



Appropriatezza prescrittiva, sicurezza e buon uso dei farmaci

**I RISULTATI DEI PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA
DELLA REGIONE LAZIO 2012-2015**

Commissione Regionale per la Farmacovigilanza

2 luglio 2015

INTRODUZIONE

In questo volume sono raccolti, sotto forma di articoli brevi, i risultati dei progetti finanziati, con i Fondi Regionali per la Farmacovigilanza 2008-2009, nell'ambito di un programma di ricerca indipendente promosso dalla Commissione Regionale per la Farmacovigilanza su temi relativi ad appropriatezza prescrittiva, sicurezza e buon uso dei farmaci.

Tutte le proposte di progetto, pervenute a seguito di un bando pubblico pubblicato nel 2011, sono state sottoposte a peer review da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti, provenienti da regioni diverse dal Lazio, che hanno valutato la validità e originalità scientifica della proposta, la congruità della metodologia rispetto agli obiettivi e la qualificazione scientifica del responsabile scientifico del progetto. Un ulteriore criterio è stato quello di privilegiare progetti tesi a favorire ed accrescere la collaborazione intra-regionale tra strutture.

Il programma di ricerca si è sviluppato nel periodo 2012-2015 attraverso 16 progetti che hanno toccato temi quali l'uso dei farmaci in specifiche popolazioni (donne in gravidanza, anziani), l'uso dei farmaci in specifici contesti (chirurgia, oncologia) e la valutazione d'impatto di interventi normativi attraverso l'uso dei sistemi informativi.

Lo sviluppo di questo programma di ricerca indipendente deve peraltro essere contestualizzato all'interno delle diverse linee di azione per la Farmacovigilanza che la Commissione Regionale ha sviluppato in questi ultimi anni (quali ad esempio le numerose iniziative di formazione/informazione degli operatori sui temi della Farmacovigilanza) che hanno prodotto nell'arco di circa sette anni un aumento di 5 volte del tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaco, portando la Regione Lazio allo stesso livello di Regioni storicamente sensibili a questi temi quali il Veneto, l'Emilia-Romagna, la Lombardia.

L'esperienza della Regione Lazio dimostra dunque come la creazione di una vera e propria "comunità di pratica" possa contribuire ad avviare un profondo cambiamento culturale così come si evidenzia dal miglioramento dei diversi indicatori di processo delle attività di Farmacovigilanza.

La speranza è che sia possibile dare continuità a queste attività attraverso i Fondi Regionali per la Farmacovigilanza previsti dalla legge 27 dicembre 1997 e che in questi ultimi anni invece sono stati resi disponibili alle Regioni con sempre maggiori difficoltà, con ritardi crescenti e con notevoli tagli.

Roberto Raschetti

Presidente

Commissione Regionale per la Farmacovigilanza

Greatness is not in where we stand, but in what direction we are moving. We must sail sometimes with the wind and sometimes against it - but sail we must, and not drift, nor lie at anchor

Oliver Wendell Holmes (Medico e poeta 1809-1894)

INDICE

Sclerosi multipla nel Lazio: uso integrato dei dati clinici e dei sistemi informativi sanitari	1
Protocolli chemioterapici nelle patologie tumore della mammella, tumore del polmone, tumore del colon-retto e tossicità gravi e inattese: standardizzazione e rilevazione cliniche	6
Valutazione e miglioramento dell'assistenza dei pazienti neoplastici con particolare riferimento al riconoscimento e controllo del dolore oncologico in una rete di assistenza integrata nel territorio della ASL Roma D	9
Politerapie nei diabetici anziani: risultati di uno studio condotto nella Asl Roma D	16
Farmacoutilizzazione ed aderenza agli indirizzi regionali dei farmaci attivi sul sistema "renina-angiotensina" monitoraggio ed audit per progetto l'implementazione dell'appropriatezza prescrittiva dalla AUSL di Frosinone. Progetto di farmacovigilanza	22
Utilizzo dei farmaci nella popolazione anziana nella regione Lazio	28
Studio osservazionale prospettico sulla valutazione della sopravvivenza, della qualità di vita e sull'analisi dei costi di trattamenti antineoplastici in pazienti con tumore del polmone in fase metastatica progrediti dopo una i linea di trattamento seguiti in un reparto di oncologia medica di un ospedale generale.....	31
Impatto di un decreto su statine in prevenzione secondaria nel Lazio.....	35
Impatto di un decreto su ACE-inibitori/sartani nel Lazio: un'analisi pre-post	40
Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio	45
Aderenza alle linee guida di profilassi antibiotica in chirurgia: esperienza locale a Latina	52
Uso dei farmaci negli Hospice della Regione Lazio	56
Impatto delle LG per l'antibioticoprofilassi perioperatoria nella Regione Lazio	62
Progetto Pro-Change: studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio	68
Banche di Sangue Cordonale: osservatorio per il consumo di farmaci in gravidanza	72
Registro laziale delle sindromi mielodisplastiche	77

SCLEROSI MULTIPLA NEL LAZIO: USO INTEGRATO DEI DATI CLINICI E DEI SISTEMI INFORMATIVI SANITARI

Anna Maria Bargagli¹, Nera Agabiti¹, Silvia Cascini¹, Diego Centonze², Paola Colais¹, Ada Francia³, Simonetta Galgani⁴, Claudio Gasperini⁴, Flavia Mayer¹, Massimiliano Mirabella⁵, Viviana Nociti⁵, Carlo Pozzilli⁶, Marina Davoli¹

1. Dip. di Epidemiologia del SSR del Lazio, Roma

2. Dip. Medicina dei Sistemi, Neurologia Medica, Università Tor Vergata, Roma

3. III Clinica Neurologica, Ospedale Umberto I, Università La Sapienza, Roma

4. Unità Operativa Complessa Neurologia, Ospedale San Camillo, Roma

5. Istituto di Neurologia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

6. Dip. di Neurologia e Psichiatria, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università La Sapienza, Roma

Abstract

The aims of the project were: 1) to describe pattern of use of Disease Modifying Therapies (DMT) in the Lazio region; 2) to estimate Multiple Sclerosis (MS) prevalence and describe its geographical distribution; 3) to validate the algorithms based on Health Information Systems (HIS) to identify MS cases and health outcomes (relapse). Different data sources were used including archives of HIS and clinical records from five centers. The study population was enrolled between 2006 and 2011 and includes 7377 patients identified through HIS and 3928 entering the centers. Crude prevalence was 130.5/100,000; prevalence standardized to the European population was 119.6/100,000. Lazio is a high risk area for MS although statistically significant geographical variations were observed. At 24 months after treatment start, the proportion of adherent patients ranged from 51.4% for i.m. IFN β 1a to 39.9% for IFN β 1b. At 12 months, a higher proportion of patients treated with i.m. IFN β 1a was still in treatment (62%) compared to those entering other DMT; at 24 months retention rates decreased for all drugs. Results show that compliance to DMT is far to be optimal. The algorithm based on data from HIS correctly classified 59% patients with relapses and 77% of those without relapses; proportion of agreement was 36%. Findings entail the need to attribute a different meaning to relapse episodes identified through HIS.

Introduzione

La rapida evoluzione del panorama dei trattamenti farmacologici per la Sclerosi Multipla (SM), le caratteristiche di cronicità di questa patologia e il carico assistenziale che essa comporta hanno reso molto importante la disponibilità a livello regionale di dati epidemiologici e sull'uso dei farmaci ai fini della programmazione e valutazione dell'assistenza sanitaria. L'obiettivo del progetto è stato quello di valutare l'uso dei dati dei Sistemi Informativi Sanitari (SIS) per la stima della prevalenza della SM, la descrizione dell'uso dei farmaci e la misura dell'occorrenza degli esiti. La caratteristica principale del progetto è stata quella di utilizzare due

diverse fonti di dati: a) gli archivi dei SIS regionali, integrati tra loro attraverso procedure di record linkage e b) i dati raccolti “ad hoc” dalle cartelle cliniche dei pazienti afferenti a cinque centri del Lazio con un elevato volume di attività. Si è costituito un gruppo di lavoro formato da epidemiologi, neurologi e farmacisti che ha collaborato alla stesura dei protocolli degli studi condotti nell’ambito del progetto e alla definizione della scheda per la raccolta delle informazioni dei pazienti arruolati presso i centri. I dati delle cartelle cliniche sono stati registrati utilizzando un programma informatizzato messo a punto per garantire l’omogeneità e la buona qualità della rilevazione. La molteplicità e complessità degli obiettivi del progetto ha implicato la conduzione di diversi studi con la definizione di protocolli ciascuno dei quali caratterizzato da specifiche procedure di identificazione della popolazione in studio e metodi di analisi. In questa relazione è riportata una sintesi dei principali risultati degli studi condotti.

Metodi

1. Stima della prevalenza della sclerosi multipla attraverso l’uso dei SIS e validazione dell’algoritmo della definizione di caso. Per la selezione dei pazienti affetti da SM residenti e assistiti nella regione Lazio al 31/12/2011 è stato applicato un algoritmo basato sui dati degli archivi delle dimissioni ospedaliere (SIO), delle esenzioni e delle prescrizioni dei farmaci ad erogazione diretta (FarmED). Nel periodo 01/01/2006-31/12/2011 sono stati selezionati i ricoveri con codice di diagnosi ICD9 CM 340.0 in qualunque posizione, le esenzioni con codice 046.340 e le prescrizioni dei seguenti farmaci: Interferone (IFN) β 1a, IFN β 1b, Glatiramer Acetato (GA), Natalizumab (NA). I pazienti presenti in più di una fonte sono stati considerati una sola volta con la data di arruolamento corrispondente alla prima comparsa negli archivi dei SIS (figura 1). Come denominatore per il calcolo della prevalenza è stata utilizzata la popolazione residente ed assistita al giorno di stima. Per descrivere la variabilità geografica nell’ambito regionale, sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti attraverso un modello di regressione di Poisson per tenere conto della diversa struttura per età e genere della popolazione residente. Per valutare quale proporzione dei pazienti identificati con l’algoritmo basato sui dati dei SIS fosse presente anche negli archivi dei centri partecipanti, è stata applicata una procedura di record linkage tra i due archivi.

2. Misura dell’aderenza e delle persistenza in trattamento. **Analisi aderenza.** La popolazione in studio è costituita dai pazienti residenti e assistiti nel Lazio di età tra i 18 e i 65 anni. In farmaci in studio sono: IFN β 1a i.m.; IFN β 1a s.c.; IFN β 1b; GA; NA. Sono stati considerati solo i nuovi utilizzatori (naïve). Il periodo di arruolamento è di 36 mesi (01/01/2008-31/12/2010). Il periodo di follow-up è di 24 mesi dalla prima prescrizione. La misura di aderenza è il Medication Possession Ratio (MPR) calcolata come proporzione di giorni coperti dal farmaco su 730 giorni. Sono definiti aderenti i pazienti con $MPR \geq 80\%$. I possibili determinanti dell’aderenza sono stati indagati con un modello di regressione logistica. **Analisi persistenza.** La popolazione in studio include i pazienti naïve residenti e assistiti nel Lazio (età 18-65 anni). Il periodo di arruolamento è di 36 mesi tra lo 01/01/2008 e il 31/12/2010; il periodo di

follow-up variabile tra 2 e 5 anni. Un trattamento è considerato concluso se l'interruzione della copertura farmacologica è pari o superiore a 60 giorni o in presenza di uno switch ad altro farmaco (1). La persistenza è stata descritta con il metodo Kaplan-Meier; le stime aggiustate della probabilità di interruzione del trattamento sono state ottenute con un modello di regressione di Cox.

3. *Identificazione dell'occorrenza di ricadute dai dati dei sistemi informativi sanitari e validazione dell'algoritmo.* La popolazione in studio è costituita dai pazienti identificati dai SIS limitando l'arruolamento al periodo 2006-2009. Il follow-up per la misura dell'occorrenza delle ricadute è di 24 mesi a partire dalla data della prima registrazione negli archivi dei SIS. L'algoritmo per l'identificazione delle ricadute prevede la presenza di almeno una delle seguenti condizioni: a) ricovero in regime ordinario o day hospital con diagnosi principale di SM oppure b) accesso in Pronto Soccorso con diagnosi principale di SM oppure c) uso di corticosteroidi sistemici con un dosaggio pari ad almeno 0.5 g/die per 5 giorni (2). La popolazione inclusa nello studio di validazione è costituita dal sottoinsieme dei pazienti identificati dai SIS e presenti anche nell'archivio dei centri (gold standard). La misura dell'accordo è stata ottenuta calcolando l'indice di Cohen (statistica K). Sono stati, inoltre, calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

Risultati

1. *Prevalenza.* Dai SIS sono stati identificati 10.317 pazienti di cui 7.377 risultano residenti e assistiti nel Lazio al 31/12/2011 (Figura 1). La stima grezza della prevalenza è pari a 130,5/100000 (maschi: 89,7/100000; femmine: 167,9/100000). I tassi di prevalenza standardizzati presentano una certa variabilità tra ASL: le stime vanno da 96,3/100000 (IC 95%=86,4-107,3) per Latina a 169,6/100000 (IC 95%=147,6-194,9) per Rieti. Nei distretti della fascia costiera si osservano valori di prevalenza relativamente più bassi rispetto alle altre aree della regione, in particolare nei distretti della ASL di Latina dove le stime variano tra 70,0/100000 (IC 95%=50,6-97,0) e 117,0/100000 (IC 95%=98,1-141,0). Dei 10.317 pazienti identificati dai SIS e linkati con i 3.928 afferenti ai 5 centri nel periodo in studio, 3.111 sono presenti in entrambi gli archivi, pari al 79% dei pazienti arruolati nei centri. I restanti 817 pazienti (21%) non sono stati rintracciati tra quelli identificati con l'algoritmo basato sui dati degli archivi dei SIS.

