatori, cittadini ed operatori sanitari, ed a potenziare la segnalazione. Scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare le reazioni avverse (ADR) dei farmaci sottoposti a monitoraggio al fine di comprendere se la nuova normativa in materia di FV ha permesso la realizzazione degli obiettivi prefissati.

**Materiali/metodi.** Consultazione delle ADR presenti in Rete Nazionale di FV (RNF) monitorando quattro anni prima dell'introduzione della nuova normativa, e quattro dopo l'introduzione di quest'ultima. Sono stati considerati i farmaci sotto monitoraggio, il sesso dei pazienti e la gravità delle ADR.

**Risultati.** Le ADR avvenute prima dell'introduzione della nuova normativa sono 82595 di cui l'11% è costituito dai farmaci sotto monitoraggio costituiti per il 69% da ADR non gravi, 27% gravi (di cui il 3% ha portato a morte) ed l'1% non definite. Il sesso maschile ha presentato il 51% di ADR rispetto alle donne con il 49%. Le ADR avvenute dopo l'introduzione della nuova normativa sono 184200 di cui il 9% è costituito dai farmaci sotto monitoraggio costituiti per il 59% da ADR non gravi, 34% gravi (di cui il 2% ha portato a morte) ed il 5% non definite. Il sesso femminile ha presentato il 51% di ADR rispetto a quello maschile con il 49%.

**Conclusioni.** La nuova normativa in materia di Farmacovigilanza si è rivelata vantaggiosa rispetto alla vecchia per i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale, permettendo il potenziamento della segnalazione ed in particolare delle ADR gravi, riducendo la percentuale dei decessi, parametro molto importante per il raggiungimento del Gold Standard secondo l'OMS che garantisce così un utilizzo sicuro del farmaco. Per i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale non si può parlare di farmacovigilanza di genere in quanto la differenza di ADR tra i due sessi è non significativa.

**Bibliografia.** <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

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

A. Giudice\*<sup>[1]</sup>, R. Salotti<sup>[2]</sup>, R. Leva<sup>[1]</sup>, E. Umana<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Collaboratrice Farmacovigilanza, Regione Lazio ~ Roma, <sup>[2]</sup>Responsabile di Farmacovigilanza IRCCS San Raffaele Pisana ~ Roma

**Background e obiettivi.** Una terapia farmacologica efficace e sicura nel bambino richiede la conoscenza delle variazioni che intervengono con l'età nel meccanismo d'azione e nella disponibilità dei farmaci. La popolazione pediatrica, insieme a quella geriatrica, risulta la più esposta a reazioni avverse da farmaci. Nelle sperimentazioni cliniche i bambini vengono arruolati solo in studi specifici ed è pertanto diffuso l'uso off label. Il progetto ha lo scopo di aumentare, sia nei ragazzi che nei genitori, la consapevolezza di un uso appropriato e sicuro dei farmaci attraverso un'informazione scientificamente corretta, adatta all'età degli interlocutori e di far emergere eventuali disadeguatezze d'uso.

**Materiali/metodi.** In ventidue classi (quinta elementare e prima

media) di undici Istituti Scolastici Comprensivi del Lazio 4 farmacie ospedaliere hanno effettuato due incontri formativi della durata di un'ora. Nel primo incontro, prima della lezione, è stato somministrato un questionario di 15 domande. Argomenti trattati: nascita del farmaco, sicurezza di uso, conservazione e smaltimento, interazioni con cibo, farmaci ed integratori, antibiotici e vaccini, farmaci e vacanze. È stata proposta ai bambini un'intervista ai propri familiari sugli stessi argomenti. Sono stati consegnati libretti che riportavano quanto trattato in classe e una penna USB contenente, in formato PDF, le slides proiettate in classe ed alcuni documenti AIFA tra cui un video sulla segnalazione delle ADR. Durante il secondo incontro è stato somministrato lo stesso questionario e si è discusso con i ragazzi su quanto emerso dall'intervista.

**Risultati.** Sono stati confrontati 407 questionari pre e post intervento formativo. La percentuale di risposte corrette è stata 64,4% e 72,6% nel test 1 e 2 rispettivamente. L'apprendimento medio, valutato come incremento percentuale di risposte corrette, è stato del 7,6% per le elementari e dell'8,4% per le medie con un massimo del 19,3%. La domanda con il maggiore incremento di risposte corrette è stata quella relativa agli antibiotici (+ 28,6%). La media di risposte corrette è stata di 9,6 e 10,8 rispettivamente nel test 1 e 2. nel secondo test è aumentato sensibilmente il numero di alunni con più di 11 risposte corrette.

**Conclusioni.** I ragazzi di quell'età hanno già una certa consapevolezza dell'importanza di un uso corretto dei farmaci e le lezioni hanno aumentato le loro conoscenze. I familiari hanno accolto con favore l'iniziativa e alcuni hanno confessato di avere appreso concetti sconosciuti. I Dirigenti scolastici e gli insegnanti si sono mostrati propensi ad accompagnare i ragazzi in progetti di formazione su argomenti inconsueti.

**Bibliografia.** Prescription medicine use by one million Canadian children. Khaled LA et al Paediatrics and Child Health. 2003; 8. 6-54. Comparing recurrent antibiotic prescriptions in children treated with a brand name or a generic formulation. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Bonati M Pharmacoeconom Drug Saf 2014. Antibiotic and anti-asthmatic drug prescriptions in Italy: geographic patterns and socio-economic determinants at the district level. Daniele Piovani & Antonio Clavenna & Massimo Cartabia & Maurizio Bonati & on behalf of the Interregional Italian Drug Utilisation Group Eur J Clin Pharmacol (2014) 70.331-337. In the real-life setting nebulized beclomethasone is scantily effective in preventing episodic viral wheezing. Clavenna A, Bonati M Pediatrics 2014; Carleton BC et al. Paediatric adverse drug reaction reporting. understanding and future directions. Can J Clin Pharmacol. 2007; 14. 45-57. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Menniti-Ippolito F et al. Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. Lancet. 2000;355:1613-4. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients. a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Impicciatore P et al Br J Clin Pharmacol. 2001;52:77-83. Adverse drug reactions in childhood. a review of prospective studies and safety alerts. A Clavenna and M Bonati Arch. Dis. Child. 2009;94:724-728. Aifa 2014. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. Conroy S et al. BMJ. 2000;320:79-82. Off-label drug use in children should be rational. Maurizio Bonati, Chiara Pandolfi ni Arch Dis Child 2011;96:870-871. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children. a narrative review of the literature. Jennifer Mason & Munir Pirmohamed & Tony Nunn Eur J Clin Pharmacol (2012) 68.21-28. FDA Guide. Avoid Food-Drug Interaction. AIFA. Interazioni farmaci-alimenti per favorire l'azione terapeutica ed evitare combinazioni potenzialmente dannose.

#### FARMACOVIGILANZA STRUMENTO DI OSSERVAZIONE E VALUTAZIONE DI UN PROFILO FARMACOLOGICO E TOSSICOLOGICO. FOCUS SULLE REAZIONI AVVERSE DA RITUXIMAB

G. Mangoni\*, F. Ruggiero, L. Cavallo, C. Panciroli, C. Panico, A. Luoni

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda ~ Milano

**Background e obiettivi.** Rituximab è un anticorpo monoclonale impiegato nei trattamenti di linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica. Dato l'elevato utilizzo ospedaliero, sia in indicazione che off-label, si è focalizzata l'attenzione sulle reazioni avverse (ADRs) ad esso correlate, al fine di osservarne meglio il profilo farmaco-tossicologico.

**Materiali/metodi.** Partendo da una valutazione preliminare delle

ADRs segnalate nel periodo 2010-2017 presso la nostra realtà ospedaliera, si è tracciato un profilo dettagliato su quelle da Rituximab, valutando le informazioni su età e sesso della popolazione coinvolta e sulla gravità ed esito di ciascuna tipologia di ADR.

**Risultati.** Sono state rilevate 67 ADRs a Rituximab. Il 55% ha interessato la popolazione maschile mentre il 45% quella femminile, con un'età media rilevata di 66 anni (per entrambe le popolazioni). Da sottolineare la maggiore incidenza di ADRs negli over 65 (73%), rispetto agli under 65 (26.9%), questi ultimi con un picco del 25.4% per la fascia d'età 40-65 anni. Il 79% delle ADRs risulta "non grave" mentre il 21% "grave". Di quest'ultime il 57% ha portato all'ospedalizzazione o ad un suo prolungamento, il 22% ad altra condizione clinicamente rilevante, il 14% ha messo in pericolo di vita ed il 7% ha causato decesso. Delle ADRs non gravi, il 94% si è risolto completamente, il 2% ha visto miglioramento e per il 4% non è disponibile l'esito. Delle ADRs gravi, quelle che hanno messo in pericolo di vita o hanno portato al manifestarsi di condizioni clinicamente rilevanti si sono tutte risolte completamente; il 75% di quelle associate ad ospedalizzazione-prolungamento ospedaliero si è risolto completamente a fronte del 12,5% con "miglioramento"; sul restante 12,5% non sono disponibili altre informazioni riguardo l'esito. Dalla classificazione per System Organ Class, le ADRs risultano in gran parte relative a patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (44.8%), patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (27%) e patologie cardiache e vascolari (27%).

**Conclusioni.** I risultati ottenuti, seppur riferiti ad una singola realtà ospedaliera, testimoniano quanto sia importante continuare a segnalare ADRs da ogni tipo di specialità medicinale. Una capillare attività di farmacovigilanza aziendale permette, infatti, di fotografare il profilo farmaco-tossicologico di un principio attivo (seppur di uso consolidato), modulandolo, tra l'altro, sulla stessa realtà ospedaliera in cui viene utilizzato. Il dato, condiviso con le diverse figure operanti in ambito sanitario, può aiutare a sensibilizzare e ottimizzare le misure di prevenzione del rischio, garantendo così la tutela del paziente.

#### MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NELLA REGIONE CALABRIA

C. Carbone\*<sup>[1]</sup>, V. Salerno<sup>[1]</sup>, F. Saullo<sup>[1]</sup>, R. Virno<sup>[1]</sup>, C. Nicolas<sup>[1]</sup>, R. Roberta<sup>[1]</sup>, P. Russo<sup>[1]</sup>, M.G. Spada<sup>[1]</sup>, L. Bilotti<sup>[1]</sup>, A. Otello<sup>[1]</sup>, G. Fersini<sup>[2]</sup>, A.E. De Francesco<sup>[3]</sup>, M.R. Maione<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria ~ Catanzaro, <sup>[2]</sup>Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata, Regione Calabria ~ Catanzaro, <sup>[3]</sup>UOC Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini ~ Catanzaro, <sup>[4]</sup>UO Farmaceutica Territoriale, ASP Catanzaro ~ Catanzaro

**Background e obiettivi.** Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRF) opera da dicembre 2015 all'interno del Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria. Sin dalla sua istituzione il CRF si è proposto quale supporto per gli operatori sanitari ed i cittadini allo scopo di approfondire e diffondere le conoscenze sul profilo di sicurezza di farmaci, vaccini e dispositivi medici ed il loro impatto in termini di salute pubblica.

**Materiali/metodi.** Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza le schede ADR inserite nella Regione Calabria nell'anno 2016. Le schede sono state analizzate per evidenziare la tipologia dei principi attivi coinvolti, la gravità delle reazioni e le fonti delle segnalazioni.

**Risultati.** Le segnalazioni di sospette ADR nel 2016 sono state 620; hanno riguardato nel 50% dei casi donne, nel 49% uomini, il 59% del totale si riferisce alla fascia d'età compresa tra i 18 ed i 65 anni. Le reazioni gravi sono state 99 (16%), per la maggior parte hanno riguardato il sesso femminile (63%), di queste, il 36,36% hanno richiesto l'ospedalizzazione o il prolungamento dello stesso, il 6,06% hanno messo il paziente in pericolo di vita, nel 50,51% dei casi hanno provocato altre condizioni clinicamente rilevanti, mentre nell'1,01% hanno causato invalidità grave o permanente. Le Fonti delle segnalazioni sono state nel 42% dei casi i Medici Ospedalieri, nell'8% i Medici di Medicina Generale, nel 9% i Farmacisti, nel 4% il Centro Antiveneni, nel 9% gli Specialisti, nel 7% altre Figure Professionali, nel 9% i Cittadini/Pazienti, nell'1% Avvocato ed infine nell'11% dei casi non è stato possibile definire la fonte della segnalazione. I principi attivi maggiormente segnalati nelle ADR gravi sono stati il Ceftriaxone (5 casi), la Doxorubicina, l'Idealisib e Rivaroxaban (4 casi). Il numero delle segnalazioni da vaccini pervenute nel 2016 è pari a 19 corrispondenti al 3% del totale delle segnalazioni

prodotto nella Regione Calabria; sono nel 40% dei casi *non gravi*, 6 sono le segnalazioni indicate come GRAVI, attribuite nel 31,5% dei casi alla classe ATC J07A.

**Conclusioni.** Il tasso di segnalazione in Calabria è risultato pari a 31,46/100.000 abitanti nell'anno 2016, pertanto in linea rispetto al Gold Standard internazionale. Gli obiettivi futuri del CRFV sono quelli di implementare il numero e la qualità delle segnalazioni attraverso un maggiore coinvolgimento degli operatori sanitari e dei cittadini, tramite la promozione dell'utilizzo della nuova piattaforma Vigifarmaco e la programmazione di incontri per sensibilizzare gli operatori sanitari.

#### VALUTAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI DI SECONDA GENERAZIONE NELLA REGIONE CALABRIA

V. Salerno\*<sup>[1]</sup>, C. Carbone<sup>[1]</sup>, F. Saullo<sup>[1]</sup>, R. Virno<sup>[1]</sup>, N. Cartolano<sup>[1]</sup>, R. Rogliano<sup>[1]</sup>, P. Russo<sup>[1]</sup>, M.G. Spada<sup>[1]</sup>, A.E. De Francesco<sup>[2]</sup>, M.R. Maione<sup>[3]</sup>, G. Fersini<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Calabria ~ Catanzaro, <sup>[2]</sup>UOC Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro ~ Catanzaro, <sup>[3]</sup>UO Farmaceutica Territoriale, ASP Catanzaro ~ Catanzaro, <sup>[4]</sup>Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata, Regione Calabria ~ Catanzaro

**Background e obiettivi.** Nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'AIFA ha ridefinito i criteri di trattamento portandoli ad 11, consentendo di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata ed appropriata la terapia. Di recente, si sono aggiunti agli Agenti Antivirali Diretti di seconda generazione (DAAs) preesistenti due trattamenti. Le associazioni Grazoprevir/Elbasvir e Sofosbuvir/Velpatasvir. Scopo del nostro studio è analizzare l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse (ADR) segnalate in Regione Calabria ai fini della valutazione della sicurezza d'uso dei trattamenti con DAAs.

**Materiali/metodi.** Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate ed analizzate tutte le schede di segnalazione ADR inserite nel periodo marzo 2015-maggio 2017. Dal Sistema di Reportistica SAS, Registri di Monitoraggio AIFA, sono stati estratti i dati relativi ai trattamenti avviati e chiusi, nonché le caratteristiche demografiche dei pazienti. L'elaborazione dei dati è stata effettuata su files excel.

**Risultati.** In Regione Calabria da marzo 2015 a maggio 2017 sono stati avviati 2.195 trattamenti, di cui 1.003 nel 2015, 878 nel 2016 e 314 fino a Maggio 2017. I pazienti trattati sono nel 57,4% uomini, con maggiore incidenza nella fascia di età 50-59 anni; le donne sono il 42,6% con maggiore incidenza nel range 70-79 anni. I trattamenti chiusi sono 1.643, nel 96,6% dei casi il trattamento è stato completato secondo il programma terapeutico. Nell'1,34% dei trattamenti si sono registrate ADR regolarmente inserite in RNF; i segnalatori nell'81,82% sono stati Medici Ospedalieri. Dall'analisi delle schede si evidenzia che nel 63,6% dei casi le reazioni hanno riguardato gli uomini con età media di 64 anni, nel 45,45% il regime terapeutico è associato a Ribavirina. Nell'86,37% dei casi si tratta di reazioni avverse non gravi, nel 13,63% di reazioni gravi che hanno prolungato o causato ospedalizzazione. Tutte le reazioni gravi (urosepsi, polmonite, neutropenia febbrile), concluse con miglioramento e/o risoluzione, derivano dall'associazione Ledipasvir/Sofosbuvir. I trattamenti con Ledipasvir/Sofosbuvir, Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir, Daclatavir+Sofosbuvir e con Sofosbuvir si associano a: tosse, dermatite, eczema, iperemia, astenia, anemia, emoglobina bassa, prurito generalizzato e perdita di capelli. Per nessuna delle reazioni è possibile attribuire il nesso di causalità.