2. *Aderenza/persistenza.* Sono stati identificati 1.823 pazienti naïve: IFN β 1a i.m., N=405; IFN β 1a s.c., N=524; IFN β 1b, N=439; GA, N=345; NA, N=110. Considerando i farmaci nel loro insieme, il 44,7% dei pazienti risulta aderente al trattamento a 24 mesi dalla data di inizio. La proporzione di pazienti aderenti è significativamente diversa tra farmaci, dal 39,9% per l'IFN β 1b al 51,4% per l'IFN β 1a i.m. Età avanzata (>55aa) (OR=1,49; IC 95%=1,00-2,22), presenza di comorbidità (OR=1,29; IC 95%=1,00-1,67) e terapie con INF β 1a s.c. e INF β 1b (rispettivamente OR=1,33; IC 95%=1,01-1,74 e OR= 1,50; IC 95%=1,13-2,01) predicono una bassa aderenza. Anche la persistenza in trattamento varia significativamente tra farmaci. Tra i trattati con INF β 1a i.m., il 63% è ancora in trattamento 12 mesi dopo l'inizio

della terapia (30% dopo 24 mesi); la permanenza nel trattamento con INFβ 1a i.m. è superiore a quella nelle altre terapie sia a 12 che a 24 mesi. L'analisi multivariata conferma che la probabilità di interrompere il trattamento è significativamente minore per INFβ 1a i.m. rispetto agli altri trattamenti con stime dell'Hazard Ratio comprese tra 1,22 (IC 95%=1,06-1,41) per l'INFβ 1a s.c. e 1,66 (IC 95%=1,32-2,07) per il NA. L'età (>55 vs 18-35) è un forte predittore dell'abbandono del trattamento (HR= 1,30; IC 95%=1,07-1,59).

3. *Validazione algoritmo ricadute.* I pazienti identificati dai SIS nel periodo 2006-2009 sono 6.094, di questi il 31,5% (N= 1.921) è stato identificato dall'algoritmo per aver avuto almeno 1 ricaduta nei 2 anni di follow-up. Nello stesso periodo sono stati arruolati nei centri e seguiti per almeno due anni 2.558 pazienti. La proporzione di pazienti arruolati presso i centri per i quali è stata registrata nella cartella clinica l'occorrenza di almeno 1 ricaduta nei 2 anni di follow-up è pari al 35,1% (N= 899). L'incrocio dei due diversi archivi di pazienti ha prodotto un sottoinsieme di 2.135 persone che costituisce la popolazione dell'analisi di validazione. Il coefficiente K è pari a 0,36 (LC 95%=0,32-0,40), valore che indica una scarsa concordanza tra le due modalità di identificazione della ricaduta. I valori predittivi mostrano che si ha una probabilità del 59% che i pazienti con almeno una ricaduta siano stati "catturati" dall'algoritmo basato sui dati dei SIS e una probabilità del 77% che i pazienti che non hanno avuto tale esito nei due anni di follow-up siano stati correttamente identificati come tali dai SIS (Figura 2).

Figura 1. Selezione della popolazione dei pazienti con SM dagli archivi dei Sistemi Informativi Sanitari. Regione Lazio, 2006-2011

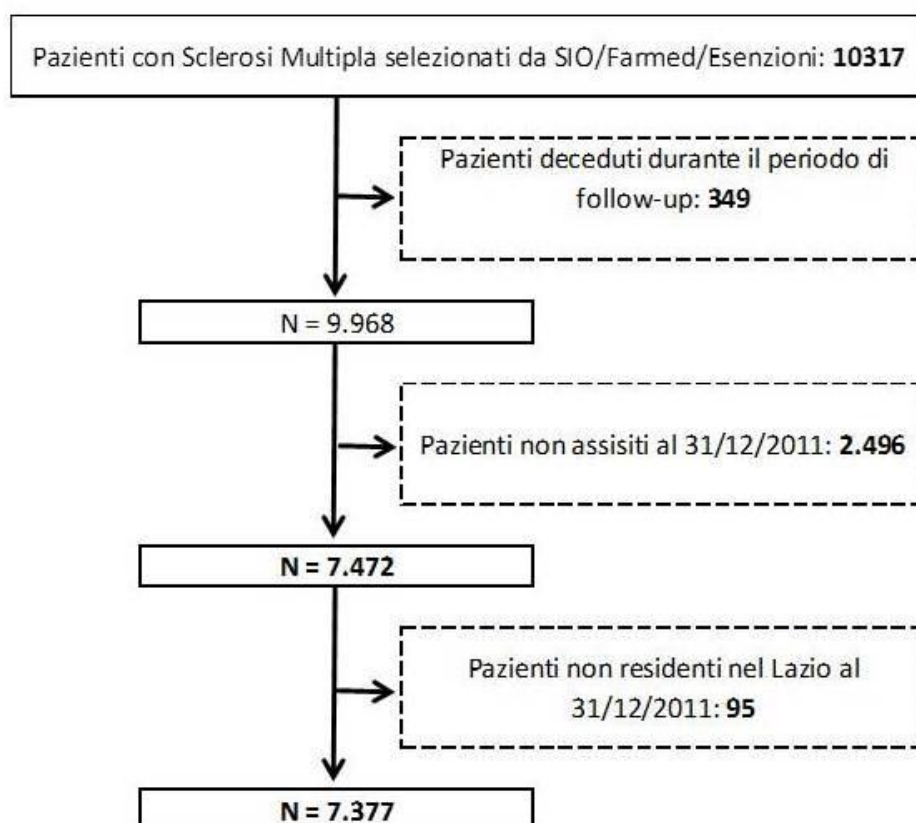


Figura 2. Risultati dell'analisi di validazione dell'algoritmo di identificazione delle ricadute dai sistemi informativi sanitari

Esito_SIS	Gold standard Esito_dati clinici		Totale
	1	0	
1	537	381	918
0	278	939	1217
Totale	815	1320	2135

Kappa	0.36	Sensibilità	0.66
Limite conf inferiore al 95%	0.32	Specificità	0.71
Limite conf superiore al 95%	0.40	Valore predittivo positivo	0.59
		Valore predittivo negativo	0.77

Conclusioni

1. La stima di prevalenza della SM nel Lazio si colloca tra le più alte in Italia (3) e supporta il dato che l'area centrale della penisola rappresenti una zona ad alto rischio (4-5).

2. L'aderenza e la persistenza in trattamento nei pazienti con SM nel Lazio non sono ottimali e presentano ampie differenze tra farmaci; l'IFN β 1a i.m. assicura una maggiore compliance al trattamento.

3. La concordanza tra gli episodi di ricaduta registrati nelle cartelle cliniche e quelli individuati con l'uso dei dati dei SIS è scarsa, risultato coerente con le pur limitate evidenze disponibili (2). Tale risultato non implica la non utilizzabilità dell'informazione derivata dai SIS ma piuttosto suggerisce una sua diversa interpretazione rispetto al dato clinico. Infatti, l'algoritmo può essere utilizzato per identificare l'occorrenza di un peggioramento delle condizioni di salute del paziente da utilizzare ai fini della descrizione e del monitoraggio degli esiti della malattia.

Bibliografia

1. Halpern R, Agarwal S, Borton L, Oneacre K, Lopez-Bresnahan MV. Adherence and Persistence Among Multiple Sclerosis Patients After One Immunomodulatory Therapy Failure: *Retrospective Claims Analysis Adv Ther* 2011;28:761-75.
2. Chastek BJ, Oleen-Burkey M, Lopwz-Bresnahan MV. Medical chart validation for identifying multiple sclerosis relapse in healthcare claims. *J Med Econ* 2010;143:618-25.
3. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 2013;13:128-57.
4. Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, Barletta G, Bellantonio P, Batocchi AP, Di Battista G, Fiore S, Gasperini C, Grasso MG, Koudriatseva T, Totaro R, Durastanti V. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Multiple Sclerosis* 2010;16:1432-6.
5. Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:349-52.

PROTOCOLLI CHEMIOTERAPICI NELLE PATOLOGIE TUMORE DELLA MAMMELLA, TUMORE DEL POLMONE, TUMORE DEL COLON-RETTO E TOSSICITÀ GRAVI E INATTESE: STANDARDIZZAZIONE E RILEVAZIONE CLINICHE

Antonietta Coratti, Antonella La Malfa
Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Roma

Abstract

Specific knowledge about pharmacology and toxicity of chemotherapeutic protocols is a topic of current interest. Generally, chemotherapeutic agents are used in association and the therapeutic instructions are common. Then, it is fundamental in the practice the sensibilization of the clinician about the alert of ADR. The present study foresees the standardization of chemotherapeutic protocols about some tumors regarding breast, colon-rectum and lung. If present, is also reported the acute and unexpected toxicity resulting from the use of these protocols. Regione Lazio Oncologic Hospitals involved in the study are IFO (coordinator), Ospedale Nuovo Regina Margherita, Ospedale S. Eugenio and Ospedale Sandro Pertini. A specific database was developed with the aim to apply it in the four hospitals for all the period study, for the detailed collection of the protocols standardized in according with the pathology. Up to now, have been inserted 130 chemoterapic protocols used in the involved hospitals. The study is going on from September 2014 with the count of the patients that started the therapy for tumors regarding breast, colon-rectum and lung. These patients will be followed for the next 16 months to evaluate the expected benefit or the eventual adverse event occurred during the treatment.

Introduzione

Le conoscenze specifiche riguardanti sia l'attività farmacologica sia la tossicità dei protocolli chemioterapici sono argomenti estremamente attuali. La farmacovigilanza in oncologia è importante per vari aspetti. Alcune tossicità sono assolutamente prevedibili e compaiono in una percentuale così elevata di pazienti (es. mielotossicità) da essere considerate "routine", in altri casi, ad esempio si possono riscontrare le tossicità reversibili o le tossicità tardive che sono sottostimate o addirittura non vengono segnalate. Spesso i nuovi farmaci a disposizione del clinico vengono autorizzati dall'ente regolatorio EMA con procedure "accelerate". In questi casi il monitoraggio degli effetti collaterali a lungo termine non è sempre adeguato, si può osservare infatti un profilo di tossicità molto diverso dai vecchi chemioterapici. Inoltre i chemioterapici, anche quelli di nuova generazione, vengono utilizzati in associazione sfruttando le indicazioni terapeutiche sovrapponibili avendo per contro un'amplificazione degli effetti collaterali o eventi avversi (1, 2, 3, 4).

Altro aspetto fondamentale riguarda la sensibilizzazione del clinico sull'importanza della segnalazione degli eventi avversi nella pratica clinica reale e incrementare il numero di eventi inseriti nella rete nazionale di farmacovigilanza. Lo studio in oggetto prevede la standardizzazione dei protocolli chemioterapici per le

patologie tumorali che interessano la mammella, il colon-retto, il polmone. Successivamente si esamina la tossicità inattesa e grave conseguente l'impiego di tali protocolli. I centri oncologici ospedalieri della Regione Lazio coinvolti sono rappresentati dall'IFO, centro coordinatore dello studio, dall'Ospedale Nuovo Regina Margherita, dall'Ospedale S. Eugenio e dall'Ospedale Sandro Pertini.

Metodi

Lo studio è di tipo osservazionale prospettico e multicentrico che si sviluppa in tre fasi: 1) il primo semestre è necessario per l'analisi e la standardizzazione dei protocolli effettuata da gruppi di lavoro multidisciplinari nei diversi centri coinvolti; 2) nella seconda fase, di durata 16 mesi, si raccolgono i dati clinici relativi alla tossicità inattesa e grave come definite nel protocollo per tutti i pazienti che ricevono nei centri i protocolli codificati; 3) infine, gli ultimi due mesi sono dedicati all'analisi dei dati e quindi all'elaborazione dei risultati.

È stato sviluppato il database (Figura 1) che verrà utilizzato nei quattro centri per tutto il periodo dello studio, per la raccolta dettagliata dei protocolli, uniformandoli e codificandoli per patologia. La struttura di tale database prevede campi quali: ID, Codice, Descrizione breve, Patologia, Ospedale e Reparto. Nel caso della scelta dell'Ospedale, è possibile flaggarne più di uno in previsione del fatto che uno stesso protocollo può essere utilizzato nelle varie strutture ospedaliere. Nello stesso Database, sviluppato in collaborazione con il Dr. Musicco, inoltre sono stati inseriti campi quali: l'indicazione d'uso specifica e dettagliata del protocollo, la descrizione dello schema chemioterapico, eventuali farmaci utilizzati nella fase di premedicazione e riferimenti bibliografici.

Risultati

Ad oggi, sono stati inseriti un totale di 130 protocolli/schemi chemioterapici presso i centri ospedalieri coinvolti e nello specifico: 39 per il tumore del colonretto, 63 per il tumore della mammella e 28 per il tumore del polmone. In particolare suddividendoli per struttura ospedaliera: 91 protocolli utilizzati all'IFO, 45 al Pertini, 54 al NRM e 45 al S. Eugenio (Tabella 1).

Alcuni protocolli chemioterapici sono, invece, in uso in tutti e quattro i centri ospedalieri: per il tumore del colon sono: il Folfox 4 e Folfiri; per il tumore alla mammella: il Docetaxel in associazione a Ciclofosfamide, in fase adiuvante ogni 21 giorni; Trastuzumab sia settimanale che ogni 21 giorni; Paclitaxel settimanale; per il tumore al polmone: Pemetrexed da solo e in associazione con il Cisplatino.

Lo studio prosegue nei quattro i centri ospedalieri, dal mese di settembre 2014, con il censimento dei pazienti arruolabili in tale progetto per le patologie citate sopra. I pazienti identificati vengono seguiti, per i successivi 16 mesi, in tutto l'iter terapeutico per verificare sia il beneficio atteso sia l'eventuale evento avverso occorso durante il trattamento della chemioterapia.

Figura 1. Database

Protocolli									
ordina id		ordina codice		ordina desc. breve		ordina patologia		ordina ospedale	
ID Codice		Descrizione breve		Patologia		Ospedali		Reparto IFO	
						IFO	Pertini	NRM	San Eugenio
1	DG1	DE GRAMONT	Colon	☒	☒	☐	☐		Apri Protocollo
2	DG2	De Gramont 2	Colon	☒	☐	☒	☐	Onc A	Apri Protocollo
3	DG lett	De Gramont lett	Colonretto	☐	☐	☐	☒		Apri Protocollo
4	FOLFIRImod	FOLFIRI modificato	Colonretto	☒	☐	☒	☐		Apri Protocollo
5	FOLFOX4	FOLFOX4	Colonretto	☒	☒	☒	☒		Apri Protocollo
7	DDP+VNR	Cisplatino+Vinorelbina	Polmone nslc	☒	☐	☐	☒		Apri Protocollo
9	CA	Cisplatino + Pemetrexe	Polmone nslc	☒	☒	☒	☒		Apri Protocollo
10	DDP-G	Cisplatino + Gemcitabin	Polmone nslc	☒	☒	☐	☐		Apri Protocollo
11	CbA	Carboplatino+Pemetrexe	Polmone nslc	☒	☒	☐	☐		Apri Protocollo
12	PE 1-3	Cisplatino+Etoposide 1-	Polmone microcitoma	☒	☐	☒	☐	Onc A	Apri Protocollo
13	TC	Paclitaxel+Carboplatino	Polmone nslc	☒	☐	☒	☒		Apri Protocollo
14	GemCarb	Gemcitabina + Carbopla	Polmone microcitoma	☒	☒	☐	☒		Apri Protocollo

Tabella 1. Protocolli per struttura Ospedaliera e per patologia

	IFO	Pertini	NRM	S. Eugenio	
tumore COLON	28	11	19	16	39
tumore MAMMELLA	41	23	26	19	63
tumore POLMONE	22	11	9	10	28
	91	45	54	45	

Conclusioni

Per ogni protocollo viene rilevata l'eventuale tossicità, inserendo i dati raccolti per i pazienti associabili. In particolare vengono riportati gli eventi avversi inattesi o di grado uguale o maggiore a 3 secondo l'Agenzia statunitense National Cancer Institute e il Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4 (CTCAE), per singolo protocollo codificato (5). Una volta terminata la messa a punto del programma informatico, si procede con la codificazione definitiva dei protocolli in uso nei quattro centri e con l'inserimento dei dati nel database sviluppato.

Bibliografia

1. Gewirtz DA, Bristol ML, Yalowich JC. Toxicity issues in cancer drug development. *Curr Opin Investig Drugs* 2010 Jun; 11(6):612-4.
2. Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Nguyen T, Bazan F, Calcagno F, Rocquain J, Demarchi M, Villanueva C, Maurina T, Pivot X. Safety profile of new anticancer drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Mar; 9(2):301-17.
3. Grünwald V, Soltan J, Ivanyi P, Rentschler J, Reuter C, Dreys J Molecular targeted therapies for solid tumors: management of side effects. *Onkologie* 2009 Mar; 32(3):129-38.
4. Grothey A. Recognizing and managing toxicities of molecular targeted therapies for colorectal cancer. *Oncology* (Williston Park). 2006 Dec; 20(14 Suppl 10):21-8.
5. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

VALUTAZIONE E MIGLIORAMENTO DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI NEOPLASTICI CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AL RICONOSCIMENTO E CONTROLLO DEL DOLORE ONCOLOGICO IN UNA RETE DI ASSISTENZA INTEGRATA NEL TERRITORIO DELLA ASL ROMA D

Stefano De Santis, Cristina Borghesi, Daniele Giovannoni
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Abstract

Most patients with advanced or metastatic cancer experience pain and despite several guidelines, undertreatment is well documented. This study is designed as a multi-center, open-label, observational non-interventional trial in at least 5 centers, hospital and palliative home care and hospice, in local Health Authority ROMA D in Rome, region Lazio of Italy. After the launch of the observational study of one year and on the basis of results, in specific subsamples of patients, a longitudinal study of one year was carried out to evaluate the effects of analgesic strategies. Pain characteristics (intensity, relief and so on) were the primary outcome measures. Safety and tolerability are also evaluated. Operationally, we identified four specific clinical conditions: presence of episodes of breakthrough cancer pain (BTcP) to be treated with a strong opioid as rescue/escape therapy, presence of neuropathic pain to be treated with a specific adjuvant drug, pain with intensity higher than 7 points, calling for a strong opioid as around-the-clock therapy, and presence of bone metastases to be treated with bisphosphonates. Results: the study was started by January 2013. A total of 753 patients, were enrolled and 423 patients completed the follow-up. Patients recruited were more frequently male (65%). The mean age was 64.15 years (SD=11.22). Karnofsky PS index, scoring less than 50%, were 97 (23%). Patients with metastatic disease were 73%, and bone metastasis 38%. A neuropathic component of pain was recognized in 46% of patients and a presence of BTcP in 52%. Sixty-four percent of patients were treated with strong opioids. Rescue therapy was given in 22% of cases. The average values of worst and average pain intensity were equal to 8.25 (SD 1.44) and 5.14 (SD 2.02). The prevalence of undertreatment, evaluated with the PMI, in the overall sample was 37%. In our 423 patients, most patients (55%) with BTcP were not receiving rescue therapy at the time of study inclusion. In this prospective observational study, the PMI method indicated a high prevalence of analgesic undertreatment, which varies according to several factors related to the characteristics of the cases and to some structural and organisation variables. It is likely that after the first impact of the WHO guidelines on cancer pain, the present overall strategy for managing cancer pain in Italy would need more structured interventions to improve and standardize quality of care.

Introduzione

La maggioranza dei pazienti con neoplasia avanzata o metastatica soffre di dolore e, nonostante l'esistenza di varie linee guida per la gestione del dolore oncologico, è

ampiamente documentato l'inadeguato trattamento, raggiungendo l'82% dei pazienti in alcune setting di cura. L'inadeguato trattamento è attribuito solitamente ad un uso inappropriato degli oppioidi per ragioni spesso teorizzate in termini di barriere legate alla società, al paziente, alla famiglia, alle istituzioni e ai servizi sanitari. In Italia, il tasso di consumo degli oppioidi è ancora tra i più bassi in Europa, anche se la loro prescrizione è stata promossa da leggi specifiche nel 2010.

Metodi

Questo studio è stato progettato come un trial aperto multicentrico, osservazionale non interventistico in almeno 5 centri, ospedale, cure palliative domiciliari e hospice, presso l'Azienda Sanitaria Locale ROMA D di Roma, nella regione Lazio, Italia.

I pazienti sono stati trattati dai medici secondo la approccio abituale (lo standard di cura) e seguiti nel tempo utilizzando metodi e procedure standardizzate per rendere possibile una descrizione valida e affidabile della complessità clinica, del modello di cura e dei risultati ottenuti. In seguito dopo il lancio dello studio osservazionale della durata di un anno e sulla base dei risultati ottenuti, in specifici sottocampioni di pazienti, è stato svolto uno studio longitudinale di un anno per valutare gli effetti delle strategie terapeutiche analgesiche.

Gli obiettivi e gli esiti relativi al dolore sono:

- descrivere le caratteristiche di un ampio campione di pazienti neoplastici in termini di complessità clinica (caratteristiche pazienti), il modello di cura (trattamenti farmacologici e non farmacologici) ed efficacia correlata (risultati riferiti dai pazienti (PRO) di tipo analgesico e di altro genere come le misure di soddisfazione, e qualità della vita) e i risultati in termini di sicurezza (generica, specifica per la malattia e per i trattamenti);
- valutare la qualità dei trattamenti analgesici in termini di concordanza tra il livello di dolore segnalato dai pazienti (intensità) e la potenza del farmaco analgesico prescritto (secondo la scala analgesica del WHO).

Le caratteristiche del dolore (intensità, sollievo e così via) sono state le misure di esito primario. L'intensità del dolore è stata misurata come il dolore medio e peggiore sperimentato dai pazienti nelle ultime 24 ore, mediante una scala di valutazione numerica da 0 a 10 punti (NRS). Il sollievo dal dolore è stato misurato con la stessa scala. Anche altri esiti segnalati dal paziente sono stati raccolti, come la soddisfazione della cura, la qualità della vita e gli effetti collaterali/sintomi. La qualità della vita del paziente con dolore è stata misurata utilizzando la versione italiana del questionario Brief Pain Inventory.

Sicurezza e tollerabilità sono state anche valutate. Operativamente, abbiamo identificato quattro specifiche condizioni cliniche dove era evidente che il dolore doveva essere trattato con un approccio specifico secondo le linee guida disponibili: presenza di episodi acuti di dolore oncologico (BTcP) da trattare con un oppioide forte come terapia di salvataggio/evasione; presenza di dolore neuropatico da trattare con un farmaco specifico adiuvante; dolore con intensità superiore a 7 punti, che richiede un oppioide forte come terapia giornaliera; e la presenza di metastasi ossee da trattare con bisfosfonati. Poi, abbiamo calcolato la percentuale di pazienti in ogni gruppo che

non ha ricevuto la terapia raccomandata, come indicatore della qualità della terapia analgesica.

Risultati

Lo studio è stato finanziato dal Ministero della Sanità e dal Servizio Sanitario Regionale ed è iniziato dal gennaio 2013. Un totale di 753 pazienti, sono stati arruolati dai 5 centri clinici e 423 pazienti hanno completato l'intero periodo di follow-up: 292 pazienti (69%) erano in cura dagli oncologi e 131 (31%), dai medici di cure palliative.