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

#### MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI DA CANAGLIFLOZIN

L. Lucenti\*<sup>[1]</sup>, C. Marino<sup>[1]</sup>, E. Mezzasalma<sup>[1]</sup>, V. La Rosa<sup>[2]</sup>, I. Poidomani<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>ASP Ragusa, U.O.C. Farmaceutica Territoriale ~ Ragusa, <sup>[2]</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università Catania ~ Catania

**Background e obiettivi.** Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA ha comunicato che è stato osservato un aumento dei casi di amputazione degli arti inferiori

in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con diagnosi di patologia cardiovascolare che hanno assunto il medicinale canagliflozin, rispetto a quelli trattati con placebo, in due ampi trial clinici, il CANVAS e CANVAS-R. L'FDA ha inoltre emanato un warning per canagliflozin riguardo al maggiore rischio di fratture ossee legato alla diminuzione della densità minerale. Scopo del lavoro è stato quello di analizzare le interruzioni di terapia con questo farmaco, ed individuare tra questi eventuali casi legati agli alert su menzionati, controllando infine se è stata o meno inviata la scheda ADR di reazione avversa.

**Materiali/metodi.** Tramite la piattaforma WebDpc, sono stati individuati tutti i pazienti della provincia in terapia con canagliflozin nel periodo che va da ottobre 2015 fino a marzo 2017. Per ognuno di questi è stato analizzato lo storico prescrizioni, in modo da ottenere due sottogruppi, uno dei quali riconducibile ai pazienti che hanno interrotto la terapia. Sempre con la stessa piattaforma è stato possibile individuare le molecole oggetto dello switch dopo l'interruzione, mentre per i restanti pazienti che non hanno assunto più farmaci abbiamo cercato in anagrafica gli eventuali decessi. Infine tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza Aifa abbiamo investigato se è stata inviata qualche scheda ADR per complacenze inerenti il principio attivo oggetto dello studio.

**Risultati.** Nel periodo in esame i pazienti in terapia con canagliflozin sono stati 144, di cui il 62% in associazione a metformina con l'associazione preconstituita. Di questi, 48 pazienti, ovvero il 33% hanno interrotto definitivamente la terapia con l'inibitore SGLT2, ma 41 pazienti, ovvero l'85% hanno continuato con altri farmaci antidiabetici. Dei restanti 7 pazienti, 5 equivalenti all'11%, non hanno più assunto nessun farmaco, e 2 sono risultati deceduti. Dopo interruzione con canagliflozin, i farmaci utilizzati sono stati per il 53% insuline, 16% incretine, 15% metformina e 16% altri ipoglicemizzanti orali. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza non è emerso nella nostra ASP nessun caso di evento avverso.

**Conclusioni.** Il problema più importante della segnalazione spontanea è certamente la sottosegnalazione. È sempre molto difficile convincere i segnalatori dell'importanza del sistema nell'evidenziare nuovi eventi avversi e nel migliorare il profilo di sicurezza dei farmaci. Nella nostra realtà pur constatando un elevato tasso di abbandono della terapia pari al 33%, tra questi non è stato segnalato nessun evento avverso.

#### REAZIONI AVVERSE DI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE. FOCUS SUL TOCILIZUMAB

L. Cavallo\*, F. Ruggiero, G. Mangoni, C. Pancioli, C. Panico, A. Luoni

ASST-Grande Ospedale Metropolitano Niguarda ~ Milano

**Background e obiettivi.** L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune sistemica che colpisce i soggetti di sesso femminile con una preponderanza di 2-3 volte maggiore rispetto a quello maschile, caratterizzata da sintomatologia progressivamente debilitante. Per il trattamento dell'AR si ricorre, tra gli altri, ai farmaci biologici. Dato il loro ampio uso, è evidente l'importanza di una costante valutazione postmarketing del profilo rischio/beneficio attraverso una capillare attività di farmaco vigilanza che coinvolga tutte le componenti sanitarie del Sistema Sanitario Nazionale. Pertanto si è proceduto all'analisi delle reazioni avverse (ADRs) segnalate nei soggetti in terapia con tali farmaci.

**Materiali/metodi.** L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza inerenti ADRs segnalate, tra il 2012 ed il 2016, in pazienti in terapia per AR presso la nostra Azienda Socio Sanitaria Territoriale.

**Risultati.** Su un totale di 28 registrazioni di sospette ADRs, il Tocilizumab è il farmaco biologico che maggiormente è stato segnalato con una percentuale pari al 57,14%. Pertanto si è voluto porre attenzione all'analisi delle ADRs di tale popolazione (16 pazienti). I soggetti di sesso femminile mostrano una maggiore incidenza di ADRs (87,5%), rispetto a quello maschile (12,50%). Si registrano più casi nella fascia d'età fra i 40 e i 65 anni (68,75%), a confronto con soggetti d'età <40 anni (6,25%) e ≥65 anni (25%). Il 68,75% dei casi non presenta ADRs gravi, il 25% risulta grave ed il 6,25% non è definito. La risoluzione dei casi gravi per il 12,50% dei soggetti risulta completa, per il 6,25% presenta postumi, per i rimanenti 6,25% dei casi il dato non è disponibile. In tali soggetti, gli eventi gravi segnalati sono infezione respiratoria, occlusione arteriosa parziale della retina e vista scarsa, neutropenia e carcinoma dutturale della mammella, ciascuno con una percentuale del 6,25%. Riguardo alla tipologia delle ADRs registrate in tutti i soggetti, 6 presentano reazioni

varie ed isolate, i restanti mostrano infezioni delle vie urinarie (25%), ipertransaminasemia, ipercolesterolemia e neutropenia, per ciascuno di tali casi con una percentuale del 12,50%.

**Conclusioni.** Si confermano i dati già fruibili in letteratura sulle ADRs registrate a carico del Tocilizumab. L'incidenza delle ADRs nei soggetti in trattamento per l'AR è comune, in particolare in caso di utilizzo di farmaci biotecnologici. Pertanto, l'implementazione di monitoraggi mirati attraverso il potenziamento dei percorsi di farmacovigilanza aziendale è essenziale per prevenire, individuare le ADR ed intervenire sui soggetti a maggior rischio.

**Bibliografia.** Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36(6):396-401. Veronika R. Lang, Matthias Englbrecht, Jürgen Rech, Hubert Nüsslein, Karin Manger, Florian Schuch, Hans-Peter Tony, Martin Fleck, Bernhard Manger, Georg Schett and Jochen Zwerina. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2012;51:852857.

#### ANALISI ED EVOLUZIONE DELLA SEGNALAZIONE DI SOSPETTA ADR NELL'ASL NAPOLI 1 CENTRO

I. Esposito<sup>[4]</sup>, C.N. Fasano Celentano<sup>[3]</sup>, G. Perfitto<sup>[4]</sup>, C. De Marino<sup>[5]</sup>, B. Creazzola<sup>[5]</sup>, S. Seroo Creazzola<sup>[1]</sup>, A. Venturilli<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Referente UOC Farmaceutica del Territorio/UOC Farmaceutica Convenzionata ASL Napoli 1 Centro ~ Napoli, <sup>[2]</sup>Referente per la Farmacovigilanza ASL Napoli 1 Centro ~ Napoli, <sup>[3]</sup>Tirocinante Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università Federico II, <sup>[4]</sup>Volontario Farmacista ASL Napoli 1 Centro, <sup>[5]</sup>Farmacista Dirigente UOC Farmaceutica Convenzionata ASL Napoli 1 Centro

**Background e obiettivi.** Il numero di ADR segnalate è un indicatore che ci consente di definire quanto un buon sistema di farmacovigilanza possa contribuire a migliorare la modalità di prescrizione, di utilizzazione ed il profilo di sicurezza dei farmaci. Obiettivo dello studio è stato quello di analizzare come evolve la segnalazione di sospetta ADR nell'ASL.

**Materiali/metodi.** È stata condotta una analisi retrospettiva delle segnalazioni pervenute presso l'ufficio di farmacovigilanza dell'ASL. Lo studio ha esaminato le segnalazioni di ADR pervenute negli anni 2015/16. I dati raccolti sono stati suddivisi per tipo di segnalazione, sesso e gravità.

**Risultati.** Negli ultimi anni nell'Asl si è osservato un rilevante incremento del numero di ADR (119 anno 2015 vs 306 anno 2016). Le segnalazioni del 2015 sono così suddivise per provenienza: centro vaccinale (5), CIOMS (60), infermiere (1), MMG(16), medico ospedaliero (8), paziente (2), specialista (27); nel 2016: centro vaccinale (9), CIOMS (126), farmacista (1), MMG (98), medico ospedaliero (14), pazienti (6), specialista (50), non definito (2). Le schede di segnalazione riguardano in maggior misura le pazienti di sesso femminile (F(72) vs M(47) anno 2015 e F(183) vs M(117) anno 2016; delle 306 segnalazioni del 2016 non è indicato il sesso in 6 di esse). La gravità della reazione è così suddivisa: grave-altra condizione clinicamente rilevante (11 nel 2015 vs 39 nel 2016), grave-decesso (1 nel 2015 vs 3 nel 2016), grave- invalidità grave o permanente (1 nel 2015 vs 1 nel 2016), grave-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione (5 nel 2015 vs 13 nel 2016), grave-pericolo di vita (3 nel 2015 vs 3 nel 2016), non definito (18 nel 2015 vs 39 nel 2016), non grave (80 nel 2015 vs 208 nel 2016).

**Conclusioni.** Nel corso del 2016 si assiste ad un considerevole aumento delle schede ADR pervenute al Referente di farmacovigilanza dell'Asl (+157% nel 2016 vs 2015). Tale risultato è da attribuire ad una crescente sensibilizzazione dei professionisti sanitari verso la farmacovigilanza, ma anche ai diversi accordi, prima aziendali ed ora regionali, per la distribuzione ed acquisto dei farmaci A-PHT per conto dell'Asl. L'analisi delle segnalazioni ha evidenziato che gran parte delle schede inserite nella RNF negli anni oggetto di studio riguarda CIOMS (con una percentuale pari al 50% nel 2015 e 41% nel 2016) e quindi segnalazioni provenienti dalle aziende farmaceutiche quale risultato dell'obbligo di segnalare gli eventi avversi di cui vengono a conoscenza. Tali schede, spesso compilate in seguito a colloquio telefonico con il paziente/consumatore del farmaco, non pervengono complete e risultano carenti di dati utili ai fini della farmacovigilanza, soprattutto nei campi relativi alla data insorgenza, data utilizzo, indicazioni.

**Bibliografia.** [www.agenziafarmaco.gov.it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza).

#### RISULTATI DEI PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA. INCREMENTO DELLA QUALITÀ E DEL NUMERO DI SEGNALAZIONI ADRS

G. Nota\*, R. Mazzitelli, C. Franco  
ASL TO 5 ~ Chieri

**Background e obiettivi.** Il monitoraggio delle reazioni avverse (ADRs) è uno strumento fondamentale per definire il profilo di sicurezza di un farmaco. È stato stimato che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti a ADRs e il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR. Inoltre, le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. In Italia sono stati avviati progetti regionali di farmacovigilanza atti a promuovere, formare e sensibilizzare sulla segnalazione di reazioni avverse, tra questi Farmater (FARMACOVIGILANZA, Informazione, Appropriata prescrizione sul TERRITORIO) e Merefaps (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso).

**Materiali/metodi.** Dal 2012 ad oggi sono stati realizzati i progetti di Farmacovigilanza FARMATER e MEREAFAPS. I farmacisti monitor si sono interfacciati con l'ambiente ospedaliero e i MMG/PLS per stimolare la segnalazione. Ciascuna ADRs (trasmessa in formato cartaceo o tramite il portale Vigifarmaco) è stata inserita in Rete Nazionale di Farmacovigilanza e sul portale del progetto MEREAFAPS.

**Risultati.** Dal 2012 al 2016 sono state inserite 439 segnalazioni ADRs, di cui il 79 % non gravi. L'avvio dei progetti di farmacovigilanza ha permesso una crescita del tasso di segnalazione del 93% rispetto al quinquennio precedente (2007-2011). I segnalatori principali sono MMG (34%) e medici ospedalieri (28%), seguiti da farmacisti (19%) e specialisti (13%). Il progetto MEREAFAPS ha contribuito al 48% delle segnalazioni totali. Inoltre, 243 segnalazioni (55%) interessano il genere femminile e 197 (46%) comprendono una fascia di età dai 18 ai 64 anni. Il maggior numero di segnalazioni è a carico della classe ATC del sistema nervoso (33 %), seguito dai farmaci antimicrobici (30%) e per il sangue ed organi emopoietici (16%). L'incidenza delle reazioni avverse è nel 21% dei casi a carico della cute e dei tessuti molli. Sempre nel 21% dei casi le ADRs sono a carico del sistema gastrointestinale, seguite da reazioni a carico del sistema nervoso (17%). Infine, sono state inserite 10 segnalazioni dovute a errore terapeutico, 9 da abuso e 5 da interazioni tra farmaci.

**Conclusioni.** I progetti di farmacovigilanza hanno permesso di aumentare la quantità e qualità delle segnalazioni provenienti da MMG/PLS e hanno portato ad una maggiore consapevolezza dai medici ospedalieri e dagli infermieri. Questo risultato è frutto di un continuo contatto col farmacista che ha promosso e sensibilizzato ad una corretta segnalazione di qualità. I farmacisti monitor rappresentano pertanto un'importante risorsa per il raggiungimento di uno standard elevato di farmacovigilanza.

#### FARMACOVIGILANZA NELL'IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA. ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE LEGATE ALL'USO DI NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB E IPILIMUMAB

S. Esposito<sup>[1]</sup>, M. Zito<sup>[1]</sup>, M.D. Naturale<sup>[2]</sup>, A. De Francesco<sup>\*[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Farmacia Ospedaliera AOU Mater Domini ~ Catanzaro,

<sup>[2]</sup>Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Catanzaro ~ Catanzaro

**Background e obiettivi.** Il Responsabile Aziendale di farmacovigilanza secondo la normativa è presente nelle strutture sanitarie ospedaliere e territoriali e partecipa all'attività di valutazione delle reazioni avverse (ADR). Il ruolo principale è vigilare sulla sicurezza dei farmaci fornendo informazioni indipendenti. I nuovi farmaci oncologici sono considerati una priorità per le attività di farmacovigilanza in quanto ancora poco si conosce sul loro profilo di sicurezza. Tra gli ambiti che oggi richiedono una particolare attenzione rientra l'immunoterapia. Scopo dello studio è stato valutare se la sorveglianza post-autorizzazione abbia finora fornito informazioni utili all'aggiornamento del profilo di rischio degli inibitori dei checkpoint immunitari: pembrolizumab, nivolumab ed ipilimumab.

**Materiali/metodi.** Uno studio osservazionale retrospettivo sulle reazioni avverse sospette di reazioni avverse (ADR) è stato condotto dal gennaio 2015 all'aprile 2017. Abbiamo estratto dalla rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) e dal database europeo di ARD (Eudravigilance.org) le reazioni avvenute durante le malattie trattate con pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab (Yervoy®).