I pazienti reclutati erano più frequentemente maschi (65%). L'età media era 64,15 anni (SD=11,22), e i più frequenti tumori primitivi sono stati polmone (51%), mammella (22%) e gastrointestinale (18%). Indice di Karnofsky PS minore del 50% si è rilevato in 97 pazienti (23%). I pazienti con malattia metastatica erano il 73% e le metastasi ossee erano presenti nel 38% dei pazienti. Metà dei pazienti stavano ancora ricevendo il trattamento oncologico attivo. La componente neuropatica del dolore è stato riconosciuta nel 46% dei pazienti e una presenza di BTcP nel 52%. Il 64 per cento dei pazienti sono stati trattati con oppioidi forti. La terapia di salvataggio è stata somministrata nel 22% dei casi. La media di intensità del dolore peggiore e medio è stata pari a 8,25 (SD 1,44) e 5,14 (SD 2,02). La somministrazione dei FANS è diminuita nella popolazione generale e nel sottogruppo di trattamento inadeguato, dal 39% al 13% e dal 42% al 14% rispettivamente. Gli oppioidi forti (III gradino del WHO) sempre più sono stati somministrati in ciascun gruppo di pazienti, partendo da circa il 55% dei pazienti alla visita del 1° mese e raggiungendo alla visita finale il 79% nel caso della popolazione complessiva e il 63% del sottogruppo di trattamento inadeguato. L'uso della terapia di salvataggio è andato leggermente aumentando in entrambi i gruppi di pazienti dalla visita basale a quella finale (da 20% a 46% nella popolazione complessiva vs da 19% al 38% nel sottogruppo di trattamento inadeguato), mentre l'uso dei FANS è diminuito. Dal 13% al 41% e dall'11% al 30%, sono stati somministrati farmaci anti-convulsivante nella popolazione complessiva e nel sottogruppo dei pazienti in trattamento inadeguato. L'impiego dei farmaci antidepressivi aumentava dal 3% al 6%. Un 28% di aumento della terapia analgesica adiuvante (farmaci anti-convulsivante e anti-depressivi, normalmente somministrati per il trattamento del dolore neuropatico) è stato osservato dalla prima all'ultima visita.

Presi insieme, i dati sembrano indicare che c'è una tendenza al trattamento del dolore oncologico di base in termini di aderenza alle linee guida del WHO. Nella popolazione complessiva, l'intensità di dolore diminuiva di 2,76 punti, mentre nel sottogruppo di trattamento inadeguato la riduzione del dolore peggiore è stata pari a 2,74 punti. La prevalenza del trattamento inadeguato, valutato con il metodo PMI, nel campione complessivo era del 37%. Nei nostri 423 pazienti, la prevalenza del BTcP era del 52% e la maggior parte dei pazienti (55%) non ricevevano terapia di salvataggio al momento dell'inserimento nello studio.

Conclusioni

Il dolore deve essere valutato in ogni fase della progressione neoplastica e il suo trattamento è una sfida per gli oncologi e per i medici palliativisti.

In questo studio osservazionale prospettico, il metodo PMI ha dimostrato un'alta prevalenza di trattamento analgesico inadeguato intorno al 37%, che varia a seconda dei vari fattori correlati alle caratteristiche dei casi e ad alcune variabili strutturali e di organizzazione. È probabile che dopo il primo impatto delle linee guida WHO sul dolore oncologico, in Italia la attuale strategia complessiva del controllo del dolore avrebbe bisogno di più interventi strutturati per migliorare e standardizzare la qualità dell'assistenza.

In Italia, dove probabilmente persiste la mancanza di sviluppo omogeneo dei servizi assistenziali per i pazienti con dolore oncologico, le barriere culturali e la scarsa diffusione delle linee guida, l'insieme delle iniziative adottabili da parte delle associazioni professionali e scientifiche, dalle autorità regolatorie e dalle istituzioni governative potrebbe migliorare il modo in cui il dolore è gestito in questa popolazione di pazienti.

I nostri risultati sostengono anche l'idea che le cure palliative, come prevenzione e sollievo dei sintomi in pazienti oncologici, devono essere una componente della cura del paziente anche durante il trattamento attivo antineoplastico e non soltanto alla fine della vita.

Tabella 1. Schema di esami e procedure

Procedure	Mese di studio					
	Screening	Visita Mese 1	Visita Mese 2	Contatto telefonico Mese 6	Contatto telefonico Mese 9	Visita finale Mese 12
Consenso informato	x					
Criteri di elegibilità	x					
Registrazione nello studio	x					
Anamnesi	x					
Esame obiettivo	x		x			x
Consumo di analgesici	x	x	x			x
Valutazione del dolore (BPI)	x	x	x	x	x	x
Sintomi ed effetti collaterali	x	x	x	x	x	x
Valutazione condizione clinica globale	x	x	x			x
Valutazione condizione fisica	x	x				x
Qualità di vita	x		x			x

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione dei pazienti al basale (N=423)

CARATTERISTICHE	N	%	Media	SD
Età			64,15	11,22
Sesso femminile	148	35		
Punteggio Karnofsky < 50%	97	23	62,61	11,76
Sede tumore primitivo				
Polmone	216	51		
Mammella	93	22		
Gastrointestinale	76	18		
Prostata	13	3		
Ginecologici	13	3		
Genitourinari	8	2		
Pancreas	4	1		
<i>Totale</i>	<i>423</i>	<i>100</i>		
Metastasi	309	73		
Metastasi ossee	161	38		
Tipo di centro di reclutamento				
Centro oncologico	292	69		
Ospedale	171	59		
Day-Hospital	30	10		
Ambulatorio	91	31		
Cure palliative	131	31		
Cure domiciliari	54	41		
Hospice	77	59		
Intensità del dolore NRS (0-10)				
Peggior (settimana precedente)			8,25	1,44
Medio (settimana precedente)			5,14	2,02
Pazienti con dolore breakthrough BTP	219	52		
Pazienti con dolore neuropatico	195	46		
Sottogruppo in trattamento inadeguato	313	74		
dolore NRS >7, senza terapia oppioide	72	17		
metastasi ossee, senza terapia bifosfonati	140	33		
dolore neuropatico senza terapia adiuvante	165	39		
dolore Breakthrough, senza terapia con oppioide a rapida azione (ROO)	140	33		

Tabella 3. Trattamento analgesico

Tipo di analgesico	N	%
Terapia giornaliera		
FANS	165	39
Paracetamolo	212	50
Oppioide debole	106	25
Oppioide forte	271	64
Terapia di salvataggio	93	22
FANS	21	5
Paracetamolo	30	7
Oppioide debole	17	4
Oppioide forte	42	10
ROO	84	20
Terapia adiuvante	178	42
Corticosteroidi	165	39
Anti-convulsivanti	55	13
Antidepressivi	42	10
Bifosfonati	42	10

Tabella 4. Terapia durante lo studio

		Pazienti in trattamento (N=313)		Totale (n=423)	
Visita mese		1	12	1	12
FANS	N	131	44	165	55
	%	42	14	39	13
Oppioidi forti					
Si	N	172	197	233	334
	%	55	63	55	79
Terapia di salvataggio	N	59	119	85	195
	%	19	38	20	46
Terapia adiuvante					
Anti-convulsanti	N	34	94	55	173
	%	11	30	13	41
Anti-depressivi	N	9	19	13	25
	%	3	6	3	6

Bibliografia

1. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008;19(12):1985-91.
2. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002(2):CD002068.
3. Cormie PJ, Nairn M, Welsh J. Control of pain in adults with cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008;337:a2154.
4. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer* 2001;84(5):587-93.
5. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(36):4149-54.
6. Bedard G, Davies A, McDonald R, Hawley P, Buchanan A, Popovic M, et al. Breakthrough cancer pain: a comparison of surveys with European and Canadian patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2015;23(3):791-6.
7. Hoffmann W, Munzinger H, Horstkotte E, Greiser E. A population-based evaluation of an intervention to improve advanced stage cancer pain management. *Journal of pain and symptom management* 2004;28(4):342-50.

POLITERAPIE NEI DIABETICI ANZIANI: RISULTATI DI UNO STUDIO CONDOTTO NELLA ASL ROMA D

Valeria Fano¹, Cristina Fortes², Claudio Tubili³, Simona Mastroeni², Patrizio Pezzotti⁴, Alessandra Rossi⁵, Laura Timelli⁶, Mayme Mary Pandolfo³, Francesco Chini⁷, Simona Gianni³, Sergio Tortora², Alessandra Blasi⁶, Antonio Mastromattei¹, Monica Foniciello⁶, Barbara Lattari⁶, Laura Valentini⁶, Antonio Fortino⁵, Roberta Di Turi⁶, Antonio Oliverio⁶

1. Asl Roma C, Roma

2. Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma

3. UO Dipartimentale Diabetologia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - Forlanini", Roma

4. Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

5. Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà, Roma

6. Asl Roma D, Roma

7. Direzione salute e integrazione sociosanitaria, Regione Lazio, Roma

Abstract

Few studies explored polypharmacy in the general population using administrative databases. Diabetes is a strong determinant of polypharmacy for its complications and comorbidities. Aims of this study are: to estimate prevalence and determinants of polypharmacy in Rome (Italy) using administrative data; to validate the algorithm of estimation on clinical data; to build a standardized methodology to be implemented in the Lazio Region.. Prevalence and determinants of polypharmacy were analysed in a cohort of adults (n=331,923) residents in the Local Health Authority 'Roma D' using administrative data. Clinical data were collected on two cohorts of diabetic patients aged 65+, enrolled from a random sample of General practitioners (GPs; n=545) and from a public outpatient clinic for Diabetes care (n=478), respectively. Prevalence of major polypharmacy (>5 drugs) was 6-10% among residents, and 15-25% among elderly. Polypharmacy was higher among women, Italian-born-subjects, elderly, patients with ≥ 3 comorbidities, and subjects living in more deprived areas. Prevalence of diabetes among elderly was higher according to GPs (9.1%) compared with estimates obtained from administrative databases (7.1%). Polypharmacy is an emerging public health issue with increasing prevalence. A new algorithm of estimation is proposed, which refines the definitions of time windows previously used.

Introduzione

La prescrizione contemporanea di più farmaci allo stesso paziente (polifarmacoterapia) aumenta la probabilità di ricovero per reazioni avverse (ADR). Le revisioni sistematiche stimano una percentuale di ricoveri per ADR del 5-8%, ed una quota di eventi evitabili pari al 4%; circa un terzo degli ADR è attribuibile a

problemi prescrittivi, un terzo a problemi di compliance ed un quarto all'inadeguato monitoraggio della terapia. I pazienti geriatrici rappresentano una popolazione ad elevato rischio di ADR per la presenza di patologie croniche e per la ridotta funzionalità renale. In Italia la prevalenza di polifarmacoterapie negli anziani (5 o più farmaci) è intorno al 50%. La quota di politerapie inappropriate non è nota né stimata in maniera standardizzata. In letteratura sono disponibili diversi criteri per identificare i farmaci potenzialmente inappropriate, ma si tratta più che altro di indicazioni di tipo informativo/educativo rivolte ai prescrittori e che richiedono la disponibilità della documentazione clinica per essere applicati. Analogamente, gli ADR sono largamente sottostimati se identificati unicamente dalle fonti amministrative correnti. Nella regione Lazio i dati delle segnalazioni di farmacovigilanza, sebbene in aumento nell'ultimo decennio, indicano una sotto-notifica rispetto al dato nazionale e non costituiscono una fonte sufficiente per studiare l'incidenza di ADR né tantomeno per stimare il rischio attribuibile alla polifarmacoterapia. La scelta delle terapie appropriate richiede particolare attenzione nei pazienti diabetici, per i quali si registra in Italia un uso maggiore di farmaci rispetto alla popolazione non diabetica, con elevato rischio di interazione con altri farmaci da banco e con il regime dietetico. Nella gestione del diabete vi sono sempre più evidenze sull'importanza di uno stile di vita caratterizzato da un'attività fisica regolare ed un appropriato profilo dietetico. Quando i pazienti diabetici sono anche anziani, assume una particolare rilevanza la conoscenza della prevalenza delle politerapie e dei fattori che la influenzano, siano questi clinici (es. reale presenza di più patologie) o riconducibili alla gestione complessiva della salute del paziente (sovrapposizione di prescrizioni tra medico curante e altre figure professionali). Nel Lazio non esiste un registro dei diabetici né linee guida uniformemente condivise per la gestione di questi pazienti. Uno studio di coorte precedentemente condotto nella Asl Roma D su circa 18.500 diabetici anziani residenti aveva rilevato una bassa aderenza alle linee guida raccomandate per il monitoraggio del diabete, soprattutto tra gli anziani e tra chi non era seguito da uno specialista; si evidenziava inoltre una maggiore mortalità ed ospedalizzazione rispetto alla popolazione generale, più marcata per i pazienti con scarsa aderenza alle linee guida (Fano et al. 2010). La prevalenza di diabete risultava direttamente legata alla deprivazione dell'area di residenza, specialmente tra le donne (Fano et al. 2013). Il presente lavoro è stato condotto sui residenti nella Asl Roma D (circa 580.000 abitanti) con l'obiettivo di mettere a punto e di validare una metodologia per l'analisi delle polifarmacoterapie e dell'appropriatezza prescrittiva basata su dati amministrativi correnti, che sia standardizzata e ripetibile sui dati dei sistemi amministrativi della regione Lazio.