**Risultati.** Nel periodo oggetto di studio sono state inserite a livello regionale 5 sospette reazioni avverse, di cui 3 riferite a

nivolumab (Opdivo), 1 a ipilimumab (Yervoy) e 1 a pembrolizumab (Keytruda). Delle reazioni avverse riferite alla specialità Opdivo una grave a richiesta l'ospedalizzazione. Il paziente in questione, di sesso maschile affetto da carcinoma renale a cellule chiare ha manifestato un diabete subclinico con iperglicemia. Nelle altre due schede sono stati riportati ipotiroidismo e prurito generalizzato. Anche un paziente trattato con pembrolizumab ha manifestato prurito mentre, per quanto riguarda ipilimumab si è verificato un solo caso di astenia, dolori toracici diffusi, diarrea e inappetenza. Nessun trattamento è stato interrotto a causa della tossicità rilevata. Tutte le ADR riscontrate sono in linea con quelli riportati nell'Eudravigilance.org

**Conclusioni.** Per i farmaci sottoposti all'analisi i nostri dati hanno mostrato un profilo di tollerabilità accettabile. Negli ultimi anni, per implementare le segnalazioni di reazioni avverse, sono stati attivati in Regione Calabria numerosi progetti che hanno consentito il raggiungimento del gold standard per le ADR. In questo contesto, il responsabile di farmacovigilanza può promuovere, in collaborazione con lo specialista oncologo, programmi informativi tesi a sensibilizzare gli operatori sanitari e incentivare la sorveglianza post-marketing quale strumento di ricerca necessario per approfondire il profilo di rischio-beneficio dei nuovi farmaci messi a disposizione dalle aziende farmaceutiche.

#### MODELLO INTEGRATO PER LA VIGILANZA DI FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI TRA TRE SERVIZI AZIENDALI

M. Cappellini\*, P. Marini, S. Opri, R. Leone, S. Tardivo, D. Mameli, E. Maffei

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ~ Verona

**Background e obiettivi.** Nella nostra Azienda Ospedaliera la vigilanza del Farmaco e dei Dispositivi Medici (DM) è gestita in collaborazione con il Servizio di Farmacologia e la Direzione Medica. Scopo di questo lavoro è presentare un Sistema Integrato di coordinamento dei tre Servizi per sensibilizzare gli operatori alla corretta segnalazione di reazioni avverse farmaci, errori terapeutici o di utilizzo, difetti ed incidenti per farmaci e DM.

**Materiali/metodi.** Dalla collaborazione tra Servizi è nata una flowchart esplicativa che correla i vari flussi di segnalazione e le modalità d'azione più corrette per ogni evento. Il Sistema Integrato, che prevede percorsi diversi per farmaci e DM, è stato presentato agli operatori durante corsi di formazione. Per eventi che coinvolgono i dispositivi medici i riferimenti sono la Direzione Medica e la Farmacia, mentre per il farmaco si collabora anche con il Servizio di Farmacologia. Specifici database per farmaci, DM ed Incident Reporting sono gestiti e aggiornati dai Servizi di competenza.

**Risultati.** In seguito agli incontri formativi, iniziati nel 2014 per sensibilizzare gli operatori sanitari, abbiamo assistito ad un trend crescente delle segnalazioni per farmaci e DM che è culminato nel 2016 con un aumento sostanziale delle segnalazioni per difetti farmaco (da 8 nel 2015 a 19 nel 2016) di cui il 37% (7/19) è pervenuta dall'area chirurgica, contrariamente al 2015 che non aveva visto loro segnalazioni. Il numero di segnalazioni di difetti da altri reparti invece ha visto un incremento del 50% (da 8 nel 2015 a 12 nel 2016) negli ultimi due anni. Anche le segnalazioni di Non conformità DM sono aumentate (da 21 nel 2015 a 52 nel 2016), soprattutto quelle provenienti da Medicina e Servizi (11/21 nel 2015 vs. 45/52 nel 2016). Dal 2014 al 2015 il numero di incidenti con DM segnalati è incrementato del 61% (da 33 nel 2014 a 53 nel 2015). Nel 2016 il numero di segnalazioni, provenienti sia dall'area chirurgica che medica, risultano circa 50, dato confermato anche nel primo quadrimestre 2017 (15 nel 2016 vs. 17 nel 2017). Anche le segnalazioni di ADR si sono confermate come una realtà ormai consolidata, con un numero annuo di moduli compilati superiore al Gold Standard dell'OMS (558 nel 2015 vs. 530 nel 2016).

**Conclusioni.** La diffusione delle procedure e la formazione degli operatori si sono dimostrate uno strumento valido per la sensibilizzazione alle diverse modalità di segnalazione. Il trend in aumento dimostra l'efficacia della formazione continua e dell'integrazione tra Servizi.

#### REAZIONI AVVERSE A FARMACI IN PRONTO SOCCORSO. UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO DELLA REGIONE SICILIA

E. Moccia\*<sup>[2]</sup>, C. Giardina<sup>[2]</sup>, I. Lo Giudice<sup>[2]</sup>, E. Spina<sup>[2]</sup>, V. Arcoraci<sup>[2]</sup>, P.M. Cutroneo<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Centro Regionale Siciliano di Farmacovigilanza ~ Messina,

<sup>[2]</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, A.O.U. Policlinico G. Martino ~ Messina

**Background e obiettivi.** Le unità operative di Pronto Soccorso (PS) rappresentano un punto importante per la rilevazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR), in quanto costituiscono una parte essenziale del sistema sanitario ed un'interfaccia tra ospedali e comunità. I progetti di monitoraggio attivo risultano utili nel ridurre il problema, purtroppo sempre più attuale, della sottosegnalazione di ADR. Gli obiettivi del presente lavoro sono stati. descrivere la frequenza delle ADR rilevate nei PS Siciliani ed effettuare una loro caratterizzazione.

**Materiali/metodi.** È stato condotto uno studio osservazionale multicentrico in 4 PS Siciliani. Due monitor qualificati per ogni PS hanno effettuato la raccolta delle informazioni demografiche e farmacologiche relative ai pazienti che hanno fatto accesso a causa di un'ADR nell'anno 2014. Le ADR sono state classificate secondo il dizionario MedDRA ed analizzate per System Organ Class (SOC) e Preferred Term (PT). I farmaci sono stati classificati secondo il sistema Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC). È stato utilizzato l'algoritmo di Naranjo per determinare la relazione di causalità farmaco-ADR ed i criteri di Schumock e Thornton per valutare la prevenibilità delle ADR. Sono state determinate le frequenze assolute e percentuali con Intervallo di Confidenza (IC) al 95%.

**Risultati.** Sono stati registrati 17.434 accessi ai PS nel periodo di monitoraggio e 595 erano correlati ad ADR (3,4%); tra questi, 169 (28,4%) pazienti hanno riportato un evento grave. I pazienti con ADR avevano un'età media ( $\pm$ DS) pari a 51 ( $\pm$ 19,8) anni e quelli che hanno riportato un'ADR grave pari a 56 ( $\pm$ 21,1). Il 63,2% del campione era rappresentato da donne. Le ADR sono state classificate come possibili nel 51,6% dei casi e come probabili nel 48,4%. Il 50,7% delle reazioni è risultato probabilmente evitabile, il 18,0% sicuramente evitabile ed il 31,3% non evitabile. Le classi farmacologiche maggiormente correlate ad ADR sono risultate essere gli antibatterici per uso sistemico (45,7%) e gli antiinfiammatori-antireumatici (31,3%). Le SOCs associate più frequentemente alle ADR causa di accesso al PS sono risultate le patologie cutanee e sottocutanee (40,9%) e le patologie gastrointestinali (10,1%).

**Conclusioni.** Le ADR rappresentano una causa frequente di accesso al PS. Farmaci di uso comune, quali antibiotici ed antiinfiammatori dovrebbero essere impiegati con maggiore cautela, in quanto spesso causano reazioni avverse moderate/severe. Considerando che più della metà delle ADR sono risultate sicuramente o probabilmente evitabili, risultano necessari intensi programmi di monitoraggio dei farmaci ed ulteriori strategie per ridurre il rischio di ADR e migliorare l'assistenza sanitaria.

#### FARMACOVIGILANZA NELL'IMMUNOTERAPIA DEL MELANOMA

G.M. De Maddi\*, A. Venturelli  
ASL Napoli 1 Centro ~ Napoli

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

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

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

immunosoppressivi sistemici.

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

#### **PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA IN DIABETOLOGIA. ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONE AVVERSA RILEVATE DOPO UN CORSO DI FORMAZIONE**

C. Giordanengo<sup>\*[1]</sup>, L. Silvestro<sup>[1]</sup>, S. Mellano<sup>[1]</sup>, E. Cagliero<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>ASL CN1 Farmacia Territoriale ~ Cuneo, <sup>[2]</sup>ASL CN1 Farmacia Territoriale ~ Saluzzo

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

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

**Risultati.** Hanno partecipato al corso 8 diabetologi, 6 infermieri e 3 dietisti. Tra i partecipanti 5 medici e 1 infermiere hanno segnalato almeno un'ADR. Le segnalazioni di reazione avversa effettuate da settembre 2016 a maggio 2017 sono state 29. Le ADR segnalate hanno coinvolto 15 pazienti maschi e 14 femmine di età compresa tra 42 e 82 anni (età media 66 anni). Tutti gli eventi segnalati risultano non gravi, le reazioni più rappresentate sono state pirosi o dolore addominale (7), poliuria, disuria e velocità di filtrazione glomerulare ridotta (7), diarrea e vomito (3). 28/29 ADR riportano uno o più farmaci concomitanti. Nella maggior parte delle segnalazioni (27/29) il farmaco è stato assunto secondo le dosi raccomandate in RCP, 1 ADR riferisce errore terapeutico (empagliflozin), 1 ADR riferisce effetto farmacologico diminuito (insulina glargine). 4/27 ADR risultano inattese. pirosi gastrica da linagliptin+ metformina, pirosi gastrica da empagliflozin, alterazione sensoriale arti inferiori da canagliptin e lichen verrucoso da sitagliptin+metformina. La maggior parte delle ADR segnalate (19/29) riguarda farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo, in particolare la classe più rappresentata è quella degli SGLT2-inibitori (8 empagliflozin, 2 empagliflozin+metformina, 3 dapagliflozin, 1 dapagliflozin+metformina e 1 canagliptin).

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

#### **PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA FARMATER.**

##### **ANALISI DEI RISULTATI OTTENUTI DAL 2012 AL 2016**

C. Giordanengo<sup>\*[1]</sup>, E. Cagliero<sup>[2]</sup>, S. Mellano<sup>[1]</sup>, L. Silvestro<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>ASL CN1 Farmacia Territoriale ~ Cuneo, <sup>[2]</sup>ASL CN1 Farmacia Territoriale ~ Saluzzo

**Background e obiettivi.** A partire da maggio 2012 il Servizio Territoriale della nostra ASL, nell'ambito del progetto FARMATER (Farmacovigilanza, informazione e appropriatezza prescrittiva sul territorio), ha messo in atto diversi interventi per sensibilizzare gli operatori sanitari nei confronti della farmacovigilanza (FV).

Obiettivo di questo lavoro è stato analizzare numero e tipologia delle ADR raccolte nel periodo 2012-2016 e confrontare l'utilità e l'efficacia delle metodiche utilizzate.

**Materiali/metodi.** Per ogni progetto sono stati descritti periodo di realizzazione, tipologia di intervento, operatori sanitari coinvolti, numero e tipologia delle ADR segnalate.

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

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

#### **IL PRONTO SOCCORSO COME BASE STRATEGICA PER LA RACCOLTA DI SOSPETTI EVENTI AVVERSI LEGATI ALL'USO DI INTEGRATORI ALIMENTARI O PRODOTTI A BASE DI ERBE. IL RUOLO DEL PROGETTO MEREAFAPS**

S. Fia<sup>\*[1]</sup>, G. Merlino<sup>[2]</sup>, A. Bramardi<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>ASL CN1 ~ Ospedale Poveri Infermi Ceva, <sup>[2]</sup>ASL CN1 ~ Ospedale Regina Montis Regalis Mondovì

**Background e obiettivi.** Negli ultimi anni, un numero sempre maggiore di persone ha iniziato ad utilizzare integratori alimentari e prodotti a base di erbe officinali al fine di risolvere piccoli problemi di salute. A tal proposito dal 2002 è stato attivato un sistema di sorveglianza che si occupa di raccogliere ed analizzare tutte le sospette reazioni avverse ad integratori, preparazioni galeniche o prodotti a base di erbe, chiamato fitovigilanza.

**Materiali/metodi.** Il progetto MEREAFAPS (Monitoraggio Reazioni ed Eventi Avversi in Pronto Soccorso) è un progetto di farmacovigilanza attiva che ha l'intento di raccogliere sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) responsabili di aver causato l'accesso in pronto soccorso (PS). Oltre alla raccolta di sospette ADR, il PS rappresenta un luogo strategico anche per effettuare la sorveglianza di AE conseguenti all'uso di prodotti a base di erbe officinali.

**Risultati.** Nel 2014 sono state raccolte con il progetto MEREAFAPS 129 schede di sospetta ADR. Lo 0,2% (6/129) di tutte le segnalazioni raccolte è dovuto ad eventi avversi (AE) conseguenti all'utilizzo di prodotti a base di piante officinali o integratori alimentari. Gli AE sono imputabili a. 50% (3/6) integratori alimentari e 50% prodotti a base di erbe. Dall'analisi di questi AE è emerso che i pazienti hanno un'età media pari a 47 anni, il 33% (2/6) dei casi ha riguardato soggetti anziani e in un caso una donna in stato di gravidanza, il 50% dei pazienti presentava delle patologie concomitanti (ipertensione arteriosa, artrite psoriasica ed emofilia A) e nel 33% dei casi i pazienti assumevano in concomitanza una terapia farmacologica. Tutti hanno negato precedenti episodi allergici. Il 33% degli AE ha richiesto terapia endovenosa, il 16% una terapia intramuscolare mentre negli altri casi non è stato necessario effettuare terapia immediata. L'83% dei pazienti è stato rinvio a domicilio con prescrizione di antistaminici (17%), cortisonici (17%), antistaminici e cortisonici in associazione (33%) ed un solo paziente è stato ricoverato per decadimento delle condizioni generali.

**Conclusioni.** L'analisi degli accessi in PS, ha contribuito ad

aumentare il numero di segnalazioni inerenti la fitovigilanza, ad implementare le conoscenze correlate all'utilizzo dei prodotti naturali e ad aumentare la consapevolezza del personale di PS riguardo la potenziale pericolosità correlata alle sostanze di origine naturale.

#### **VIGIFARMACO LA PIATTAFORMA WEB PER LE SEGNALAZIONI DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI.**

##### **L'ESPERIENZA DELL'ATS BRIANZA**

F. Panzeri\*<sup>[1]</sup>, C. Andrianò<sup>[2]</sup>, A.A. Nisic<sup>[1]</sup>, G. Palmieri<sup>[1]</sup>, A.L. Manfredi<sup>[1]</sup>, V. Marangon<sup>[1]</sup>, V. Valsecchi<sup>[3]</sup>

<sup>[1]</sup>Servizio Farmaceutico ~ ATS Brianza, <sup>[2]</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera ~ Università degli Studi Milano, <sup>[3]</sup>Dipartimento Cure Primarie ~ ATS Brianza

**Background e obiettivi.** Da febbraio 2017 l'applicativo VigiFarmaco (realizzato dal CRFV-Veneto) permette la segnalazione e la gestione delle sospette reazioni avverse ai farmaci (ADRs) direttamente via web. VigiFarmaco era già stato presentato in occasione della riunione dei Responsabili locali di Farmacovigilanza di tutte le ATS Lombarde nel settembre 2015. La piattaforma ha subito interessato il Servizio Farmaceutico che si è prontamente attivato per promuoverla tra gli operatori sanitari del territorio; azione prevista successivamente anche dalla DGR-Lombardia N.X/5954 del 05/12/2016.

**Materiali/metodi.** Grazie al supporto di un Monitor dedicato sono state intraprese azioni mirate e capillari-per il tramite della Direzione Sanitaria, del Dipartimento Cure Primarie e degli Ordini Professionali-rivolte ai diversi operatori sanitari del territorio e dei Distretti tramite. L'invio di newsletter informative, promozione di corsi ECM-FAD gratuiti, la presenza continua di Monitor dedicato come supporto alla segnalazione e l'invito, quando l'ADR viene segnalata con scheda cartacea, ad utilizzare l'applicativo VigiFarmaco per la successiva segnalazione di ADR.