Metodi

Il progetto si articola in quattro parti: 1) Stima della prevalenza di diabete nei residenti nella Asl Roma D attraverso l'integrazione dei sistemi informativi sanitari correnti; descrizione del fenomeno della polifarmacoterapia e analisi dei determinanti; costruzione di un algoritmo per l'identificazione delle politerapie e in particolare delle politerapie inappropriate; 2) Validazione degli indicatori di

politerapie inappropriate e di ADR sui dati clinici di due coorti di diabetici anziani (n=circa 500 ciascuna), reclutati rispettivamente presso il centro di Diabetologia del San Camillo-Forlanini e da 16 Medici di Medicina Generale (MMG); 3) Validazione dell'algoritmo di stima della prevalenza di diabete, basato sui sistemi informativi sanitari correnti, con le informazioni in possesso dei MMG partecipanti allo studio; 4) Valutazione dell'incidenza di ADR nelle due coorti di pazienti e confronto con i dati della farmacovigilanza, dei ricoveri e degli accessi in Pronto Soccorso.

Risultati

Coorte di pazienti arruolati dai MMG (Rossi et al. 2013). È stato estratto un campione casuale di 16 MMG, stratificato per Distretto Sanitario (4 MMG per Distretto) e genere (2 uomini e 2 donne per Distretto). Sono stati inizialmente analizzati i dati di tutti gli assistiti residenti e in carico presso i 16 MMG del campione (n=20.643 pazienti complessivamente). La prevalenza di diabete nella popolazione anziana (65+) residente è stata stimata con i dati dei sistemi informativi: è risultata pari al 7,1% su tutti i residenti 65+ e pari a 9,1% negli assistiti in carico presso il campione di MMG. La prevalenza rilevata dai MMG sugli stessi pazienti è risultata inferiore (7,4%). Una prima analisi dei falsi positivi (pazienti diabetici secondo le stime dei sistemi informativi, ma non diabetici secondo la diagnosi dei MMG) ha messo in luce problemi di inappropriatezza prescrittiva per alcuni farmaci e di attribuzione dell'esenzione del diabete: sono state evidenziate infatti prescrizioni inappropriate a carico del SSN di un antidiabetico orale (metformina) utilizzato off label per il trattamento dell'ovaio policistico e dell'obesità, ed è stata individuata una quota di donne con pregresso diabete gravidico erroneamente dichiarate esenti per diabete negli anni successivi alla gravidanza. Queste anomalie sono state segnalate alla Direzione della Asl Roma D, in quanto ritenute di interesse generale. Ciascuno dei 16 MMG inclusi nello studio aveva il compito di arruolare 45 pazienti diabetici anziani e di guidarli alla compilazione di un questionario autosomministrato. Il questionario era volto a rilevare l'uso di farmaci, la presenza di altre patologie oltre al diabete, il grado di disabilità, gli stili di vita. Sono stati arruolati complessivamente n=545 pazienti (51% donne). Il 75% dei pazienti riferisce di essere in cura presso uno specialista o un centro specializzato (di questi il 53% viene visitato ogni 6 mesi, il 25% una volta l'anno). Il 70% dichiara di effettuare una visita oculistica ogni 1-2 anni; il 90% dichiara di effettuare un test per l'emoglobina glicata 2 volte l'anno; l'80% dichiara di aver fatto raramente o mai una visita del piede; l'80% effettua un ecodoppler ogni 1-2 anni. Il 75% dei pazienti dichiara di misurare la glicemia con un apparecchio portatile; di questi, il 44% dichiara di farlo più volte alla settimana, il 25% una volta al giorno. Non sono stati rilevati eventi avversi da farmaci su questi pazienti. La validazione della stima di prevalenza di politerapie tra i sistemi informativi e i dati rilevati con il questionario è ancora in corso.

Stima delle politerapie (Fano et al. 2014). Sono stati testati diversi algoritmi per la stima della prevalenza di politerapie, utilizzando sia finestre temporali fisse (n. di farmaci prescritti per 60 o 90 giorni) oppure finestre mobili (n. di farmaci prescritti per 90 giorni utilizzando finestre sovrapposte, es. gennaio-marzo, febbraio-aprile

ecc.). L'uso di finestre mobili si è rivelato più sensibile nello stimare il consumo di farmaci, poiché in grado di identificare anche le prescrizioni con date a cavallo tra finestre temporali fisse. La prevalenza di politerapia “moderata” (4-5 farmaci) o “elevata” (6+ farmaci) tra gli adulti 35+ residenti nella Asl Roma D è stata stimata con un range del 6-10% (15-25% tra gli anziani di età 65+). La prevalenza di politerapia è risultata più elevata nelle donne, tra i residenti nati in Italia, tra gli anziani, tra i pazienti con 3 o più comorbidità e tra i pazienti residenti in aree più deprivate (Tabella 1). L'algoritmo di stima degli ADR è in corso di elaborazione.

Coorte di pazienti arruolati presso il centro diabetologico del S. Camillo-Forlanini. Sono stati arruolati complessivamente 478 pazienti (54% uomini, età media 75 anni, 99% con diabete di tipo II; Tabella 2). La maggior parte dei pazienti ha una licenza elementare (35%), una licenza media inferiore (26%) o superiore (26%); il 66% è coniugato/convivente. L'età media alla diagnosi è di 61 anni, gli anni passati dalla diagnosi sono in media 14,3. L'indice di massa corporea (BMI) è piuttosto elevato (27 negli uomini e 28 nelle donne). La maggior parte dei pazienti riferisce di avere almeno una patologia concomitante (83% malattie cardiache, 57% malattie dell'occhio). La prevalenza di eventi avversi da farmaco autoriferiti (8,6%) è coerente con il dato della letteratura. La validazione delle informazioni con i sistemi informativi è tuttora in corso.

Tabella 1. Prevalenza di politerapie nell'anno 2011 per numero di farmaci e altre caratteristiche; Odds Ratio (OR) e Intervalli di Confidenza (IC) al 95%. Adulti di età 35+, residenti nella Asl Roma D al 1.1.2008

	numero di farmaci								
	2+ vs 0-1			3+ vs 0-3			6+ vs 0-5		
	OR*	IC 95%		OR*	IC 95%		OR*	IC 95%	
Genere									
donne	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
uomini	0,84	0,83	0,86	0,98	0,96	1,00	1,02	0,99	1,05
Età (anni)									
34-49	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
50-64	4,71	4,61	4,81	6,51	6,26	6,77	8,47	7,87	9,13
65+	15,36	15,01	15,71	22,23	21,41	23,08	28,10	26,16	30,18
Indice di deprivazione[†]									
basso	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
medio	1,07	1,05	1,10	1,10	1,07	1,13	1,10	1,06	1,15
alto	1,20	1,17	1,24	1,28	1,23	1,32	1,34	1,27	1,40
Comorbidità									
nessuna	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
1-2	3,86	3,73	3,98	3,91	3,80	4,02	3,90	3,77	4,04
3+	5,37	4,75	6,07	7,27	6,61	7,98	8,14	7,48	8,85
Nazionalità[‡]									
Italiana	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
altro	0,81	0,78	0,84	0,80	0,76	0,84	0,82	0,76	0,88

* Modello logistico multilevel (pazienti raggruppati per medico curante); Odds ratio (OR) simultaneamente aggiustato per le altre variabili; [†] Indice di deprivazione della sezione di censimento di residenza (fonte: Istat); [‡] Nazionalità alla nascita (fonte: Anagrafe Sanitaria Asl Roma D)

Tabella 2 - Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione di pazienti arruolati presso il centro di Diabetologia del S. Camillo-Forlanini. Adulti di età 65+, residenti nella Asl Roma D

Caratteristiche	Uomini	Donne	Totale(N=478)
Genere, n (%)			
uomini			260 (54,4)
donne			218 (45,6)
Età (anni)			
media (SD)	74,8 (6,4)	74,8 (5,9)	74,8 (6,2)
mediana (IQR)	74,8 (69,6-79,2)	74,5 (70,6-78,5)	74,6 (70,0-78,9)
Titolo di studio, n (%)			
nessuno	5 (1,9)	12 (5,5)	17 (3,6)
elementare	84 (32,6)	86 (39,6)	170 (35,8)
media inferiore	72 (27,9)	52 (24,0)	124 (26,1)
media superiore	75 (29,1)	52 (24,0)	127 (26,7)
laurea	22 (8,5)	15 (6,9)	37 (7,8)
Stato Civile, n (%)			
celibe/nubile	6 (2,3)	16 (7,4)	22 (4,6)
coniugato/convivente	205 (79,5)	111 (51,2)	316 (66,5)
separato/divorziato	36 (14,0)	76 (35,0)	112 (23,6)
vedovo/a	11 (4,3)	14 (6,5)	25 (5,3)
Tipo di diabete, n (%)			
tipo I	3 (1,2)	1 (0,5)	4 (0,8)
tipo II	257 (98,8)	217 (99,5)	474 (99,2)
Età alla diagnosi (anni)			
media (SD)	59,8 (10,3)	61,3 (10,0)	60,5 (10,2)
mediana (IQR)	60,8 (54,6-66,3)	62,4 (55,4-68,2)	61,4 (54,8-67,2)
Durata del diabete (anni)			
media (SD)	15,0 (10,7)	13,5 (9,5)	14,3 (10,2)
mediana (range)	13,0 (7,0-20,2)	12,1 (5,9-19,3)	12,7 (6,2-20,1)
BMI (kg/m²)			
media (SD)	27,4 (3,7)	28,1 (5,7)	27,7 (4,7)
mediana (IQR)	27,2 (24,8-29,7)	26,8 (24,0-31,2)	27,1 (24,5-30,1)
Presenza di altre patologie, n (%)			
cuore	219 (84,2)	177 (81,2)	396 (82,9)
occhio	140 (53,9)	132 (60,6)	272 (56,9)
vasi periferici	44 (16,9)	39 (17,9)	83 (17,4)
tumori	38 (14,6)	43 (19,7)	81 (17,0)
rene	40 (15,4)	22 (10,1)	62 (13,0)
vasi cerebrali	31 (11,9)	25 (11,5)	56 (11,7)
piede	13 (5,0)	6 (2,8)	19 (4,0)
altro	234 (90,0)	213 (97,7)	447 (93,5)
Eventi avversi da farmaco, n (%)			
si	12 (4,6)	29 (13,3)	41 (8,6)
no	245 (94,2)	186 (85,3)	431 (90,2)
non so	3 (1,2)	3 (1,4)	6 (1,3)

Conclusioni

In assenza di registri di patologia, le fonti correnti vengono utilizzate per stimare la prevalenza di patologie croniche. In questo lavoro sono stati testati diversi metodi per la stima delle politerapie e per la prima volta viene proposto un algoritmo a finestre mobili, più accurato rispetto ai metodi disponibili in letteratura. La disponibilità di dati clinici rilevati sugli stessi pazienti ha permesso di valutare l'accuratezza di alcuni indicatori di salute correntemente utilizzati per il diabete. L'analisi dei falsi positivi (pazienti diabetici secondo le stime dei sistemi informativi, ma non diabetici secondo la diagnosi dei MMG) ha messo in luce problemi di inappropriatezza prescrittiva di alcuni farmaci e di attribuzione dell'esenzione per diabete. Al termine dello studio sarà disponibile una procedura standardizzata, basata su dati amministrativi correnti e validata con dati clinici e strumenti di screening, per la stima della prevalenza di politerapie e della quota di ADR a questi attribuibile. Sarà inoltre disponibile uno strumento per la revisione di dati clinici al fine di stimare l'appropriatezza prescrittiva.

Bibliografia

1. Fano V, Miceli M, Pezzotti P, Gnani R, Santelli E. Ricorso alle prestazioni specialistiche ed ambulatoriali di una coorte di diabetici residenti nella ASL Roma D (periodo 2008-09). Atti del XXXIV Congresso annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, 2010.
2. Fano V, Pezzotti P, Gnani R, Bontempi K, Miceli M, Pagnozzi E, Giarrizzo ML, Fortino A. The role of socioeconomic factors on prevalence and health outcomes of persons with diabetes in Rome, Italy. *The European Journal of Public Health* 2013;23(6):991-7; doi: 10.1093/eurpub/cks168.
3. Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempi K. Estimating the prevalence and the determinants of polypharmacy using data from a health administrative database: a comparison of results obtained employing different algorithms. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2014;3:151. doi:10.4172/2167-1052.1000151.
4. Rossi A, Fano V, Blasi A, Foniciello M, Grassia A. Confronto tra la stima di prevalenza di diabete da fonti informative correnti con la diagnosi posta dai medici curanti. Atti del XXXVII Congresso annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, 2013.