**Risultati.** Periodo in esame. anno 2016, Gennaio-Maggio 2017. Segnalazioni totali. N°179 di cui N°68 sono CIOMS non segnalabili tramite VigiFarmaco. Le ADRs potenzialmente trasmissibili con VigiFarmaco sono N°111. Le ADRs segnalate con VigiFarmaco sono N°40 ovvero il 26,6% delle ADRs del 2016 e il 36,2% delle ADRs nel 2017. Analisi dei segnalatori. Medici ospedalieri 8, Cittadini 12, PLS 2, MMG 18. Nel tempo si è osservato un progressivo incremento periodico nel numero di segnalazioni con riduzione del tempo medio d'inserimento nella RNF e rigoroso rispetto delle tempistiche previste da AIFA.

**Conclusioni.** Dall'analisi delle segnalazioni e dai feedback ricevuti è emerso che il grado di apprezzamento della nuova piattaforma è positivo soprattutto tra i MMG e i PLS che continuano a usarla. Altre tipologie di segnalatori come i Farmacisti sul territorio e i Sanitari addetti alle vaccinazioni devono essere maggiormente incoraggiati. Positivo il riscontro presso i cittadini poiché ritrovano l'applicativo nei principali motori di ricerca web. Per il responsabile di Farmacovigilanza la piattaforma ha semplificato le fasi d'inserimento nella RNFV; potrebbe inoltre rappresentare un archivio informatico delle segnalazioni. VigiFarmaco ha ridotto gli errori nel processo, il tempo d'inserimento nella RNFV, di codifica della reazione in MedDRA e semplificato l'invio dell'ADR al Responsabile di Farmacovigilanza. Gli incoraggianti risultati ottenuti stimolano a proseguire in questa direzione, al fine di promuovere maggiormente l'applicativo quale strumento di supporto nella segnalazione. La presenza di un Monitor dedicato referente di Farmacovigilanza che assiste i segnalatori in tutto il processo consente un aumento della qualità e della quantità delle ADRs segnalate.

#### **FARMACOVIGILANZA. UN APPROCCIO DI GENERE**

C. Falzone\*, M. Polvani, E. Ferracane, E. Isidori, L. Mazzuca, I. Desideri

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana ~ Pisa

**Background e obiettivi.** La medicina negli ultimi 50 anni ha studiato i pazienti indipendentemente dal genere; ne deriva una ridotta personalizzazione delle cure e una loro standardizzazione, senza tener conto di variabili come il sesso, le caratteristiche socio-culturali e ambientali. In realtà il genere condiziona la risposta ai trattamenti non solo dal punto di vista dell'efficacia, ma anche della sicurezza. Le differenze di genere giocano un ruolo importante nella farmacovigilanza. Le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (ADR), come evidenziato anche dalla recente letteratura internazionale, riguardano prevalentemente pazienti donne. Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare i dati forniti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza in ottica di

genere.

**Materiali/metodi.** Sono stati estratti i dati nazionali e regionali dalla Rete nazionale di Farmacovigilanza. (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/>) per gli anni 2012-2016.

**Risultati.** In tutti i casi le segnalazioni riguardanti le femmine sono state numericamente maggiori rispetto a quelle riguardanti i maschi. In particolare, in Italia le segnalazioni riguardanti le femmine rispetto a quelle riportate dai maschi sono state il 33,45% in più nel 2012, il 26,53% in più nel 2013, il 23,91% in più nel 2014, il 23,95% in più nel 2015 e il 24,86% in più nel 2016. La situazione nella Regione Toscana ha rispecchiato i dati ottenuti in riferimento all'Italia, in particolare, le segnalazioni riguardanti le femmine sono state rispetto a quelle riportate dai maschi il 43,67% in più nel 2012, il 43,34% in più nel 2013, il 31,37% in più nel 2014, il 22,1% in più nel 2015, e il 24,77% in più nel 2016.

**Conclusioni.** Il fatto che le donne siano più soggette a eventi avversi potrebbe dipendere da una serie di fattori. politerapia (più frequente nelle donne), età (le donne prevalgono nella popolazione ultrasessantacinquenne), possibilità di sovradosaggio (il dosaggio viene individuato considerando un soggetto di sesso maschile di 70 kg). A fronte di questi risultati sarebbe utile e prioritario indagare maggiormente su tali diversità nel genere femminile e valutare la possibilità di indirizzarsi verso una "individualizzazione" della terapia in maniera tale da assicurare oltre che una buona efficacia anche una maggior sicurezza dei farmaci. Solo procedendo in questa direzione sarà possibile garantire a ogni individuo l'appropriatezza terapeutica, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie".

#### **VACCINOVIGILANZA. PROGETTO PILOTA NELLA AZIENDA USL DI FERRARA**

C. Crespini\*<sup>[1]</sup>, A. Donzelli<sup>[2]</sup>, D. Fedele<sup>[1]</sup>, C. Cazzorla<sup>[1]</sup>, M. Delfino<sup>[3]</sup>, G. Pelli<sup>[3]</sup>, P. Scanavacca<sup>[3]</sup>, A. Marra<sup>[3]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento Farmaceutico Interaziendale - Azienda USL di Ferrara ~ Ferrara, <sup>[2]</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie - Università degli Studi di Ferrara ~ Ferrara, <sup>[3]</sup>Dipartimento Farmaceutico Interaziendale - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara ~ Ferrara

**Background e obiettivi.** Negli ultimi anni ha assunto particolare rilevanza la sicurezza dei vaccini; in particolare il ruolo della vaccinovigilanza nella sicurezza post-marketing che si configura come uno strumento di fondamentale importanza per approfondire le conoscenze sulla sicurezza di questi farmaci. Nell'anno 2017 l'Azienda USL di Ferrara ha aderito al progetto sovrazonale di farmacovigilanza attiva "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino" per effetto del quale si è registrato un notevole incremento delle segnalazioni nel mese pilota di maggio. Scopo del presente lavoro è valutare il vaccino con il maggior numero di segnalazioni e l'AEFI maggiormente segnalato.

**Materiali/metodi.** Sono stati analizzati gli AEFI inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel mese di maggio 2017 con particolare riferimento al vaccino e all'AEFI più segnalati nella fascia di età 0-2 anni (popolazione oggetto del progetto); è stato poi calcolato il Proportional Reporting Ratio (PRR).

**Risultati.** Il mese di maggio ha visto un incremento degli AEFI del 525% rispetto al 2016 (75 vs 12). Il forte aumento è attribuibile in larga parte all'avvio del progetto di FV attiva in quanto su 75 segnalazioni, 71 provengono dallo studio e riferite alla popolazione 0-2 anni. Il vaccino più segnalato è stato il vaccino per la malattia meningococcica causata da N. meningitidis di gruppo B (30%), seguito dal vaccino esavalente (29%) e dal vaccino pneumococcico (27%) che mostrano percentuali simili in quanto somministrati nella stessa seduta come da calendario vaccinale nazionale. Nel 31,4% dei casi è stata segnalata piresia, seguita da irrequietezza (14,3%), inappetenza (7,1%), irritabilità (5,7%) e le reazioni locali sono state segnalate complessivamente nel 24,29% dei casi. Il PRR calcolato per il vaccino per il meningococco di gruppo B è di 0,689.

**Conclusioni.** Dall'analisi dei dati emerge che la sensibilizzazione di operatori sanitari e genitori è di fondamentale importanza ai fini dell'implementazione di un efficace sistema di vaccinovigilanza in un momento in cui il dibattito sui vaccini è molto attivo. In merito all'AEFI piresia per il vaccino per il meningococco di gruppo B il calcolo del PRR suggerisce che non vi sia una differenza rilevante nell'incidenza di questo tipo di reazione in confronto agli altri vaccini.

**IMPATTO SULLA SEGNALEZIONE SPONTANEA DI ADR DELLA INFORMAZIONE PERIODICA SU TEMI DELLA FARMACOVIGILANZA. L'ESPERIENZA DI UNA AZIENDA USL DELLA REGIONE UMBRIA**

R. Palini<sup>[1]</sup>, C. Cristofori<sup>[1]</sup>, N. Ambrogio<sup>[1]</sup>, M. Carini<sup>[2]</sup>, R.E. Rocchi<sup>[3]</sup>, M.A. Rossi<sup>[3]</sup>, G. Bucaneve<sup>[3]</sup>, F. Bartolini<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>USL Umbria 2-Dipartimento Assistenza Farmaceutica ~ Terni,

<sup>[2]</sup>USL Umbria 1-U.O. Assistenza Farmaceutica Territoriale Distrettuale ~ Perugia, <sup>[3]</sup>Centro Regionale di Farmacovigilanza- Regione Umbria ~ Perugia

**Background e obiettivi.** La segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR) ha l'unica debolezza nell'essere dipendente dal numero delle segnalazioni e dalla costanza e dal grado di coinvolgimento dei potenziali segnalatori. I dati di segnalazione di ADR dell'Umbria dimostrano che nel biennio 2014-2015, il livello di segnalazione è stato molto al di sotto dei valori richiesti dall'OMS. In particolare la fascia di segnalatori maggiormente deficitaria è stata quella dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Farmacisti. È ampiamente dimostrato in letteratura che una continua attività informativa/formativa sulle tematiche di Farmacovigilanza rivolta al personale sanitario ed ai pazienti è capace di migliorare i livelli di consapevolezza su tale problema e conseguentemente aumentare il livello di segnalazione. Con il coordinamento del CRFV, è stata attuata presso una Azienda Sanitaria della regione Umbria una campagna formativa/informativa rivolta ai MMG e, contemporaneamente, è stato avviato un progetto Regionale di Farmacovigilanza che coinvolgeva circa il 10% delle farmacie territoriali della regione e rispettivi pazienti.

**Materiali/metodi.** Dal Maggio 2016, tramite i Distretti è iniziata la distribuzione a tutti i MMG della Azienda Sanitaria di un bollettino trimestrale sulla Farmacovigilanza utilizzando gli indirizzi di posta elettronica dei singoli Medici. Una copia del bollettino era consultabile anche nel sito Web aziendale rinnovato per l'occorrenza nella sezione dedicata alla farmacovigilanza. Nello stesso periodo venivano organizzati una serie di corsi di aggiornamento sulla Farmacovigilanza, propedeutici all'inizio dello studio di Farmacovigilanza rivolto ai Farmacisti.

**Risultati.** È stato preso in considerazione il numero totale di segnalazioni di ADR effettuato da parte dei MMG, dei farmacisti e dei pazienti nel corso degli anni 2015 e 2016. Il confronto tra frequenze è stato attuato con il test del chi quadro, aggiustato per continuità. Per ciascuna differenza è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95%. Nella Azienda Sanitaria in esame, nell'anno 2016, le segnalazioni provenienti da MMG, farmacisti e pazienti sono risultate superiori a quelle del 2015 (71%, 49/69 del totale vs. 44%, 12/27;  $p=0,02$ ; 0.16 CI95% 0.049-0.48). L'aumento della segnalazione si è concentrato particolarmente nel periodo in cui era attivo il programma informativo.

**Conclusioni.** Questo risultato conferma come una attività di formazione ed informazione sia fondamentale per incentivare la sensibilizzazione sugli argomenti della farmacovigilanza e quindi determinante per un aumento della segnalazione delle ADR.

**Bibliografia.** Avery AJ, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK Yellow Card Scheme. Literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011 May;15(20):1-234, iii-iv. Leone R et al. Effect of Pharmacist Involvement on patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *First Italian study.* *Drug Saf* (2013) 36:267-276 Pal Shanthi N. et al. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes. *Complementing Spontaneous Reporting Systems.* *Drug Saf* 2013; 36:75-81. Fletcher AP Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring, a comparison. *J R Soc Med.* 1991 Jun; 84(6): 341-344. Hazell L et al. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385-96.

**ALEMTUZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA.**

**ANALISI RETROSPETTIVA DELLE SEGNALEZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA SPONTANEE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA**

E. Castellana\*, M.R. Chiappetta, F. Cattel

S.C. Farmacia Ospedaliera, Città della Salute e della Scienza ~ Torino

**Background e obiettivi.** Alemtuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato contro CD52, è indicato per i pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva. Il meccanismo del farmaco non risulta del tutto ancora chiaro, è accertato però che alemtuzumab agisce mediante citolisi

delle cellule anticorpo-dipendente e lisi. Nonostante la sua buona efficacia, alemtuzumab è associato ad eventi avversi potenzialmente pericolosi, che possono verificarsi mesi o anni dopo la sua somministrazione. Scopo di questo lavoro è quello di analizzare le reazioni avverse (ADR) al farmaco al fine di delineare un profilo di sicurezza che deriva dalla pratica clinica su territorio italiano.

**Materiali/metodi.** I dati sono stati ottenuti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) focalizzando la nostra attenzione a tutti i casi in cui alemtuzumab è stato individuato come farmaco sospetto. Il periodo di interrogazione è compreso tra gennaio 2015 e ottobre 2016. I parametri analizzati sono stati. ADR, gravità, sesso ed esito.

**Risultati.** Durante il periodo di osservazione sono state raccolte 160 ADR, l'86% non gravi mentre il 14% gravi di cui. ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione (60%), altre condizioni clinicamente rilevanti (30%), pericolo di vita (5%) e decesso (5%). Gli esiti sono stati. risoluzione completa (79%), miglioramento (12%), non definito (6%), non ancora guarito (3%), decesso (1%) e recuperato con conseguenze (1%). La maggior parte delle ADR sono. eritema/eruzione cutanea (15%), cefalea (11%), febbre (10%), bradicardia (5%), tachicardia (5%), prurito (4%), astenia (2% 2%), nausea (2%) e vomito (1%). Le donne risultano più soggette ad ADR, 76%, molto probabilmente perché la sclerosi multipla presenta una incidenza superiore nel sesso femminile.

**Conclusioni.** Le ADR analizzate per alemtuzumab su pazienti italiani affetti da RRMS sono compatibili con quelli avvenuti durante gli studi clinici. La maggior parte delle reazioni avverse sono non gravi con risoluzione senza conseguenze. Eritema/eruzione cutanea, cefalea, febbre, bradicardia, tachicardia, prurito, astenia e nausea risultano essere le ADR più comuni nella pratica clinica. La farmacovigilanza ed il monitoraggio delle reazioni avverse rappresentano un importante contributo alla definizione del profilo di sicurezza dei farmaci al fine di migliorare la qualità dei trattamenti e ridurre il rischio di ADR.

**Bibliografia.** Tobias Ruck et al. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *Mechanism of Action and Beyond.* *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 16414-16439; doi.10.3390/ijms160716414.

**PANCITOPENIA, E RABDOMIOLISI IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI. ADR DA TRABECTEDINA**

E. Castellana\*, M.R. Chiappetta, F. Cattel

S.C. Farmacia Ospedaliera, Città della Salute e della Scienza ~ Torino

**Background e obiettivi.** La trabectedina è un agente antineoplastico, indicato in pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide ed in pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile. È un farmaco sottoposto a monitoraggio addizionale, per il quale è quindi importante monitorare il profilo di sicurezza. Scopo di questo lavoro è quello di verificare l'incidenza di pancitopenia, rabdomiolisi come reazioni avverse (ADR), che da scheda tecnica (RCP) riportano una frequenza inferiore al 5% ma da monitorare per la loro rilevanza clinica.

**Materiali/metodi.** È stata condotta una ricerca retrospettiva sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e su Eudravigilance, confrontando i risultati con quelli delle sperimentazioni cliniche, individuando la frequenza di incidenza che per la pancitopenia è di 1,8% e per l'innalzamento delle CPK associato a rabdomiolisi è del meno 1%.

**Risultati.** Sulla RNF gli eventi di pancitopenia ed innalzamento delle CPK associato a rabdomiolisi è rappresentato rispettivamente dal 1,64% e 2,11%, mentre in Eudravigilance dal 7% al 9%.

**Conclusioni.** La pratica clinica permette di delineare un profilo di sicurezza del farmaco più completo rispetto a quello delle sole sperimentazioni cliniche. Su territorio italiano l'incidenza della rabdomiolisi rispecchia quella attesa mentre per l'innalzamento delle CPK associato a rabdomiolisi vi è uno scostamento importante che si ritrova anche su contesto europeo, così come per la pancitopenia.