FARMACOUTILIZZAZIONE ED ADERENZA AGLI INDIRIZZI REGIONALI DEI FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA “RENINA-ANGIOTENSINA” MONITORAGGIO ED AUDIT PER PROGETTO L'IMPLEMENTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DALLA AUSL DI FROSINONE. PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA

Fulvio Ferrante, Clara Bianchi, Lorena Marziale, Sabrina Crescenzi, Patrizia Venditti, Emilia Scotti
Azienda Unità Sanitaria Locale di Frosinone, Area farmaceutica dipartimentale

Abstract

In the NICE guideline on hypertension ACE inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) are considered equivalent with regard to their effect on clinical outcomes and ACE inhibitors represent the first line choice. The Lazio region issued a decree (24/2010) to promote an appropriate use of renin-angiotensin system drugs and to indicate the off patent drug use (Losartan). The aim of the study was to compare the incident use of ACE inhibitors/ARBs before and after the publication of Regional decree and to describe the shift from ACE inhibitors to ARBs. Incident users were selected among the general population of the Frosinone ASL. An observation period were defined (6 months), for each patient, to detected the shift from ACE inhibitors to ARBs. The comparisons were carried out taking into account the effect of age, gender and exemption for pathology. The proportion of incident users of ARBs was 50.7% (n = 16,176) in the period following the decree (vs 53.3%) and the proportion use of Losartan among the ARBs users was 16.3 (vs 14.3). These potentially inappropriate choices were associated to advanced age and hypertension. A decrease of therapeutic change was detected also, however the shift was still inappropriate (too-early, no losartan).

Introduzione

Gli ACE-inibitori e i sartani svolgono un ruolo fondamentale nella terapia del paziente iperteso, sia per l'efficacia nella riduzione dei valori pressori, simile per tutte le classi di farmaci antipertensivi, che, soprattutto, per gli effetti specifici su molte complicanze d'organo caratteristiche dell'ipertensione arteriosa (ipertrofia ventricolare sinistra, ecc.) e su patologie associate (post-infarto, scompenso cardiaco, ecc.). Gli studi in letteratura indicano una chiara equivalenza terapeutica tra ACE-inibitori e sartani, tuttavia per auspicare al miglior rapporto costo-efficacia, a parità di condizioni cliniche e nel rispetto dei principi di appropriatezza, è necessario implementare l'utilizzo di ACE-inibitori in prima scelta nel blocco del Sistema Renina Angiotensina (SRA). Proprio alla promozione e alla razionalizzazione dell'uso di tale categoria di farmaci è finalizzato il Decreto 24/2010 della Regione Lazio, che, contestualmente, suggerisce l'incremento di prescrizioni dei farmaci a brevetto scaduto (losartan).

Obiettivi

L'obiettivo principale dello studio è la descrizione quadro terapeutico dei farmaci del Sistema Renina Angiotensina (SRA) nella ASL di Frosinone e la valutazione dell'effetto della diffusione del decreto regionale sull'appropriatezza dell'approccio terapeutico sui nuovi trattati (Sartani/Ace-inibitori, Losartan vs altro Sartano). Obiettivo secondario è la valutazione dell'appropriatezza dello shift terapeutico nell'ambito della stessa classe farmacologica e l'individuazione dei principali fattori determinanti.

Metodi

Lo studio, di coorte e retrospettivo è basato sulla selezione degli utilizzatori naive di farmaci SRA nel periodo pre-decreto (01/06/2008 al 01/06/2009) e periodo post-decreto (01/06/2010 – 01/06/2011). Per la costruzione delle coorti, si è proceduto al record linkage tra anagrafica della popolazione della ASL di Frosinone e banca dati Cosisan della Farmaceutica Convenzionata per la selezione di tutte le prescrizioni di ace-inibitori (ATC=C09A e C09B) e sartani (ATC = C09C e C09D). Per la selezione delle coorti in analisi sono stati individuati, tra gli utilizzatori selezionati, quelli con almeno 90 gg senza prescrizioni di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina nel periodo precedente la prima prescrizione in uno dei due periodi definiti sopra. Al fine di evidenziare anche lo shift terapeutico si è previsto un periodo di follow-up di 6 mesi per ogni paziente naive selezionato. Sull'approccio terapeutico iniziale sono stati definiti due esiti di potenziale inappropriately: la quota d'uso di sartani nei periodi pre e post-decreto e la quota d'uso delle molecole diverse da losartan sull'uso incidente di sartani. Sono stati definiti, inoltre, due esiti di potenziale inappropriately dello shift: prescrizione di un Sartano dopo una terapia incidente a base di ace-inibitore inferiore a 8 settimane, prescrizione di una molecola diversa da Losartan. Queste quote sono state calcolate sul sottogruppo degli utilizzatori con approccio terapeutico potenzialmente appropriato (Ace-inibitore). Nel confronto tra gli esiti pre e post-decreto sono stati considerati alcuni potenziali confondenti, rappresentati da: età, sesso e codice di esenzione di specifiche patologie di interesse (diabete 013; ipertensione 031; insufficienza renale cronica 023; affezioni del sistema circolatorio 002), usate come proxy dello stato di salute. Al fine di controllare simultaneamente questi confondenti, è stata applicata anche un'analisi di regressione logistica multivariata per il calcolo dei corrispondenti OR e intervalli di confidenza (prevedendo un livello di significatività statistica del 95%). Per le analisi statistiche è stato utilizzato il pacchetto statistico Spss 22.0. È stata programmata e svolta, inoltre, una specifica attività di Audit, nell'ambito della quale è stato predisposto ed inviato un questionario ai medici di medicina generale coinvolti nel progetto, al fine di raccogliere informazioni sulle abitudini prescrittive per tale classe terapeutica.

Risultati

Nel periodo pre-decreto (01/06/2008 - 31/05/2009) è stata individuata una coorte di 38.631 utilizzatori incidenti (circa 7 su 100 assistibili): nel 49,3% dei casi il farmaco d'esordio è un Sartano, la corrispondente quota è pari al 46,7% nel periodo post-

decreto (Tabella 1). Le differenze demografiche permangono come determinanti dell'approccio terapeutico in entrambi i periodi considerati: nello specifico per gli uomini la probabilità di ricevere un Sartano risulta più bassa (Tabella 2), a parità delle altre variabili confondenti considerate (OR = 0,89 IC95% 0,85-0,93). Anche all'età sono associati rischi significativi: si evidenzia un maggior rischio di ricevere una terapia con Sartani per le età più avanzate.

Le differenze nell'effetto delle esenzioni per patologia sono evidenti soprattutto nel periodo post-decreto, dove il fatto di avere un'esenzione per diabete e ipertensione sembra aumentare sostanzialmente la probabilità di iniziare un trattamento con un Sartano piuttosto che con un ace-inibitore (Tabella 1 e Tabella 2).

Tra i pazienti in trattamento con Sartani, la quota di uso di una molecola diversa da Losartan risulta dell'85,4% nel pre-decreto e dell'83,7% nel post-decreto (Tabella 3). L'effetto età è lo stesso nei due periodi considerati e va nella direzione di una maggiore probabilità di ricevere il Losartan per la classe di età più bassa. Nel periodo post-decreto si evidenzia l'effetto dell'esenzione per ipertensione sulla diminuzione della probabilità di ricevere il Losartan, anche controllando per le altre variabili considerate (OR 1,2 IC95% 1,04 – 1,31). Sul totale dei pazienti con prima terapia a base di Ace-inibitori nel periodo post-decreto, la quota di shift verso Sartani è pari all'8,0%, l'analoga quota nel periodo pre-decreto è di 9,8%. Sul totale dei pazienti che hanno sperimentato un cambio di terapia si presenta alta la quota di shift "precoce" ossia prima delle 8 settimane dalla prima prescrizione di Ace-inibitore (circa 30%). Tale quota non presenta differenze nei due periodi considerati. Lo shift appropriato prevede, oltre alla comprovata inefficacia/intolleranza verso ace-inibitori (almeno 8 settimane di terapia), il Losartan come prima scelta. Lo shift da Ace-inibitori verso una molecola diversa da Losartan interessa il 76,4% dei casi con shift (con durata ace-inibitori appropriata) nel periodo post-decreto: questa quota risulta significativamente più elevata nel periodo pre-decreto (88,8%). Considerando contemporaneamente i due esiti di inappropriata si può concludere che, nel periodo post-decreto, su 100 utilizzatori che hanno sperimentato uno shift da Ace-inibitori a Sartano per 83 l'approccio terapeutico è inappropriato per un cambiamento di terapia precoce (29) o perché la nuova prescrizione ha interessato un Sartano diverso da Losartan (54). Da un'analisi preliminare delle informazioni raccolte sui medici di medicina regionale, tramite questionario, si è evidenziato che circa il 75% ha dichiarato di aver modificato il proprio comportamento prescrittivo dopo l'entrata in vigore del decreto n.24/2010. Il 66,7% degli intervistati è venuto a conoscenza del decreto grazie all'attività informativa della ASL. La quota d'uso di Ace-inibitori (sui farmaci RSA) dichiarata, va da 45% al 73%. Tutti i medici, inoltre, hanno affermato di iniziare sempre la terapia con un Ace-inibitore, tranne nei casi in cui questa viene suggerita da uno specialista o per continuità ospedale-territorio. Lo shift terapeutico, che per il 75% dei medici interessa al massimo il 10% degli utilizzatori, è motivato, da circa il 70% degli intervistati, dall'effetto collaterale noto della tosse; poco meno del 40% dei medici, invece, dichiara di aver sostituito il farmaco per scarsa efficacia/mancato raggiungimento del target. Infine, una quota abbastanza elevata di medici intervistati (35%) dichiara che non sempre il sartano di prima scelta è

rappresentato dal losartan, e la motivazione di ciò sarebbe riconducibile alla convinzione di una minore efficacia della molecola rispetto alle altre della stessa classe.

Conclusioni

Nel periodo successivo alla diffusione del Decreto si è assistito ad un moderato aumento nella quota di uso di Ace-inibitori, per le nuove terapie, e ad una riduzione del passaggio da Ace-inibitori a Sartani. Si presenta, tuttavia, ancora elevato il rischio che lo shift sia inappropriato, perché troppo precoce o perché orientato verso una molecola diversa da Losartan.

La scelta di una terapia a base di Sartani, dopo il Decreto, sembra essere soprattutto associata a pazienti con maggiore complessità clinica: il Sartano è visto dal medico come una terapia da utilizzare in pazienti più fragili. Si evidenzia, in conclusione, anche la capacità informativa della ASL: oltre il 60% dei prescrittori partecipanti all'Audit è venuto a conoscenza del Decreto per il tramite delle informative trasmesse dalla Asl.

Tabella 1. Utilizzatori NAIVE[^] di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina per prescrizione incidente(SARTANI/ACE-INIBITORI) e periodo

	periodo pre-decreto*			periodo post-decreto**		
	sartani	ACE-inibitori	p	sartani	ACE-inibitori	P
n (%)	20.590 (53,3%)	18.041 (46,7%)		16.176 (50,7%)	15.730 (49,3%)	
% uomini	47,10	44,20	***	47,40	44,30	***
Età media (±ds)	65,2(±13,6)	66,4 (±14,5)		64,9(±13,9)	64,5(±14,9)	
Classe d'età (%)			***			***
<40	3,10	3,60		3,20	4,50	
40-54	19,50	17,20		20,30	20,40	
55-69	36,10	33,90		36,90	34,40	
70-84	35,80	37,80		33,50	33,20	
>84	5,50	7,50		6,10	7,50	
Almeno un'esenzione	26,30%	25,50	ns	30,30	22,00	***
Esenzione per tipologia n (%)						
Diabete (013)	10,00	10,00	ns	12,10	9,50	***
Ipertensione (031)	18,80	17,20	**	21,40	13,10	***
Affezioni sistema circolatorio (002)	3,60	5,40	**	3,70	4,50	**
Insuff.renale cronica (023)	0,60	0,60	ns	0,70	0,50	ns
Diabete+Ipertens. (013+ 031)	3,80	3,90	ns	4,40	2,70	***
Ipertensione + aff sist. Circ (031 + 002)	2,30	3,10	***	2,40	2,30	ns
Diabete + Ipert + aff.sist cir (013 + 031+002)	0,50	0,70	*	0,60	0,50	ns

[^] senza prescrizioni di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina nei 3 mesi precedenti; Chisquare test; *** <0,0001 ** <0,001 * <0,005 ns non significativo

Tabella 2. OR su esito prescrizione incidente di Sartani nel periodo post e pre-decreto (IC 95%)

	post-decreto			pre-decreto		
	% sartani	OR*	IC 95%	% sartani	OR*	IC 95%
Totale	50,70			53,30		
donne	52,10	1		54,60	1	
uomini	49,00	<u>0,88</u>	<u>0,84 – 0,92</u>	51,70	<u>0,89</u>	<u>0,85 – 0,93</u>
Classe d'età						
<40	42,30	1		49,50	1	
40-54	50,40	0,93	0,81 – 1,07	56,30	<u>1,18</u>	<u>1,03 – 1,34</u>
55-69	52,50	<u>1,19</u>	<u>1,09 – 1,31</u>	54,80	<u>1,54</u>	<u>1,41 – 1,67</u>
70-84	51,10	<u>1,22</u>	<u>1,12 – 1,33</u>	52,10	<u>1,45</u>	<u>1,33 – 1,57</u>
>84	46,30	<u>1,18</u>	<u>1,08 – 1,29</u>	46,10	<u>1,28</u>	<u>1,18 – 1,39</u>
Esenzione per tipologia						
Diabete (013)	63,60	<u>1,7</u>	<u>1,56 – 1,85</u>	53,20	0,99	0,93 – 1,06
Afezioni sis circ (002)	55,20	<u>0,77</u>	<u>0,67 – 0,88</u>	43,10	<u>0,61</u>	<u>0,56 – 0,68</u>
Ipertensione ()	69,20	<u>2,36</u>	<u>2,20 – 2,53</u>	55,50	<u>1,16</u>	<u>1,10 – 1,23</u>
Insuff.renale cron. (023)	61,30	1,21	0,88 – 1,67	52,50	1,01	0,77 – 1,32

* rischi aggiustati per tutte le covariate presentate; ** quota sul totale degli utilizzatori naive di sartani

Tabella 3. Utilizzatori NAIVE^ di Sartani per prescrizione incidente (losartan/altro) e periodo

	periodo pre-decreto			periodo post-decreto		
	Losartan	altro sartano	p	Losartan	altro sartano	p
N (% su NAIVE)	3.009(14,6%)	17.581(85,4%)		2.631(16,3%)	13.545(83,7%)	
uomini (%)	41,40	44,70	**	42,20	44,60	
età media (±ds)	66,7(±13,5)	65,0 (±13,6)		65,8(±14,2)	64,7(±13,8)	
Classe d'età (%)			***			***
<40	2,80	3,10		3,00	3,30	
40-54	16,60	20,00		18,80	20,60	
55-69	35,00	36,30		36,10	37,00	
70-84	39,10	35,20		34,00	33,40	
>84	6,60	5,30		8,10	5,70	
Almeno un'esenzione	27,00	26,10	ns	28,9	30,6	ns
Esenzione per tipo n (%)						
Diabete (013)	9,50	10,10	ns	11,60	12,20	ns
Ipertensione (031)	19,40	18,70	ns	9,70	21,70	*
Afezioni sistema circolatorio (002)	4,40	3,40	*	4,30	3,60	ns
Insuff.renale cronica (023)	0,70	0,50	ns	0,80	0,60	ns
Diabete+Ipertensione (013+031)	3,60	3,80	ns	4,10	4,40	ns
Ipertensione+afezioni sist. Circ (031 +002)	2,80	2,30	ns	2,50	2,40	ns
Diabete + Ipert + aff. sist cir (013+031+002)	0,60	0,50	ns	0,50	0,60	ns

^ senza prescrizioni di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina nei 3 mesi precedenti; Chisquare test, *** <0,0001 ** <0,001 * <0,005 ns non significativo

Bibliografia

1. Decreto del Commissario ad acta del 19 Marzo 2010, n. 24. Bollettino Ufficiale della Regione Lazio; N.14; 14-4-2010.
2. Formoso G, et al. Ace-Inibitori e sartani nella ipertensione arteriosa. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;1:1-4.
3. Riccomi S et al. Ace-Inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;2:1-4.
4. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010.
5. Julius S et al. for the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

UTILIZZO DEI FARMACI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA NELLA REGIONE LAZIO

Giovanni Gambassi per il Gruppo di Studio

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Abstract

Poly-pharmacy in the elderly is a matter of concern, especially regarding adverse drug events and drug-drug interactions. Little is known about real world drug use in the elderly in Italy. The present study aimed at describing drug use in the elderly (65+ years) in the Lazio region. From the regional health care assistance file, all residents aged 65 years and older and alive at the end of 2010 were enrolled. Drug consumption was linked from the drug claims registry for the year 2010, and hospital admissions were retrieved from the hospital admission registry during the years 2009-2010. Enrolees were characterised for socio-demographic variables, comorbidities, and drug consumption, considering large groups, and specific sub-groups. Poly-pharmacy was defined as use of 6+ drugs (ATC 4th level). Of the 1,122,864 elderly residents, 57.9% were women, and 48.8% aged 75+. Twenty-eight per cent had been admitted to hospital in the last two years; most common causes were cerebro- and cardiovascular diseases, diabetes and tumours. Only 6.8% had not been prescribed drugs in the 12-years observation period, and 58.8% were exposed to poly-pharmacy. With respect to the overall population, poly-pharmacy users were more often females (59.7%), older (54.5% aged 75+), had poorer health conditions (37.2% hospitalised), and more often lived in poorer areas (19.2%). In Lazio, poly-pharmacy is widely common in the elderly.

L'utilizzo di farmaci negli anziani è molto comune e di interesse particolare per il rischio di interazioni farmacologiche e reazioni avverse. Sono disponibili pochi dati a livello di popolazione. Nel studio presente si è inteso descrivere l'utilizzo di farmaci in tutte le persone di 65 anni e oltre che risiedono nella regione Lazio. Le informazioni sulle persone sono state tratte dal database degli assistiti nel sistema sanitario regionale; le informazioni sull'utilizzo dei farmaci, invece, sono state derivate dalla banca dati dove sono registrate tutte le ricette di prescrizione. Queste due banche dati sono state cross-linkate utilizzando un codice identificativo anonimizzato. Sono state analizzate variabili socio-demografiche, comorbidità e utilizzo di farmaci. Per ottenere informazioni di rilievo clinico, queste informazioni sono state incrociate con gli eventi ospedalieri registrati negli anni 2009 e 2010. La definizione di polifarmacoterapia adottata è stata quella di 6 o più farmaci (codice ATC). In regione Lazio nell'anno 2010, figuravano 1.122.864 anziani, 57,9% donne, e 48,8% con età di 75 anni e oltre. Nel corso dei due anni precedenti, circa un terzo dei pazienti (30%) ha avuto un ricovero in ambito ospedaliero; le diagnosi più frequenti sono state quelle riguardanti le malattie cardio-cerebrovascolari, il diabete ed i tumori. Solo il 6,8% della popolazione non aveva ricevuto alcuna prescrizione

farmacologica nei 12 mesi considerati nell'analisi, mentre il 58,8% era stata esposta a polifarmacoterapia. Considerato tutto il campione in studio, la polifarmacoterapia era più comune nelle donne (59,7%), nelle persone più anziane (54,5% tra coloro con 75 anni e oltre), in quelle con condizioni morbose più severe (37,2% ospedalizzati), e tra coloro in condizioni socio-economiche svantaggiate (19,2%). Nella regione Lazio, la polifarmacoterapia nelle persone anziane è molto comune.

Tabella 1. Popolazione in studio

	Totale (N=1.122.864)	
	N	%
Genere		
uomini	472818	42,1
donne	650046	57,9
Età		
65-69	285071	25,4
70-74	289284	25,8
75-79	231630	20,6
80+	316879	28,2
Residenza		
Provincia di Viterbo	67676	6,0
Provincia di Rieti	36110	3,2
Roma	587588	52,3
Provincia di Roma	234293	20,9
Provincia di Latina	98949	8,8
Provincia di Frosinone	98248	8,7
Comorbidità nei 2 anni precedenti		
Almeno un ricovero nei 2 anni precedenti	317897	28,3
Infarto del miocardio	9708	0,9
Insufficienza cardiaca congestizia	18453	1,6
Malattia vascolare periferica	9720	0,9
Malattia cerebrovascolare	30673	2,7
Demenza	4807	0,4
Malattia polmonare cronica	21007	1,9
Malattia del tessuto connettivo-Malattia reumatica	2064	0,2
Ulcera peptica	1543	0,1
Malattie del fegato Lieve	6065	0,5
Diabete senza complicanze	30437	2,7
Diabete con complicanze	4706	0,4
Paraplegia and Hemiplegia	857	0,1
Malattia renale	11623	1,0
Tumori	25838	2,3
Malattia epatica moderata o grave	504	0,0
Carcinoma metastatico	4366	0,4
AIDS / HIV	195	0,0
SEP (solo per i residenti a Roma)	587588	100,0
Basso	99504	16,9
Medio-Basso	107864	18,4
Medio	115053	19,6
Medio-Alto	118056	20,1
Alto	116059	19,8
missing	31052	5,3

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione anziana per numero di farmaci assunti

	NUMERO DI FARMACI (GRUPPO ATC 4° LIVELLO) ASSUNTI					
	0		1-5		6+	
	(N=76.569)		(N=386.167)		(N=660.128)	
	N	%	N	%	N	%
Genere						
Uomini	33847	44,2	173075	44,8	265896	40,3
Donne	42722	55,8	213092	55,2	394232	59,7
Età						
65-69	26992	35,3	123382	32,0	134697	20,4
70-74	18651	24,4	105205	27,2	165428	25,1
75-79	11542	15,1	69271	17,9	150817	22,8
80+	19384	25,3	88309	22,9	209186	31,7
Residenza						
Provincia di Viterbo	3851	5,0	25170	6,5	38655	5,9
Provincia di Rieti	2235	2,9	12708	3,3	21167	3,2
Roma	41783	54,6	206182	53,4	339623	51,4
Provincia di Roma	16242	21,2	77897	20,2	140154	21,2
Provincia di Latina	6462	8,4	32215	8,3	60272	9,1
Provincia di Frosinone	5996	7,8	31995	8,3	60257	9,1
Comorbidità nei 2 anni precedenti						
Almeno un ricovero nei 2 anni precedenti	6004	7,8	66073	17,1	245820	37,2
Infarto del miocardio	61	0,1	469	0,1	9178	1,4
Insufficienza cardiaca congestizia	146	0,2	1071	0,3	17236	2,6
Malattia vascolare periferica	96	0,1	1203	0,3	8421	1,3
Malattia cerebrovascolare	444	0,6	4330	1,1	25899	3,9
Demenza	106	0,1	933	0,2	3768	0,6
Malattia polmonare cronica	219	0,3	2057	0,5	18731	2,8
Malattia del tessuto connettivo- Malattia reumatica	11	0,0	160	0,0	1893	0,3
Ulcera peptica	23	0,0	344	0,1	1176	0,2
Malattie del fegato Lieve	101	0,1	1069	0,3	4895	0,7
Diabete senza complicanze	219	0,3	2191	0,6	28027	4,2
Diabete con complicanze	27	0,0	303	0,1	4376	0,7
Paraplegia and Hemiplegia	11	0,0	104	0,0	742	0,1
Malattia renale	100	0,1	830	0,2	10693	1,6
Tumori	426	0,6	5877	1,5	19535	3,0
Malattia epatica moderata o grave	6	0,0	59	0,0	439	0,1
Carcinoma metastatico	62	0,1	746	0,2	3558	0,5
AIDS / HIV	7	0,0	60	0,0	128	0,0
SEP (solo per i residenti a Roma)	41783	100,0	206182	100,0	339623	100,0
Basso	4330	10,4	30136	14,6	65038	19,2
Medio-Basso	5443	13,0	35267	17,1	67154	19,8
Medio	6801	16,3	40715	19,7	67537	19,9
Medio-Alto	7809	18,7	44374	21,5	65873	19,4
Alto	7982	19,1	46303	22,5	61774	18,2
missing	9418	22,5	9387	4,6	12247	3,6

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULLA VALUTAZIONE DELLA SOPRAVVIVENZA, DELLA QUALITA' DI VITA E SULL'ANALISI DEL COSTI DI TRATTAMENTI ANTINEOPLASTICI IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE IN FASE METASTATICA PROGREDITI DOPO UNA I LINEA DI TRATTAMENTO SEGUITI IN UN REPARTO DI ONCOLOGIA MEDICA DI UN OSPEDALE GENERALE

Teresa Gamucci¹, Silvia Quadrini¹, Filomena Narducci¹, Giovanni Mansueto², Fabrizio Ciancola², Mariella Mauri⁴, Agnese Fabbri³, Enzo Maria Ruggeri³, Isabella Sperduti⁵

1. Oncologia Ospedale "SS Trinità" di Sora (FR)
2. Oncologia Ospedale "Fabrizio Spaziani" Frosinone
3. Ospedale "Belcolle" Viterbo (VT)
4. Ospedale "San Giovanni Addolorata" Roma
5. "Istituto Regina Elena" Roma

Abstract

In Italy there are 35/40 thousands new cases of lung cancer (NSCLC) per year. At the diagnosis approximately 40% of patients have metastatic disease. To begin chemotherapy we usually take into account the following parameters: patient characteristics, disease extension, biological characteristics and histotype. The aim of this study is to describe the improvement of the treatment in PFS, OS, QoL and the cost of chemotherapy in II and III lines of treatment in metastatic NSCLC. This is an observational prospective study. From February 2013 to April 2015 metastatic lung cancer patients that progressed after I or II line of treatment were enrolled and the costs of the treatments evaluated. From February 2013 to April 2015 we have enrolled 154 patients, of which 134 evaluable. 62.5% had adenocarcinoma, 33% squamocellular carcinoma and 4.5% NOS. 12 patients had EGFR mutation and 8 ALK rearrangement. The median cost of II line entire treatment was 3.239€ (range min-max 144-100.300€; mean 12.207 €), while median cost of the III line treatment was 3.239€ (range min-max 280 – 80.981 €; mean 11.766€). 38,6% of patients received biological therapy and 61,4% chemotherapy during the II line treatment, and similarly, 40% of the patients received chemotherapy and 60% biological treatment among those undergoing III line treatment. The study is ongoing, when the number of patients enrolled will be sufficient we will perform the cost benefit analysis.