**IPOSODIEMIA INDOTTA DA FARMACI. CARBAMAZEPINA, ACICLOVIR, OMEPRAZOLO ED ETORICOXIB**

E. Castellana\*, D. Turco, M.R. Chiappetta, F. Cattel

S.C. Farmacia Ospedaliera, Città della Salute e della Scienza ~ Torino

**Background e obiettivi.** L'iponatriemia, caratterizzata da valori di sodio plasmatico inferiori ai 134 mmol/L, è la più comune



anormalità elettrolitica osservata nei pazienti ospedalizzati. Questo disturbo elettrolitico può essere anche occasionalmente osservato in corso di terapie con farmaci di uso quotidiano. In particolare abbiamo notato una ricorrente iposodiemia in pazienti che hanno assunto carbamazepina, aciclovir, omeprazolo ed etoricoxib. Scopo di questo lavoro è stato quello di approfondire i meccanismi che portano all'instaurarsi dell'iposodiemia.

**Materiali/metodi.** È stata analizzata la letteratura, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed è stato interrogato l'algoritmo di Naranjo sui pazienti seguiti presso la nostra struttura.

**Risultati.** In RNF sono state rilevate 7 reazioni avverse per la carbamazepina, 1 per omeprazolo mentre nessuna segnalazione di iposodiemia per aciclovir ed etoricoxib. Secondo letteratura i meccanismi che instaurano l'iposodiemia sono caratterizzati da un aumento della secrezione centrale dell'ormone antidiuretico e/o da una aumentata sensibilità del tubulo renale all'azione dell'ormone antidiuretico. Questo tipo di patologia risulta essere ben documentata in letteratura e frequente. L'algoritmo di Naranjo è risultato "possibile" nell'instaurazione dell'iposodiemia farmaco-indotta.

**Conclusioni.** L'iposodiemia farmaco-indotta risulta essere una condizione patologica nota ma poco rilevata e sottosegnalata in RNF. In particolare carbamazepina, aciclovir, omeprazolo ed etoricoxib risultano essere, a livello aziendale, i farmaci più responsabili della diminuzione dei valori di sodio plasmatico sotto ai 134 mmol/L. La collaborazione medico farmacista risulta preziosa per implementare le informazioni cliniche, che spesso non vengono segnalate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al fine di completare quello che è il profilo di sicurezza post-marketing dei farmaci.

**Bibliografia.** <http://www.medicinadurgenza.org/content/l-iposodiemia-indotta-da-farmaci-nicoletta-artana-md-editorial-board-me-demit-ps-di-cuneo>.

#### #SEGNALASESEIDONNA L'INCIDENZA DELLE SEGNALAZIONI AVVERSE NELLE DONNE. DATI, PROSPETTIVE E SENSIBILIZZAZIONE

L. Di Castri\*, S. Ferrari, M. Mazzari, E. Bazzoni, L. Costa, A. De Masi, F. Gatti, M.L. Giusto, T. Gregori, S. Lapadula, A. Melfa, A. Sartori, C. Seccaspina, S. Vitale, S. Radici  
AUSL Guglielmo da Saliceto Piacenza ~ Piacenza

**Background e obiettivi.** Storicamente le donne sono state poco arruolate negli studi clinici producendo una minore disponibilità di terapie appropriate<sup>1</sup>. Dalla letteratura le donne risultano essere più esposte alle reazioni avverse da farmaco e con maggiore gravità rispetto agli uomini<sup>2</sup>, a causa di differenze di tipo farmacodinamico e farmacocinetico, nonché su base ormonale<sup>3</sup>. Nonostante ciò, solitamente la dose raccomandata di un farmaco viene calcolata per un uomo adulto di 70 chilogrammi. L'obiettivo dello studio è stato quello di rilevare l'eventuale presenza di differenze di genere, definendo i soggetti più colpiti e le criticità, in termine di ATC, coinvolte nelle segnalazioni sulle donne.

**Materiali/metodi.** L'analisi è stata condotta analizzando le schede di sospette reazioni avverse (ADR) a farmaci e vaccini dal 01/01/2016 al 31/05/2017 nella nostra AUSL. Grazie all'ausilio di una tabella pivot, sono state selezionate le ADR riguardanti i pazienti di sesso femminile, quindi sono stati estrapolati dati inerenti ad età, gravità della reazione, categoria di appartenenza del segnalatore, specialità medicinale e/o principio attivo, ATC del farmaco, termine MedDRA descrivente la reazione e modalità di segnalazione (ADR cartacea, CIOIMS, Vigifarmaco o progetto regionale MEREAFAPS, che raccoglie gli accessi al pronto soccorso per possibili ADR). In caso di più termini MedDRA codificati per una stessa ADR, è stato considerato quello di maggiore gravità.

**Risultati.** È emerso un maggior numero di ADR nei soggetti femminili (90/156 nel 2016 e 50/93 nei primi mesi del 2017), il 91,43% dovuto ad un farmaco, l'8,57% ad un vaccino. La suddivisione per età evidenzia un'incidenza superiore nella fascia 50-59 anni. Di 140 ADR totali, 98 sono risultati non gravi e 42 gravi. Le ADR più frequenti riguardano l'ATC J (23,5%), seguono B (15,7%) e L (15%); il principio attivo maggiormente segnalato è stato il clopidogrel, seguito dal vaccino antipneumococcico. I termini MedDRA più segnalati sono stati "prurito" ed "eritema". Nel 31,4% dei casi, le ADR hanno condotto i soggetti ad un accesso in pronto soccorso e sono state rilevate grazie al MEREAFAPS.

**Conclusioni.** Le donne, in particolare di età compresa tra i 50 ed i 59 anni, risultano essere più soggette all'insorgenza di reazioni avverse, soprattutto nei confronti della terapia antibiotica dove la Therapeutic Drug Monitoring (TDM) e la variazione posologica giocano un ruolo fondamentale. Lo studio ha evidenziato

l'importanza della segnalazione del sesso ed ha avviato una campagna di sensibilizzazione da parte degli operatori sanitari atta a promuovere la comunicazione farmacista-paziente, al fine di ottenere informazioni a beneficio del sesso femminile.

**Bibliografia.** 1. Farmacologia di genere, Seed Torino, 2010. 2. Mol Aspect Med 2011;32.1 CDI #fff#. 3. J Clin Pharmacol 2012.

#### VACCINOVIGILANZA. ANDAMENTO E VALUTAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA ADR

M. Spagnolo\*<sup>[1]</sup>, F.M. Baldari<sup>[2]</sup>, S. De Marco<sup>[2]</sup>, P. Civino<sup>[2]</sup>, P. Di Lauro<sup>[2]</sup>, D. Guida<sup>[2]</sup>, A. Sozzo<sup>[2]</sup>, P. Stasi<sup>[2]</sup>, C. Montinari<sup>[2]</sup>  
<sup>[1]</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università "La Sapienza" ~ Roma, <sup>[2]</sup>Area gestione servizio farmaceutico ASL LE ~ Lecce

**Background e obiettivi.** A partire dal 2013 si è registrato, a livello nazionale, un calo della copertura vaccinale, legato alla ridotta percezione della potenziale gravità delle malattie prevenibili con i vaccini, e al diffondersi di teorie prive di fondamento scientifico, che enfatizzano entità e frequenza delle ADRs. Scopo del lavoro è descrivere l'andamento e caratterizzare le segnalazioni di sospetta ADR a vaccini nella nostra ASL nel periodo immediatamente successivo all'interruzione dell'ultimo Progetto Regionale di Farmacovigilanza, avvenuta nell'aprile 2013.

**Materiali/metodi.** Sono stati estrapolati i dati relativi alle segnalazioni di sospetta ADR a vaccini inserite dalla nostra ASL nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nel periodo 31/05/2013-31/05/2017. Successivamente le stesse sono state valutate in base a: tipo vaccino, sesso, età, gravità, tipo reazione, segnalatore.

**Risultati.** Le segnalazioni totali inserite nel periodo considerato sono state 495; di queste 77 riguardano vaccini (15,56%). In particolare, 10 reazioni sono state inserite nel periodo 31.05.2013-31.05.2014 (rispetto ad un totale di 47 ADRs inserite nel periodo 31.05.2012-31.05.2013), 25 nel periodo 31.05.2014-31.05.2015, 26 nel periodo 31.05.2015-31.05.2016 e 16 nel periodo 31.05.2016-31.05.2017. Nel dettaglio, delle 77 ADRs, 69 si riferiscono a vaccinazioni in età pediatrica e 8 a vaccinazione antinfluenzale stagionale. Per quanto riguarda le prime, il 71,73% delle ADRs riguarda pazienti di età 0-12 mesi. In generale, si evidenzia un'incidenza lievemente superiore di ADR nel sesso femminile (54,54%). Delle 77 segnalazioni, il 27,27% ha riguardato la cosegnalazione di 2 vaccini (21 ADRs, di cui 14 riguardano antipneumococcico 13-valente/anti DTPP-HBV-Hib). Il 27,27% delle segnalazioni è risultata grave (21 ADRs, di cui un caso di decesso), il 53,25% non grave e nel 19,48% dei casi la gravità non è stata definita. La reazione maggiormente segnalata è stata la febbre (50,65%), seguita da reazioni cutanee (23,38%) e alterazioni motorie (7,79%). Infine, i medici del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica si sono confermati la principale fonte di segnalazione (67,53%), seguiti dai pazienti (10,39%).

**Conclusioni.** L'analisi ha rilevato, nel periodo considerato, un trend in calo del numero di segnalazioni di ADRs ai vaccini, imputabile in parte all'interruzione, nell'aprile 2013, dell'ultimo Progetto Regionale di Farmacovigilanza, in parte, presumibilmente, ad una ridotta adesione volontaria dei cittadini alla pratica vaccinale (in linea con il trend nazionale, che ha registrato, dal 2013, un decremento della copertura vaccinale al di sotto del 95%, soglia raccomandata dall'OMS). A maggio 2017 è stato avviato nella nostra Regione un Progetto di Vaccinovigilanza, a fronte del quale ci si aspetta, nei mesi a venire, un incremento sostanziale delle segnalazioni.

#### FARMACI ANTIPSICOTICI EQUIVALENTI. SONO DAVVERO INTERCAMBIABILI?

C. Pagliai\*, P. Becagli, L. Giovannetti, P. Arzilli, S. Colombini, C. Orsi, I. Cinaglia  
Azienda USL Toscana Centro ~ Empoli

**Background e obiettivi.** Nella nostra Azienda Sanitaria (ex ASL 11 di Empoli) i farmaci antipsicotici categoria ATC N05AH sono distribuiti in distribuzione per conto (DPC). L'Accordo con le farmacie, in ottemperanza alla DGRT 299\_2005, prevede che il farmacista proponga all'assistito il farmaco equivalente che in quel momento viene distribuito dalla ASL. Un numero significativo di medici appone la clausola della non sostituibilità sulle prescrizioni dei farmaci di questa categoria, benché non ci siano raccomandazioni AIFA che riportino avvertenze particolari su intercambiabilità come per i farmaci antiepilettici e immunosoppressori. L'applicazione della clausola della non sostituibilità autorizza il farmacista a spedire il farmaco in regime convenzionale con un aumento della spesa farmaceutica. Abbiamo ritenuto opportuno approfondire la questione per

comprendere le cause che giustificano l'applicazione della clausola della non sostituibilità.

**Materiali/metodi.** Sulla banca dati alimentata dai dati di lettura ottica delle ricette spedite dalle nostre farmacie territoriali siamo andati a ricercare il numero dei farmaci ATC N05AH spediti in regime convenzionale e in distribuzione per conto. Tra quelle spedite in regime convenzionale siamo andati a ricercare le ricette su cui era stata applicata al clausola della non sostituibilità. Per i farmaci su cui era stata applicata questa clausola siamo andati a verificare sulla rete nazionale di farmacovigilanza (FV) eventuali ADR.

**Risultati.** Nell'anno 2016 nella nostra Azienda sono state erogati 48.644 confezioni di farmaci afferenti categoria ATC N05AH, di cui 17.710 in regime convenzionale mentre 15.416 in DPC. Per il 21% delle confezioni spediti in regime convenzionale, le prescrizioni riportavano la clausola della non sostituibilità. I medicinali che ricorrentemente riportano la clausola della non sostituibilità contengono i seguenti principi attivi. aripiprazolo, olanzapina, quetiapina. Nel 2016 nella rete nazionale della FV per questi farmaci sono state inserite n. 512 segnalazioni, di cui 4 nell'ambito della nostra ex ASL 11 di Empoli. Di queste 2 sono classificate come non gravi e 2 classificate come gravi. L'evento avverso più frequente descritto era riconducibile ad una ricaduta della sintomatologia psicotica per aver assunto un equivalente diverso rispetto a quello in uso. Le segnalazioni sono pervenute tutte da medici specialisti.

**Conclusioni.** Dai dati sopra riportati emerge che, probabilmente in alcuni casi particolari, anche minime variazioni della concentrazione plasmatica dei farmaci antipsicotici, derivanti dalla sostituzione di farmaci equivalenti, possono determinare importanti ricadute sull'efficacia del trattamento farmacologico. Tuttavia sono necessari ulteriori approfondimenti per confermare questi risultati preliminari e/o una valutazione da parte Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA.

**Bibliografia.** DGRT 299\_2005.

#### MONITORAGGIO DELLE ADRS ASSOCIATE AI NUOVI DAAS PER L'HCV. ANALISI DELL'ULTIMO BIENNIO

A. Nappi\*<sup>[1]</sup>, L. Auriemma<sup>[2]</sup>, N. Papa<sup>[2]</sup>, M. Spatarella<sup>[1]</sup>  
<sup>[1]</sup>UOSD Farmacovigilanza, AORN dei Colli ~ Napoli, <sup>[2]</sup>Farmacia P.O. "D. Cotugno" - AORN "Ospedali dei Colli" ~ Napoli

**Background e obiettivi.** Gli antivirali di seconda generazione (DAAs) hanno cambiato le aspettative per milioni di pazienti (PZ) con epatite C (HCV). Per migliorare il profilo beneficio/rischio nella pratica clinica, i DAAs sono oggetto di uno specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie. Questo studio si propone di valutare gli eventi avversi (ADRs) in real-life dei pazienti trattati per l'HCV.

**Materiali/metodi.** Dopo un'attenta collaborazione tra infettivologo e farmacista, le segnalazioni sono pervenute in modo cartaceo all'ufficio di farmacovigilanza (FV) aziendale o inserite direttamente su Vigifarmaco. Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate le ADRs nel biennio da marzo 2015 a marzo 2017 relative ai nuovi DAAs definiti nelle schede come "farmaci sospetti". Le segnalazioni sono state analizzate per tipologia di PZ, gravità, SOC, esito e fonte. Inoltre sono stati valutati i trattamenti interrotti e falliti (PZ che hanno concluso il trattamento entro dicembre 2016).

**Risultati.** Le ADRs raccolte in ospedale, da marzo 2015 a marzo 2017, sono il 70% di quelle regionali e il 13% di quelle nazionali. Su 1319 segnalazioni di tutti i farmaci, il 19% è relativo ai DAAs e su 1994 PZ trattati per l'HCV, il 12% ha presentato una o più ADRs. I PZ con ADRs sono per il 55% maschi, con età media di 65 anni. Di tutte le 247 ADRs, il 65% riguarda regimi terapeutici contenenti ribavirina (RIB), mentre il 35% senza. La maggior parte delle segnalazioni è pervenuta dai trattamenti. Sofosbuvir+RIB (32%), Sofosbuvir+Simeprevir+RIB (27%), Ledipasvir/Sofosbuvir+RIB (16%), Sofosbuvir+Daclatasvir (16%) e Simeprevir+PegInterferon+RIB (16%). Le ADRs sono risultate nei regimi terapeutici con RIB. 51% grave, 49% non grave, mentre nei regimi senza RIB. 56% gravi, 44% non gravi. Le SOC maggiormente rappresentate nelle ADRs sono le patologie del "sistema emolifopoietico", "generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", "gastrointestinali" e "della cute e del tessuto sottocutaneo". Tutte le ADRs sono segnalate da medici. 86% ospedalieri e 14% specialisti. In RNF sono stati segnalati il 46% dei trattamenti falliti e il 30% dei falliti.

**Conclusioni.** Questo studio mostra l'importanza della FV post-marketing finalizzata alla valutazione degli eventi avversi in real-life. Il network clinico-farmacista rappresenta un ottimo strumento per migliorare qualitativamente i dati nella RNF. I

nuovi DAAs, sebbene presentino diverse ADRs in real-life, hanno mostrato avere un buon profilo di tollerabilità.

**Bibliografia.** Nappi A. et al. Infect Agent Cancer. 2017; 12. 12.

#### VACCINI. SEGNALAZIONI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA CITTADINI

C. Pagliai\*, P. Becagli, L. Giovannetti, S. Colombini, P. Arzilli, I. Cinaglia, C. Orsi

Azienda USL Toscana Centro ~ Empoli

**Background e obiettivi.** Un medicinale prima di essere commercializzato è sottoposto a studi che hanno lo scopo di valutarne l'efficacia e la sicurezza. Visto però il numero ridotto di pazienti e la durata relativamente breve degli studi pre-marketing, il metodo principale per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali nella reale pratica clinica è quello della "segnalazione spontanea". Per incrementare la partecipazione dei pazienti al sistema della farmacovigilanza è stato introdotto da febbraio 2017 la possibilità di effettuare le segnalazioni delle sospette reazioni avverse ai medicinali anche on line sul sito [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).

**Materiali/metodi.** Visto l'importanza dei vaccini e della loro sicurezza, abbiamo analizzato le sospette reazioni avverse (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per l'ATC J07 (vaccini). In particolare abbiamo estratto le schede ADR relative a vaccini compilate direttamente dai cittadini sia a livello nazionale che a livello della nostra Azienda Sanitaria.

**Risultati.** Dall'analisi delle ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, risulta che per l'ATC J07 a livello nazionale nei primi cinque mesi del 2016 sono state compilate da cittadini 49 ADR per vaccini contro le 112 dello stesso periodo del 2017. Nella nostra Azienda Sanitaria (ex ASL 11 di Empoli) da gennaio a maggio 2017 le ADR relative a vaccini sono state tre (una relativa a vaccino anti-influenzale, la altre due relative a vaccinazioni obbligatorie nei primi anni di vita), mentre nel corrispondente periodo del 2016 nessuna segnalazione.

**Conclusioni.** Nei primi cinque mesi del 2017 il numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini compilate da cittadini è aumentato rispetto allo stesso periodo del 2016, sia a livello nazionale che nella nostra azienda sanitaria. Tale andamento è sicuramente da collegare alla pressione mediatica rivolta alla sicurezza dei vaccini. La maggiore sensibilizzazione dei cittadini è sicuramente da considerarsi un fattore positivo. La qualità delle segnalazioni, pervenute al nostro servizio di farmacovigilanza, è però sicuramente bassa. In una segnalazione è stato indicato solamente "vaccino influenzale" e nonostante ripetuti tentativi di follow-up non è stato possibile identificare la specialità relativa al vaccino sospetto. Nelle altre due ADR invece è stato possibile risalire al farmaco e lotto dai registri delle vaccinazioni. In tutti i casi è stato contattato il medico di medicina generale ed il pediatra di riferimento che però hanno escluso la correlazione tra ADR e farmaco sospetto.

**Bibliografia.** Regolamento UE 1235/2010, Direttiva 2010/84/UE.

#### VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) IN UN DEA DI II LIVELLO ATTRAVERSO

##### IL PROGETTO MEREAFAPS

M. Viglione\*<sup>[1]</sup>, F. Corsini<sup>[2]</sup>, M. Crea<sup>[1]</sup>, R. Dutto<sup>[1]</sup>, E. Grande<sup>[1]</sup>, L. Infante<sup>[1]</sup>, A. Isoardo<sup>[1]</sup>, M. Mondini<sup>[1]</sup>, G. Perlo<sup>[1]</sup>, M.M. Ferrero<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>AO S Croce e Carle Cuneo SC Farmacia ~ Cuneo,

<sup>[2]</sup>AO S Croce e Carle Cuneo SC Medicina d'urgenza ~ Cuneo

**Background e obiettivi.** I NAO non necessitano di controllo routinario dell'attività anticoagulante e vengono utilizzati prevalentemente a dosaggi fissi, in virtù della minima variabilità farmacocinetica e farmacodinamica. Il nostro obiettivo è individuare eventuali criticità e debolezze nella loro gestione terapeutica, che possono predisporre il paziente al sanguinamento. Inoltre, si vuole sottolineare l'importante ruolo, in determinate situazioni di emergenza, di alcuni test della coagulazione nello stabilire presenza ed entità del loro effetto anticoagulante, come emerge da letteratura. I test disponibili nel nostro Ospedale in urgenza sono tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) per dabigatran e tempo di protrombina (PT) per rivaroxaban (quando prolungati correlano con aumentato rischio di sanguinamento).

**Materiali/metodi.** Tutte le reazioni avverse (ADR) a NAO segnalate dal nostro Pronto Soccorso (PS) da gennaio 2014 a maggio 2017 sono state analizzate, inserendo in un database posologia farmaco, funzionalità renale del paziente, eventuali terapie concomitanti rilevanti, esami di laboratorio utili alla valutazione dell'attività anticoagulante, tempo trascorso

dall'assunzione dell'ultima dose ed azioni intraprese, tra cui eventuale somministrazione di reversal therapy (concentrato di complesso protrombinico o idarucizumab).

**Risultati.** Nel periodo considerato sono state segnalate 58 ADR ai NAO, di cui 54 sono sanguinamenti gravi, su un totale di 710 segnalazioni (8,2%). In particolare, 23 sono relative a dabigatran, di cui 10 emorragie gastrointestinali, 18 a rivaroxaban, di cui 9 emorragie cerebrali, 15 ad apixaban, di cui 10 emorragie cerebrali, e 2 ad edoxaban. Nel 41% delle ADR da dabigatran la funzionalità renale è alterata e nell'85% aPTT e PT sono fuori range (in 8 casi aPTT>2 volte limite superiore). Nei sanguinamenti da rivaroxaban PT risulta alterato nel 66,7% dei casi. A 23 pazienti è stata somministrata reversal therapy (idarucizumab in due casi).

**Conclusioni.** Dalla nostra analisi emerge la necessità di un maggior monitoraggio di questi farmaci per un'eventuale rivalutazione della terapia e della sua posologia, soprattutto in presenza di funzionalità renale alterata, correlata anche a transitori stati di disidratazione, in particolare in pazienti anziani già in trattamento con diuretici, o a introduzione di terapie concomitanti potenzialmente interagenti con i NAO. Risultano fondamentali collaborazione e confronto tra tutti i medici coinvolti nella presa in carico del paziente, al fine di monitorarne costantemente la risposta alla terapia. aPTT e PT rappresentano in urgenza validi strumenti diagnostici per valutazione del paziente sanguinante in terapia con dabigatran e rivaroxaban e successivo orientamento all'approccio terapeutico, in particolare reversal therapy, in accordo con l'apposito protocollo del nostro PS, ispirato alle più recenti Linee Guida.

**Bibliografia.** Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(2): 185-197. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace* 2015; 17: 1467-1507.

#### SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

G. Vitrano\*<sup>[1]</sup>, G.C.M. Finocchiaro<sup>[2]</sup>, M.P. Salanitro<sup>[2]</sup>, A.M. Alabiso<sup>[2]</sup>, G. Musmeci<sup>[1]</sup>, F. Esposito<sup>[1]</sup>, V. Inzirillo<sup>[3]</sup>, F. Rapisarda<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera Università degli Studi di Catania ~ Catania, <sup>[2]</sup>Servizio Farmacia Distretto Ospedaliero CT1 - ASP Catania ~ Catania, <sup>[3]</sup>Responsabile Servizio Farmacovigilanza - ASP Catania ~ Catania, <sup>[4]</sup>Direttore Dipartimento del Farmaco - ASP Catania ~ Catania

**Background e obiettivi.** La terapia anticoagulante rappresenta il trattamento d'elezione nella prevenzione primaria e secondaria dell'embolia polmonare in pazienti con trombosi venosa e dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale. In quest'ultimo caso, i nuovi anticoagulanti orali (NAO) comprendenti gli inibitori diretti della trombina (Dabigatran) e gli inibitori diretti del fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) hanno dimostrato la non-inferiorità rispetto al Warfarin, con riduzione del rischio di emorragia intracerebrale. Tuttavia il loro utilizzo può indurre un aumento inatteso del sanguinamento gastrointestinale, soprattutto tra i pazienti ≥75 anni di età. In Sicilia la prescrizione dei NAO è andata progressivamente aumentando nell'intervallo temporale tra fine 2013/inizio 2014 (periodo d'inserimento in PTORS di Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban) fino ad oggi, con l'inserimento a fine novembre 2016 di Edoxaban. I NAO con diversi profili di rischio/beneficio e costo/beneficio, rendono clinicamente rilevante la segnalazione delle reazioni avverse (ADR). Nel biennio 2015/2016, in Regione-Sicilia sono state registrate 126 ADR per NAO (5,1% rispetto al dato nazionale). Nella nostra Azienda-Sanitaria-Provinciale (1.113.000 abitanti), le segnalazioni di reazioni avverse, sono state solamente 3 nel 2016 e 2 nel 1°quadrimestre 2017. Scopo del lavoro è stato fare una stima delle possibili reazioni avverse non segnalate, tramite il monitoraggio dell'utilizzo dei NAO.

**Materiali/metodi.** Sono stati estrapolati, dal database aziendale, i dati di consumo dei NAO relativi ai pazienti afferenti alla farmacia del distretto in esame (220.500-abitanti), per il periodo dal 1°Gennaio 2016 al 30 Aprile 2017. Da questo pool di pazienti, sono stati successivamente selezionati coloro che hanno subito una variazione o interruzione della terapia.

**Risultati.** Attualmente, il numero di pazienti in trattamento con NAO è 1154(+2,43% rispetto all'anno 2016), per una spesa totale di 879.913,63(+44,02% rispetto all'anno precedente). I pazienti con età ≥75 risultano 662(57,36%); 492 con

età <75(42,64%). Il numero di pazienti suddiviso per specialità medicinale è: Rivaroxaban. 660 nel 2016, 622 nel 2017(-5,76%). Dabigatran. 221 nel 2016, 208 nel 2017(-5,88%). Apixaban. 294 nel 2016, 322 nel 2017(+9,52%). Edoxaban. 30 nel 2017. Dei pazienti, 26 hanno subito uno switch. Il numero di passaggi a dosaggio inferiore è 37. Il numero di pazienti che ha interrotto la terapia nel 2017 è 154.

**Conclusioni.** Nonostante la presenza del Registro AIFA preveda la compilazione obbligatoria della scheda di segnalazione di reazione avversa in caso di switch terapeutico, dal monitoraggio effettuato emerge un fenomeno di under-reporting. Risulta necessario indagare sulle cause di variazione, nonché sulle motivazioni delle interruzioni di terapia e promuovere la cultura della segnalazione fra la classe medica.

#### REAZIONI AVVERSE DA FARMACI ANTIRETROVIRALI. STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO IN PAZIENTI HIV-POSITIVI IN FOLLOW-UP PRESSO L'ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

P. Bettinsoli<sup>[1]</sup>, E. Focà<sup>[2]</sup>, E. Festa\*<sup>[1]</sup>, F. Zanzariello<sup>[1]</sup>, C. Grumj<sup>[1]</sup>, D. Bettoni<sup>[1]</sup>, G. Parainfo<sup>[2]</sup>, F. Castelli<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>U.O. Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia ~ Brescia,

<sup>[2]</sup>U.O. Malattie Infettive, ASST Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia ~ Brescia

**Background e obiettivi.** Il danno d'organo che si può riscontrare in pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è stato correlato ad una serie di fattori. L'infezione cronica del virus stesso che porta ad uno stato infiammatorio cronico e ad un deterioramento del sistema immunitario; la presenza di comorbilità del paziente legata ad un invecchiamento biologico precoce; i lunghi tempi di esposizione alla terapia antiretrovirale (HAART) cronica che può causare diverse problematiche di tossicità e tollerabilità. Il problema della tollerabilità della HAART è una delle problematiche che, insieme all'aderenza, può inficiare l'efficacia terapeutica. Obiettivo dello studio è valutare la prevalenza di reazioni avverse (ADR) alla HAART presso le Divisioni di Malattie Infettive.

**Materiali/metodi.** Studio osservazionale retrospettivo. Sono state analizzate tutte le sospensioni dei trattamenti (almeno 1 farmaco del regime in corso) dal 01/01/2015 al 31/12/2015 registrate tramite la cartella clinica informatizzata. Sono state, in particolare, studiate le interruzioni di terapia per tossicità/tollerabilità, segnalando le ADR sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

**Risultati.** Sono stati inclusi 891 pazienti per un totale di 1.044 sospensioni. Il 42,3% delle sospensioni individuate sono state correlate ad ADR. Il 29% sono state classificate come intolleranze, di cui 51% a carico del tratto gastrointestinale e 46% come disturbi al sistema nervoso centrale (vertigini, ansia, depressione, insonnia), mentre il 71% è stato correlato alla tossicità. Il 61,2% dei pazienti che ha sviluppato danno epatobiliare era in trattamento con atazanavir+ritonavir (r), manifestando soprattutto iperbilirubinemia e calcolosi della colecisti. Del 56,4% dei pazienti con tossicità renale e del 31,8% con tossicità ossea, rispettivamente il 42,9% e il 26,8% assumevano tenofovir. Gli inibitori delle proteasi sono responsabili di tossicità metabolica, come insorgenza di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia, insulino-resistenza o diabete mellito (63,2% in trattamento con lopinavir/r, 25,7% con darunavir/r, 47,4% con fosaprenavir±r). I soggetti che hanno presentato ADR sono stati soprattutto i pazienti experienced che possono aver sviluppato eventi tossici anche per effetto cumulativo delle terapie antiretrovirali. Le segnalazioni inserite in RNF hanno permesso un aumento del 39,7% delle ADR provocate dai farmaci antiretrovirali a livello italiano.

**Conclusioni.** Lo studio dimostra che eventi di tossicità/tollerabilità sono più comuni in pazienti experienced rispetto ai naïve e che gli eventi di sospensione correlati a tossicità/tollerabilità si sono verificati soprattutto a causa di farmaci antiretrovirali di "vecchia generazione". Ulteriori studi di farmacovigilanza sono necessari per valutare sicurezza e tollerabilità di nuove classi di farmaci come gli inibitori dell'integrasi, che sembrano avere una maggiore sicurezza e tollerabilità.

#### EVENTI AVVERSI ALLA PRIMA SOMMINISTRAZIONE CON FARMACI BIOLOGICI ALL'INTERNO DEL PROGETTO "STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA DEI BIOLOGICI" (SOSBIO)

A. Logreco\*<sup>[1]</sup>, F. Simiele<sup>[2]</sup>, M. Spinosi<sup>[3]</sup>, D. Fratta<sup>[4]</sup>, M. Maione<sup>[5]</sup>, D. Palazzo<sup>[7]</sup>, C. Santavenere<sup>[6]</sup>, M. Romero<sup>[6]</sup>

<sup>[1]</sup>Farmacia Ospedaliera Pescara - ASL Pescara ~ Pescara,

<sup>[2]</sup>Farmacia Ospedaliera Chieti - ASL Lanciano - Vasto-Chieti ~ Chieti,

<sup>[3]</sup>Farmacia Ospedaliera Teramo - ASL Teramo ~ Teramo,

<sup>[4]</sup>ASP Catanzaro UO Farmacia distrettuale Soverata ~ Soverata,

<sup>[5]</sup>Centro Regionale Farmacovigilanza Lamezia Terme ~ Lamezia Terme,

<sup>[6]</sup>Dip. Scienze Mediche, Orali, Biotecnologiche - Università degli studi di Chieti ~ Chieti,

<sup>[7]</sup>Farmacia, Azienda Ospedaliera - Universitaria Mater Domini - Catanzaro ~ Catanzaro

**Background e obiettivi.** Con l'avvento dei farmaci biologici, le terapie per le patologie infiammatorie autoimmuni hanno subito una rivoluzione e la loro prescrizione ha registrato un notevole incremento negli ultimi 5 anni (1). Poiché i farmaci biologici inibiscono parzialmente l'attività del sistema immunitario è possibile che l'uso di tali farmaci, in particolare per periodi prolungati, possa causare lo sviluppo di tumori, di infezioni e di autoimmunità (2). Alla prima somministrazione invece si osservano i più comuni eventi avversi (EA): reazioni nel sito d'iniezione, rossore, bruciore, cefalea, nausea, orticaria, vertigini (3). Obiettivo dello studio è valutare la frequenza degli effetti collaterali dei farmaci biologici (adalimumab, anakinra, canakinumab, etanercept, golimumab, certolizumab, abatacept, tocilizumab, ustekinumab, vedolizumab) alla prima somministrazione nell'ambito del progetto SOSBio coordinato dall'Università degli Studi G. d'Annunzio al quale hanno aderito 4 regioni. Abruzzo, Puglia, Calabria, Sardegna.

**Materiali/metodi.** SOSBio è un progetto di farmacovigilanza attivo multiregionale, supportato da AIFA. Nel progetto sono inclusi i pazienti in trattamento con un farmaco biologico per malattie infiammatorie autoimmuni. È stato possibile estrapolare in formato Excel dal software Pharmatox, creato per il progetto SOSBio, i dati riguardanti le EA emerse alla prima somministrazione e registrate nel periodo Luglio 2016 - Giugno 2017. Le informazioni sono state inserite nel software dal farmacista all'atto della dispensazione dopo intervista al paziente.

**Risultati.** I pazienti registrati sono 396 ed hanno riportato un EA alla prima somministrazione 41. Di questi il 27% riceveva Etanercept, il 24% Adalimumab, il 12% Golimumab e il 7% parimenti Secukinumab, Tocilizumab, Ustekinumab. L'80% dei pazienti con EA alla prima somministrazione era di sesso femminile. La frequenza con cui si sono verificati degli EA in riferimento al farmaco assunto è risultata molto variabile con range che va da 33% Denosumab (1/3) al 5% Secukinumab (1/20). Il 95% (39/41) delle reazioni registrate è presente in scheda tecnica; i due EA "non noti" sono stati. caso di shock anafilattico con flushing e difficoltà respiratoria per Abatacept e di sospetto sviluppo della Sindrome di Gorlin per Ustekinumab.

**Conclusioni.** I dati ottenuti documentano che circa il 10% dei pazienti in studio ha avuto EA alla prima somministrazione e che quasi tutti gli eventi registrati rientrano tra gli attesi e molto comuni ( $\geq 10$ ) riportati in scheda tecnica. La variabilità rilevata rispetto al tipo di farmaco, pur risentendo della numerosità di pazienti trattati, evidenzia la necessità di studi di FV sia rispetto ai nuovi farmaci per frequenza es. Secukinumab che ai vecchi per eventi non noti.

**Bibliografia.** Il Progetto SOSBio è approvato e finanziato da AIFA, Fondi per la Farmacovigilanza - progetti multiregionali - Fondi 2010 - 2011. 1. Patterns in use and costs of conventional and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in Australia. Dinges E, Staats C, Benham H, Kubler P, Hollingworth SA. Clin Exp Rheumatol. 2017. 2. Antitumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy Associated with Inflammatory Bowel Disease. Three Cases and a Systematic Literature Review. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. J Rheumatol. 2017. 3. New side effect of TNF-alpha inhibitors. Stewart FA, Gavino AC, Elewski BE. Skinmed. 2013.

#### ATTIVITÀ DI MONITORAGGIO DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI E VACCINI PRESSO UN DEA DI I LIVELLO

S. Brocato, T. Russo\*, D. Miceli, L. Curreri, C. Di Giorgio, M. Ruscica  
Istituto Fondazione G. Giglio ~ Cefalù

**Background e obiettivi.** La farmacovigilanza è lo strumento che permette di aggiornare il profilo di sicurezza di un medicinale in fase post-marketing. Al farmacista è stato istituzionalmente affidato il ruolo di catalizzatore della segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) da farmaci da parte dei sanitari della nostra struttura ospedaliera (260 posti letto). L'obiettivo del presente studio è l'analisi delle segnalazioni ADR effettuate nel biennio 2015-2017 (maggio 2015-giugno 2017).

**Materiali/metodi.** Sono state analizzate tutte le segnalazioni ADR inserite nel sito dell'AIFA, è stata fatta una suddivisione delle segnalazioni sulla base del reparto di provenienza, sulla gravità

dell'effetto segnalato, su alcune caratteristiche specifiche del medicinale (generico, branded, orale, iniettivo).

**Risultati.** Nel periodo in studio sono state effettuate 126 segnalazioni ADR. Di queste, 43 (34%) sono reazioni gravi e 83 (66%) non gravi. L'Unità Operativa che ha riportato il maggior numero di segnalazioni è l'Oncologia con un totale di 75 ADR (60%) di cui 43 non gravi e 32 gravi. Segue il reparto di Neurologia che ha effettuato 41 segnalazioni (32%) di cui 34 non gravi e 7 gravi. Solo 10 segnalazioni (6 non gravi e 4 gravi) sono state riportate dalle altre Unità Operative. Relativamente al periodo in studio, le sospette ADR sono state: 29 nel 2015 (maggio-dicembre), 73 nell'anno 2016 e 24 nel 2017 (gennaio-giugno 2017). È stata riportata solo 1 sospetta ADR su un farmaco generico (0,79%) in controtendenza rispetto ai dati regionali. I farmaci orali hanno riguardato il 55% delle sospette ADR, gli iniettivi il 44% ed i mezzi di contrasto l'1%.

**Conclusioni.** I risultati della nostra analisi confermano che i clinici della nostra struttura sono stati efficacemente sensibilizzati nei confronti dell'importanza della segnalazione di sospette ADR da farmaci e vaccini. Da notare che il 92% delle sospette ADR (oncologia e neurologia) riguardano pazienti afferenti al Servizio di Farmacia (allestimento di farmaci oncologici e distribuzione diretta) con il farmacista ospedaliero proattivamente coinvolto nelle attività di Farmacovigilanza. C'è ancora molto lavoro da svolgere per cercare di diffondere in maniera più capillare la cultura di un'attenta ed efficiente attività di Farmacovigilanza, al fine di poter disporre di farmaci dal profilo di sicurezza ben delineato.

#### LA FARMACOVIGILANZA COME STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DEL PROFILO DI TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DEI NUOVI FARMACI PER L'EPATITE C PRESSO LA NOSTRA AZIENDA OSPEDALIERA

C. D'Angelo\*<sup>[1]</sup>, D. Mazza<sup>[2]</sup>, C. Borsino<sup>[1]</sup>, G. Mangoni<sup>[2]</sup>, M. Minischetti<sup>[1]</sup>, S. Nurra<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>ASST Santi Paolo e Carlo ~ Milano, <sup>[2]</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera ~ Milano

**Background e obiettivi.** La recente immissione in commercio dei nuovi farmaci antiretrovirali ad azione diretta (DAAs) per il trattamento dell'epatite C (HCV) ha cambiato lo scenario terapeutico della patologia escludendo l'utilizzo dell'interferone con conseguente riduzione degli effetti collaterali ad esso associati. I nuovi regimi anti-HCV consentono il raggiungimento del 90-95% della SVR, risposta virologica sostenuta, dopo 12 o 24 settimane di trattamento. Tale dato risulta rilevante soprattutto se paragonato alla percentuale di SVR (50-70%) raggiunto dai soggetti trattati con la duplice terapia interferone peghilato-ribavirina. Obiettivo di questo lavoro è valutare il profilo di tollerabilità e sicurezza dei DAAs attraverso l'analisi delle reazioni avverse (ADR) nella nostra azienda ospedaliera nel periodo compreso tra gennaio 2016 e maggio 2017.

**Materiali/metodi.** L'analisi delle ADR è stata condotta attraverso la creazione di un Database in cui sono state raccolte le reazioni avverse ai DAAs segnalate dal personale sanitario della nostra azienda ospedaliera. La compilazione del Database è avvenuta parallelamente all'inserimento delle schede di segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e tiene conto delle principali discriminanti di una reazione avversa come la tipologia del farmaco sospetto, il sesso e l'etnia del paziente, la gravità e l'esito della reazione e le azioni intraprese dal clinico per gestire la stessa.

**Risultati.** Nel corso dei 18 mesi analizzati sono state segnalate N=53 reazioni avverse. N=17 legate all'associazione ledipasvir/sofosbuvir (N=11 ledipasvir/sofosbuvir; N=6 ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina); N=6 relative all'associazione sofosbuvir + ribavirina; N= 14 riferite alla combinazione sofosbuvir+daclatasvir (N=5 sofosbuvir+daclatasvir; N=9 sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina); N= 16 circa l'associazione ombitasvir /paritaprevir /ritonavir + dasabuvir (N=6 in associazione con ribavirina). La gravità delle ADR intesa come ospedalizzazione del paziente o altra condizione clinicamente rilevante è stata riscontrata nel 21% dei casi mentre in un solo caso è stata osservata un'invalidità grave. Infine la sospensione della terapia con DAAs in seguito a reazione avversa si è verificata nel 5,7% dei casi (N=3).

**Conclusioni.** Il numero di ADR segnalate nell'arco di tempo considerato mostra come i nuovi farmaci per la gestione dell'epatite C risultano ad oggi ben tollerati dai pazienti in trattamento presso la nostra azienda ospedaliera. Occorre non sottovalutare però che la recente immissione in commercio dei DAAs non consente di avere a disposizione sufficienti dati in letteratura circa il loro profilo di tollerabilità e sicurezza a lungo

termine. Risulta infatti essenziale che il processo di segnalazione di ADR venga effettuato anche dopo le 12/24 settimane di trattamento con DAAs.

**Bibliografia.** Chen, L. C., and Q. Xie. Clinical timing and benefit of antiviral treatment for hepatitis C. *Chinese journal of hepatology.* 2017, 25(3).164-169. Shahid, Imran, et al. Real-world challenges for hepatitis C virus medications. a critical overview. *Critical Reviews in Microbiology.* 2017. 1-18.

#### REAZIONI AVVERSE DA FARMACO.

##### SEGNALAZIONI SPONTANEE E SCHEDE CIOMS

S. Consenti\*, F. Taurasi, F. Borin, M. Viganò

ASST Rhodense ~ Rho

**Background e obiettivi.** Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaco (ADR) si configurano come il mezzo principale per rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti. Ciononostante, si è ancora lontani da una situazione in cui la segnalazione di ADR rappresenti una routine nella pratica di un professionista sanitario, poiché è ancora vista come un adempimento burocratico e un carico di lavoro. Frequente, invece, è la segnalazione dell'ADR da parte del medico durante colloqui con specialist delle aziende farmaceutiche, che inviano segnalazioni in forma di CIOMS (Council for international organizations of medical sciences) al responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della struttura sanitaria interessata. L'obiettivo del presente lavoro è stato analizzare le segnalazioni di ADR pervenute al RFV della nostra Azienda Socio Sanitaria in un anno e mezzo, valutando in particolare quelle provenienti da Aziende Farmaceutiche (CIOMS form).

**Materiali/metodi.** Lo studio analizza le segnalazioni di ADR ricevute dal RFV nel periodo Gennaio 2016-Giugno 2017, riservando particolare attenzione a quelle pervenute sotto forma di schede CIOMS. Tali schede sono state analizzate per qualità della segnalazione, gravità, esito e farmaco sospetto.

**Risultati.** Nel periodo analizzato (Gennaio 2016-Giugno 2017), il numero totale di segnalazioni di sospette ADR è stato pari a 234.221 sono pervenute attraverso il modulo AIFA compilato da operatori sanitari e 13 tramite CIOMS form. Il 100% delle segnalazioni di ADR pervenute con scheda AIFA è stato inserito in Rete Nazionale Farmacovigilanza (RNF) perché correttamente compilato. Per il 23,1% dei CIOMS non è stato possibile l'inserimento in RNF per carenza di informazioni indispensabili e per errore nell'individuazione della struttura sanitaria. L'analisi dei CIOMS ha evidenziato che i principi attivi oggetto del maggior numero di segnalazioni appartengono alla categoria terapeutica L(antineoplastici) e N(sistema nervoso). Le reazioni individuate come gravi sono state il 38,5%, parimenti quelle non gravi; il 23,1% non è stato definito. Si è avuta risoluzione completa del caso nel 38,5% dei casi, nel 61,5 % non è stato definito l'esito.

**Conclusioni.** I dati presentati in questo lavoro rivelano una crescente propensione dei medici a segnalare ADR durante colloqui con gli specialist delle aziende farmaceutiche. Le schede CIOMS che vengono compilate, però, spesso risultano incomplete e quindi richiedono maggiori indagini prima di procedere con l'inserimento in RNF. Di fondamentale importanza, quindi, risulta essere la sensibilizzazione di tutti gli operatori sanitari a segnalare tali reazioni direttamente al RFV della struttura in cui operano.

#### ANALISI DI SICUREZZA ED EFFICACIA DEL PIRFENIDONE NELLA PATOLOGIA "ORFANA" FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

M. Guarducci\*<sup>[1]</sup>, C. Laudisio<sup>[2]</sup>, N. Palazzi<sup>[2]</sup>, R.M. Refini<sup>[2]</sup>, E. Dainelli<sup>[1]</sup>, M. Ziche<sup>[1]</sup>, S. Donnini<sup>[1]</sup>, M.T. Bianco<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Università degli Studi di Siena ~ Siena, <sup>[2]</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Senese ~ Siena

**Background e obiettivi.** Il Pirfenidone è stato il primo farmaco approvato per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica, una malattia respiratoria cronica ad evoluzione fatale classificata come rara. È una piridina da somministrare per os con proprietà anti-fibrotiche (regola TGFβ1, PDGF e la deposizione del collagene), antiinfiammatorie e antiossidanti (riduce livelli di citochine infiammatorie, aumenta produzione IL-10, inibisce TNFα). Gli obiettivi di questo studio sono stati la rilevazione delle ADR manifestatesi in corso di trattamento e una valutazione dell'efficacia terapeutica del Pirfenidone tramite un monitoraggio della variazione dei parametri spirometrici FVC (capacità vitale forzata) e DLCO (capacità di diffusione) dall'inizio della terapia fino a 2 anni in trattamento.

**Materiali/metodi.** Nello studio osservazionale post-marketing è stata effettuata una revisione delle cartelle cliniche di tutti i 40

pazienti trattati dal 2012 al 2016. Per tutte le sospette ADR rilevate è stata compilata la scheda unica di segnalazione AIFA, poi inserita nella RNF dal Responsabile di Farmacovigilanza. I dati sono stati confrontati con quelli estratti dalla RNF, con la scheda tecnica del farmaco e con i dati della letteratura scientifica al fine di individuare parallelismi e discordanze. È stata inoltre monitorata la variazione dei parametri FVC e DLCO tramite i risultati degli esami spirometrici rilevati dalle cartelle cliniche.

**Risultati.** Nei pazienti analizzati non sono state registrate reazioni avverse gravi o inattese. Le ADR più frequenti si sono verificate a carico della cute e del tessuto sottocutaneo (18,75% eritema, 7,81% prurito, 7,81% reazione di fotosensibilità), dato in disaccordo con quanto riportato in RNF e nelle RCP dove l'ADR più frequente risulta la nausea (rispettivamente 15% e 32,4%). Le ADR si sono verificate soprattutto nei primi mesi di terapia (terzo mese, incidenza 32,4% su 37 pazienti); nei mesi a seguire l'incidenza è andata diminuendo. Dall'analisi dei parametri di funzionalità respiratoria FVC e DLCO risulta che il farmaco è capace di mantenere pressoché stabile la FVC (riduzione media a 24 mesi = 0,71%) mentre la DLCO appare a 24 mesi di trattamento ridotta mediamente del 5,19%.

**Conclusioni.** Considerando che la sopravvivenza media dei pazienti affetti da IPF dal momento della diagnosi è stimata a 3-5 anni, questi risultati appaiono incoraggianti poiché mantenere i parametri spirometrici mediamente stazionari per un periodo di 24 mesi significa l'allungamento della vita media e il miglioramento della qualità della vita per i pazienti in trattamento con un farmaco ben tollerato. Si può perciò affermare che il Pirfenidone presenta un profilo di rischio/beneficio favorevole.

**Bibliografia.** 1. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22:821-6. 2. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. evidence-based guidelines, for diagnosis and management. *Am J Crit Care Med* 2011; 183:788-824. 3. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:190-4. 4. Armonios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1317-26. 5. Augusti AG, Roca J, Gea J, et al. Mechanism of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143. 219-25. 6. Bargagli E, Madioni C, Bianchi N, et al. Serum analysis of coagulation factors in IPF and NISP. *Inflammation* 2014; 37. 10-6. 7. Bösh, Criée. Prove di funzionalità respiratoria. Realizzazione, interpretazione, Referti. Springer, ed. Andrea Rossi 2009; 6. 90-91. 8. Campo I, Zorzetto M, Mariani F, et al. A large kindred pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014; 15. 43. 9. Carloni A, Poletti V, Fermo L, et al. Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung. a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF. *J Theor Biol* 2013; 332:136-40. 10. Carter N J. Pirfenidone nella fibrosi polmonare idiopatica. *Adis Drug Profile* 2011; 71. 1721-32. 11. Cerveri I, Rossi A. Manuale di fisiopatologia respiratoria. Milano-Pisa. AIPO Ricerche Edizioni- Pacini Editore 2015. 12. Chilosi M, Tomassetti S, Carloni A, Murer B. The pathologist's role in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pathologica* 2010; 102. 443-52. 13. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176. 636-43. 14. Corte TJ, Coply SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39. 661-8. 15. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 32:170-4. 16. Det. AIFA n. 405/2016, G.U. n. 81 del 07/05/2016. 17. Det. AIFA n. 884/2015, G.U. n.176 del 31/07/2015. 18. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis . the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60:270-3. 19. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of caripulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179. 402-7. 20. Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. a population-based study. *Chest* 2010; 137. 129-37. 21. Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis. update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8. 158-62. 22. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103. 927-31. 23. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61.

980-5. 24. Gunther A, Korfei M, Mahavadi P, et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 152-60. 25. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-6. 26. Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;31: 1183-8. 27. Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. the BTS study. *Thorax* 2009; 65: 70-6. 28. Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells. *Science* 2012; 336: 1549-54. 29. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5-8. 30. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between pulmonary fibrosis and vascular disease. a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1257-61. 31. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27:143-50. 32. Kim JH, Lee JH, Ryu YJ, Chang JH. Clinical predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73:162-8. 33. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100: 1753-9. 34. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82. 35. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-8. 36. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:5317. 37. Lee J, Song J, Wolters P, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin levels in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1698-702. 38. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390-4. 39. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia. Histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1366-76. 40. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung. a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 591-600. 41. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91. 42. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:438-46. 43. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci* 2015; 12:840-847. 44. Mahavadi P, Henneke I, Ruppert C, et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis. *Toxicol Sci* 2014; 142: 285-97. 45. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010; 14: 387-90. 46. Moeller A, Ask K, et al., The bleomycin animal model. a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 362-382. 47. Moore BB, Murray L, Das A, et al. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 175-81. 48. Morbini P, Inghilleri S, Campo I, et al. Incomplete expression of epithelial-mesenchymal transition markers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pathology Res Pract* 2011; 207: 559-67. 49. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140: 221-9. 50. Navaratnam V, Fogarty AV, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary. a population-based case-control study. *Thorax* 2014; 69:207-15. 51. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573-9. 52. North I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network(IPFnet). A placebo controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88-95. 53. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84. 54. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009; 14: 723-8. 55. Raghu G, Weycker D,

Edelsberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 801-6. 56. Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, et al. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 28-36. 57. Rete Nazionale di Farmacovigilanza. 58. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Esbriet®. 59. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139: 609-16. 60. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, et al. Antifibrotic activities of Pirfenidone in animal models. *Eur Res Rev* 2011; 20: 85-97. 61. Schulze K. Management of idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30S: 33-6. 62. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis, an integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189: 1161-72. 63. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 125-32. 64. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-84. 65. Han MK. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 884-5. 66. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thor Soc* 2006; 3: 293-8. 67. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226-31. 68. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu J, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147: 157-64. 69. Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 121-7. 70. Torres-Gonzalez E, Bueno M, Tanaka A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in age-related susceptibility to lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 748-56. 71. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7552-7. 72. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175-9. 73. Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest* 2009; 135: 156-64. 74. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 52-9. 75. Xie Y, Jiang H, Zhang Q, et al. Upregulation of RGS2. a new mechanism for Pirfenidone amelioration of pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2016; 17: 103.

#### **ISPettorato AIFA GVP E GCP. L'IMPORTANZA DEL RISK BASED APPROACH NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE #GVPHARMACIST**

C. Confalonieri\*, E. Cattadori, D. Guidetti, L. Di Castri, E. Damonti, S. Radici

AUSL Guglielmo da Saliceto Piacenza ~ Piacenza

**Background e obiettivi.** L'ispettorato AIFA-GVP - Good Pharmacovigilance Practice valuta la conformità delle Aziende in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti. L'obiettivo del lavoro è quello di fungere da organismo di supporto per il responsabile scientifico locale in seguito ad ispezione AIFA descrivendone il processo, le criticità e le soluzioni. La sperimentazione di fase IV oggetto di ispezione è uno studio randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli con schema di randomizzazione bilanciato tra trattamenti.

**Materiali/metodi.** Mediante "risk based approach" abbiamo identificato e valutato le criticità sulla gestione della sperimentazione che potessero ridurre al minimo il rischio di errori. È stata predisposta una check-list strutturata in 40 items e 3 sezioni redatta dalla Segreteria Scientifica del Comitato Etico e predisposto un gruppo di lavoro costituito da farmacista e clinici ospedalieri che dettasse le linee di indirizzo.

**Risultati.** Il lavoro ha evidenziato la mancanza di una pratica comune nella trasmissione di SAEs da parte del clinico in caso di sperimentazione dove figurasse come Promotore l'Azienda sanitaria e comunicazione carente tra Segreteria Scientifica e Farmacia Ospedaliera. In seguito a training condotti a seconda della disponibilità, il clinico supportato dal farmacista ha compilato correttamente n.6 DSUR per Alteplase ed Acido Acetilsalicilico nel periodo 27.06.2014-20.11.2016 sottomessi fino alla last visit/last patient. Su un totale di 30 pazienti arruolati sono state gestite correttamente n.6/n.6 CIOMS. Non si sono

registrate SUSARs. Visti i criteri di inclusione dello studio (esordio dell'ictus entro 4/5 ore dalla terapia, NIHSS < 5 al momento della prima valutazione) è stata redatta una istruzione operativa per la gestione di eventi avversi in pazienti interessati da drop-out in seguito a peggioramento delle proprie condizioni cliniche. L'unico caso notificato è stato gestito come da best-practice grazie alla collaborazione tra il responsabile di farmacovigilanza aziendale ed il responsabile locale dell'Osservatorio per le sperimentazioni OsSC. Al fine di evidenziare eventi non riportati, la riconciliazione del data-base clinico con quello di sicurezza non ha riscontrato alcun tipo di deviazione. Risulta poco chiara la gestione dei serious brache. È stato inoltre predisposto un collegamento mediante software EGEO tra la Farmacia Ospedaliera e la Segreteria Scientifica C.E. in modo da condividere il management delle 92 sperimentazioni con farmaco ad oggi gestite.

**Conclusioni.** L'approccio "risk based" associato a supporti tecnologici permette di concentrare le limitate risorse sulle aree a maggior rischio di criticità e massimizzare l'intervento. solo così è stato possibile incorrere in deviazioni minori che non influiscono sulla sicurezza del paziente.

**Bibliografia.** 1. D.L.vo 24 aprile 2006 n.219 art.134. 2. Regolamento UE n.1235/2010 (2 luglio 2012).3. Good Pharmacovigilance practices (GVP). 4. Articolo 57,58,78 Regolamento EU 536/2014.

## **FORMAZIONE**

### **PROFILASSI ANTIBIOTICA NELL'ARTROPROTESI DI ANCA E GINOCCHIO. L'IMPORTANZA DEL HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT E DEL MONITORAGGIO COSTANTE**

C. Confalonieri\*, E. Cattadori, S. Caprioli, D. Sacchini, E. Damonti  
*AUSL Guglielmo da Saliceto Piacenza ~ Piacenza*

**Background e obiettivi.** Nelle 48 ore successive all'ingresso in ospedale la cute del paziente viene colonizzata da stipiti batterici di origine nosocomiale, spesso resistenti agli antibiotici e causa di contaminazione durante l'intervento e allungamento della degenza postoperatoria. La prevenzione rappresenta una componente essenziale per il controllo delle infezioni. Si vogliono uniformare i comportamenti prescrittivi relativi alla profilassi antibiotica in ambito chirurgico focalizzandosi sull'appropriatezza nella antibiotico-profilassi in artroprotesi di anca e ginocchio.

**Materiali/metodi.** Un team multidisciplinare costituito da farmacisti, ortopedici, infettivologi, responsabili HTA aziendali hanno formulato una procedura analizzando i fattori di rischio nelle infezioni del sito chirurgico, malattie concomitanti, scelta dell'antibiotico, analisi economica, scelta della dose, dosi addizionali nel corso dell'intervento e durata della profilassi. Tutti i principali interventi chirurgici sono stati classificati definendo per ciascuno. l'antibiotico profilassi da prescrivere specificando durata (ultra short term o short term), molecola, posologia e via di somministrazione, alternativa antibiotica per pazienti allergici o ad alto rischio per MRSA. Il percorso prescrittivo verrà adottato nei 6 protocolli chirurgici aziendali. artroprotesi, chirurgia ortopedica senza protesi, chirurgia ortopedica che coinvolga più articolazioni, chirurgia del rachide fissazione di frattura chiusa. La prescrizione e la somministrazione sono state estrapolati dal Software prescrittivo SOFIA; l'ora di incisione è stata estrapolata mediante Digistat - registro operatorio informatizzato.

**Risultati.** Una prima valutazione (Dicembre 2016 - Aprile 2017) pone a confronto la prescrizione effettuata tramite Software prescrittivo e l'effettiva somministrazione. Su un totale di 155 interventi, 78 sono stati effettuati mediante protocolli prescritti tramite Software (78%), ma solamente 36 sono stati effettivamente somministrati. Su un totale di 155 interventi, in 35 casi (22.5%) si sono registrate somministrazioni della prima dose di antibiotico-profilassi successive all'incisione. Per i pazienti elettivi che eseguono il pre-ricovero è necessario effettuare il tampone nasale per la ricerca di MRSA e, in caso di positività dello stesso, si procederà alla somministrazione di mupirocina nasale 2%. Su un campione di 95 interventi tra febbraio e marzo, 85 (89.5%) avevano effettuato il tampone nasale.

**Conclusioni.** In alcuni casi la criticità del dato estratto è dovuta a dimenticanze di tipo informatico da parte del clinico. A maggior ragione, in seguito ad una ulteriore azione multidisciplinare sarà possibile rimarcare la necessità di implementare l'attività di training e formazione del personale sanitario ed infermieristico in maniera tale da uniformare i comportamenti prescrittivi di profilassi antibiotica.

**Bibliografia.** 1. Clinical Practice Guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery; Dale W. Bratzler et al.; Am J Health Syst

Pharm. 2013; 70.195-28. 2. SIGN 104. Antibiotic prophylaxis in surgery; A national clinical guideline July 2008, updated April 2014. 3. SNLG - Rev 2011.

## **GALENICA CLINICA**

### **TRACCIABILITÀ DELLA PRODUZIONE GALENICA NEL SISTEMA INFORMATICO DI MAGAZZINO**

N. Banchieri\*

*Farmacia - Azienda Ospedaliera di Padova*

**Background e obiettivi.** Per ottemperare alle esigenze di certificazione ISO9001 nel 2003 abbiamo implementato la possibilità di tracciare nel sistema informatico aziendale tutto il processo di produzione galenica, dal carico materie prime alla consegna del prodotto finito in reparto. In precedenza la tracciabilità era cartacea o basata su programmi Excel/Access non implementati nel sistema informatico di gestione del magazzino.

**Materiali/metodi.** È stata sviluppata una serie di funzioni informatiche che gestiscono le movimentazioni nel magazzino di reparto dedicato alla produzione galenica. Gli articoli vengono codificati e classificati (Composti, Componenti, Composti/Componenti). Le materie prime in arrivo vengono caricate con lotto e scadenza. È stata creata una funzione di associazione, dove ogni formulazione viene legata alle relative materie prime tramite unità di misura e coefficiente di scarico (es. da kilogrammo a grammo coefficiente 0,001); può essere inserita anche la quantità prevista dalla formula. Per ciascun prodotto finito si può stampare la lista di prelievo delle materie prime associate, riportante Giacenze/Lotti/Scadenze/Validità residua. Generando la produzione, si può decidere se destinarla ad una determinata UO o caricarla in magazzino; si attribuisce lotto e scadenza, si selezionano i lotti di ciascuna materia prima utilizzata, si confermano o si modificano le quantità consumate. Con un'unica funzione vengono scaricate dal magazzino le materie prime, viene caricato il prodotto finito al valore delle materie prime utilizzate, viene scaricato il prodotto finito al reparto e vengono stampate tutte le bolle. Se il destinatario non appartiene all'azienda, viene generato automaticamente uno scarico per vendita (al solo costo delle materie prime) e viene stampato il relativo DDT. Le materie prime utilizzate non vengono ricontate nei consumi per non conteggiare due volte la spesa (già scaricata sul prodotto finito).

**Risultati.** Con questo sistema viene tracciata tutta la produzione di galenica (99495 pezzi/annui). Dal 2017 anche le riduzioni pediatriche in capsule/cartine/bustine (59697 pezzi/annui, 970 codici) sono tracciate con lotto di produzione e scarico al reparto. Tramite una stampa dedicata è possibile tracciare qualsiasi movimento e tutte le attività collegate (dal lotto di materia prima utilizzato al prodotto finito consegnato in reparto).

**Conclusioni.** Il sistema è efficiente e fornisce rapidamente tutte le informazioni. L'unica criticità è rappresentata dalla necessità di sostituire alcuni componenti in molte formule al cambio di fornitore. Le registrazioni richieste sono numerose ma i vantaggi nella visibilità e rapidità di rendicontazione sono indiscutibili. Considerato l'alto numero dei prodotti finiti codificati (1050), l'implementazione della classificazione nazionale dei prodotti galenici sarà piuttosto complessa.

### **MANAGEMENT DI PREPARAZIONI INTRAVITREALI PER LE MACULOPATIE L'ESPERIENZA DELLA USL UMBRIA 2**

G. Papini\*<sup>[1]</sup>, S. Di Marco<sup>[2]</sup>, M.A. Calzola<sup>[2]</sup>,

G. Bizzoca<sup>[1]</sup>, F. Bartolini<sup>[1]</sup>, S. Natalini<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>USL Umbria 2 ~ Terni, <sup>[2]</sup>USL Umbria 2 ~ Foligno

**Background e obiettivi.** L'avvento di nuovi farmaci e DM, la cronicizzazione di molte patologie importanti, l'individuazione di nuove malattie rare, le novità in campo regolatorio (dalla Legge sul codice degli appalti, ai nuovi LEA...), vedono il Farmacista ospedaliero in prima linea al fine di proporre, gestire e monitorare modelli organizzativi in grado di conciliare le esigenze cliniche e la sostenibilità economica. Scopo del nostro lavoro è quello di evidenziare l'ingente risparmio ottenuto dall'allestimento centralizzato di preparazioni intravitreali presso il laboratorio di galenica clinica del P.O. di Foligno, che ha reso possibile la riduzione degli stock di magazzino, l'azzeramento degli scarti di lavorazione, e soprattutto il recupero di ingenti risorse, ottimizzando la governance del SSN.

**Materiali/metodi.** I farmaci presi in considerazione sono gli anti-VEGF bevacizumab, ranibizumab, aflibercept. I dati di spesa oggetto della trattazione, estratti dal gestionale aziendale SAP, sono riferiti al triennio 2014-2016. I dati riferiti al numero dei