Introduzione

In Italia si osservano dai 35 ai 40 mila nuovi casi all'anno di tumore del polmone. Al momento della diagnosi, circa il 40% dei pazienti si presenta con malattia in fase avanzata. Per la scelta terapeutica di questi pazienti al IV stadio vengono presi in considerazione numerosi parametri quali: le caratteristiche del paziente (età, PS, comorbidità, etc.), l'estensione della malattia, l'istotipo e le caratteristiche biologiche della neoplasia con il risultato di una scelta terapeutica sempre più mirata. Il

trattamento chemioterapico iniziale determina un beneficio in circa il 50% dei pazienti. Alcuni pazienti riescono a beneficiare anche di più di una linea di terapia. Lo studio ha come obiettivi la valutazione del beneficio in termini di risposta al trattamento, sopravvivenza, miglioramento della qualità di vita e analisi del costo dei trattamenti di seconda e terza linea in pazienti affetti da neoplasia polmonare in fase avanzata

Metodi

Stiamo conducendo uno studio osservazionale prospettico. Da febbraio 2013 ad oggi sono stati valutati pazienti consecutivi con tumore del polmone (NSCLC) in fase avanzata in progressione dopo una I o II linea di trattamento antitumorale. I pazienti provengono dalle 4 Unità di Oncologia dell'Ospedale “ SS Trinità” di Sora – FR, dell'Ospedale “Fabrizio Spaziani” di Frosinone, dell'Ospedale “San Giovanni Addolorata” di Roma e dell'Ospedale “Belcolle” di Viterbo. Le informazioni previste dal protocollo sono state raccolte mediante una scheda raccolta dati cartacea (CRF), che è stata archiviata e successivamente in un database in formato elettronico. Alla visita basale sono stati raccolti il consenso informato e dati clinici: sesso, peso, istotipo, mutazione EGFR, fumatore, Ecog PS, comorbidità, stato socio-economico, PFS alla I linea, tipo di chemioterapia e sono stati somministrati i questionari per la valutazione della qualità della vita EORTC QLQ-C30, valutazione dei sintomi ESAS e valutazione della prognosi PaP-Score. Alle visite successive sono stati raccolti i dati relativi all'evoluzione della malattia con particolare riferimento alle strategie terapeutiche adottate e alla loro motivazione e ancora dati relativi alla valutazione della qualità di vita e controllo dei sintomi. Sono state registrate tutte le prestazioni mediche eseguite e il motivo di tali prestazioni e di esse è stato analizzato il costo effettivo. Sono stati presi in considerazione solo i costi diretti sanitari: visite specialistiche, terapie farmacologiche, monitoraggio clinico e trattamento degli eventi avversi, degenza ospedaliera, prestazioni di diagnostica strumentale. Al momento attuale è stata condotta un'analisi esplorativa dei dati raccolti, sia quelli anamnestici e sul trattamento. I dati sono stati espressi con analisi descrittive, medie, mediane, proporzioni e percentuali. I dati relativi alla qualità di vita e ai sintomi correlati alla malattia sono stati registrati con scale di valutazione numerica di alcuni quesiti riguardanti i sintomi correlati alla malattia, ai soggetti viene chiesto di classificare (dal peggiore al migliore) diversi outcome sanitari; le scale utilizzate sono: EORTC QLQ-C30 - versione 3.0, ESAS, Pap-Score. Le curve di sopravvivenza saranno calcolate secondo metodo Kaplan-Meier dalla data di inserimento del paziente nello studio fino alla data dell'ultima visita di follow-up o del decesso. La tossicità per ogni paziente è stata calcolata sia in base al grado sia in base al numero degli eventi avversi verificatisi.

Risultati

Da febbraio 2013 ad oggi sono stati arruolati 154 pazienti consecutivi di cui 134 valutabili, affetti da neoplasia polmonare in fase avanzata in progressione dopo una I o II linea di trattamento antitumorale seguiti presso l'UOC di Oncologia dell'Ospedale

di Sora (47 paz.), dell'Ospedale di Frosinone (65 paz), dell'Ospedale "San Giovanni Addolorata" di Roma (20 paz.) e dell'Ospedale di Viterbo (22 paz.).

Dei 134 pazienti valutabili, con un'età mediana di 67 anni (range 32-84), 73% di sesso maschile, 68% forti fumatore, il 95,4% aveva un PS di 0-1 e il 4,6% un PS di 2. La maggior parte dei pazienti aveva comorbidità (65%), soprattutto diabete, IPA e cardiopatia. Il 62,5% aveva una diagnosi di adenocarcinoma, il 33% di carcinoma squamocellulare e NAS 4.5%. Solo 13 pazienti era stato sottoposto precedentemente ad intervento chirurgico. La ricerca dello stato mutazionale EGFR ha evidenziato presenza di mutazione in 12 pazienti, mentre la traslocazione ALK era presente in 8. Il 19% aveva un basso stato socio-economico. Alla diagnosi di malattia metastatica il 16% aveva un solo sito metastatico, il 46,7% due e il 37,3% più di due siti.

Nella seconda linea di trattamento sono stati impiegati i seguenti farmaci: associazione di due chemioterapici nel 10,7% dei casi (Cisplatino/Carboplatino+Alimta, Carboplatino+Taxolo, Carboplatino+Gemcitabina) ed una monochemioterapia nel 50,7% (Pemetrexed, Carboplatino, Docetaxel, Gemcitabina, vinorelbina). La mediana dei cicli somministrata è stata di 3 (range 1-14). Il 38,6% è stato trattato con farmaci biologici (Erlotinib, Crizotinib e Gefitinib) con una mediana di 3 cicli di trattamento (range 1-27). Il costo mediano per trattamento, intendendo tutti i cicli eseguiti da ogni paziente, considerando tutti i farmaci è stato di 3.239 € (range 144-100.300 €), quello medio di 12.207 €. Il costo mediano del trattamento biologico è stato di 9.717 € (range 2.596-100.300 €), quello medio di 23.300 €. Per la chemioterapia il valore mediano è stato di 1.760€ (144-56.700 €) e quello medio di 5.210 €.

Nella terza linea sono stati usati i seguenti trattamenti: monochemioterapia nel 40% (Pemetrexed, Carboplatino, Docetaxel, Gemcitabina, Vinorelbina) con una mediana di 2 cicli somministrati (range 1-11) e farmaci biologici nel 60 % (Erlotinib) con una mediana di 2 cicli (range: 1-25). Il costo mediano per trattamento considerando tutti i farmaci è di 3.239 € (range 280 – 80.981 €) e quello medio 11.766 €. In particolare, i pazienti che avevano eseguito un trattamento biologico avevano con un costo mediano di 6.478 € (range 3.293-80.981 €), medio di 15.170 € e per la chemioterapia di 1.836 € (range: 280-44.500 €) e medio di 8.230 €.

Il 46% dei pazienti è ancora in vita.

Il 35,4% (34 pts) dei pazienti che ha eseguito la II linea di trattamento è andata in progressione entro 2 mesi. Nell'altro 65% la PFS è risultata di 4 mesi. Il Disease Control Rate (DCR: PR+SD della durata di più di 6 mesi) è risultato del 25%. L'Overall Survival (OS) è stata di 10 mesi (CI95% 7-13). Ad un anno è vivo il 13.5%.

La PFS dei pazienti che hanno eseguito la III linea di trattamento (valutabile su 27 pazienti) è stata inferiore a 2 mesi nel 14,8% (4pts), per il restante 86% è risultata essere 5 mesi (CI95% 3-6). Il DCR è stato del 22,2% (6/27 pazienti) e l'OS mediana è stata di 9 mesi (CI95% 8-9).

Le tossicità di grado severo (G3-G4) più comunemente riscontrate sono state la tossicità midollare (7%) nei pazienti trattati con chemioterapia e la tossicità cutanea (3%) nei pazienti in terapia con farmaci biologici.

Complessivamente 4 pazienti hanno ricevuto trasfusioni di emoderivati; a 9 pazienti è stata somministrata Eritropoietina, 19 pazienti hanno effettuato terapia con fattori stimolanti la crescita leucocitaria (GCSF). Il 16,5% ha eseguito Bifosfonati (Acido Zoledronico) ed il 55,6% terapia antalgica con oppioidi maggiori. Il 34% dei pazienti è stato ricoverato in Hospice o Assistenza domiciliare oncologica. Sono stati somministrati a tutti i pazienti i questionari riguardanti la qualità di vita, QLQ ed ESAS, i dati sono in fase di elaborazione.

Conclusioni

I dati di questo report sono del tutto preliminari, l'accrual sta proseguendo. Al raggiungimento del target di pazienti previsto verranno eseguite delle valutazioni di costo-beneficio della II e della III linea di trattamento.

Bibliografia

1. Gridelli C, De Marinis F, Ardizzoni A, Novello S, Fontanini G, Cappuzzo F, Grossi F, Santo A, Cortinovis D, Favaretto A, Lorusso V, Galetta D, Siena S, Bettini A, Iurlaro M, Cprioli A, LIFE study Team. Advanced non-small cell lung cancer management in patients progressing after first-line treatment: results of the cross-sectional phase of the Italian LIFE observational study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Oct, 140(10):1783-93. doi:10.1007/s00432-014-1715-2. Epub 2014 Jun 6.
2. Narducci F, Grande R, Mentuccia L, Trapasso T, Sperduti I, Magnolfi E, Fariello AM, Gemma D, Gamucci T. Symptoms improvement as prognostic factor for survival in cancer patients undergoing palliative care: a Pilot Study. *Support Care Cancer* 2011 Jun 19.
3. Tassinari D et al. The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008 Apr;16(4):359-70. Epub 2007 Jul 13.
4. Yabroff KR, Bradley CJ, Mariotto AB, Brown ML, Feuer EJ. Estimates and projections of value of life lost from cancer deaths in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1755–62.
5. Greenberg D, Earle C, Fang CH, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost – Utility Analyses in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:82–88.

IMPATTO DI UN DECRETO SU STATINE IN PREVENZIONE SECONDARIA NEL LAZIO

Ursula Kirchmayer, Flavia Mayer, Lisa Bauleo, Mirko Di Martino, Giovanna Cappai, Nera Agabiti, Danilo Fusco, Marina Davoli
Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio

Abstract

In 2009, a decree on statin use in primary and secondary prevention was issued in the Lazio region, aiming to limit use of high-potency statins. We aimed to evaluate the impact of the decree comparing the prevalence of statin prescribing by type before and after the decree. Two cohorts of patients discharged after cardio- or cerebrovascular disease were selected: pre-decree, considered as not-exposed and post-decree as exposed. Study outcome was statin use (high-potency versus others) during 30 days after discharge. In the pre-decree cohort 73.3% had not been treated with statins before admission. Among these patients, 53.9% received statins after discharge, mostly high-potency agents (92.4%). Among patients treated with statins before, 69.1% received statins after discharge, most of the remaining on the same agent (79.0%), with high-potency statins used by 88.7%. In the post-decree cohort 76.4% were naïve to statins. Statin use after discharge was significantly lower among both, statin naïve patients (24.1%) and previous statin users (42.5%) than before the decree. Nevertheless, statin choice was similar to the pre-decree cohort: among statin naïve patients 91.7% received high-potency agents; previous statin users mostly remained on the same active agent (80.9%), and 87.7% took high-potency statins. We observed an overall reduction in statin use in secondary prevention, with high-potency agents remaining predominant.

Introduzione

In Italia le malattie cardiovascolari (MCV) sono la prima causa di morte e tra le prime cause per ricoveri ospedalieri nella popolazione anziana. I farmaci per l'apparato cardiovascolare sono al primo posto sia in termini di spesa, sia in termini di quantità prescritte. In particolare, si osserva un continuo incremento dell'uso di inibitori del HMG-CoA Reduttasi (statine) (1-2), e le statine ad alta potenza sono tra le sostanze più prescritte. Esistono solide prove di efficacia dell'uso delle statine in prevenzione secondaria delle cardiopatie ischemiche e le linee guida nazionali ed internazionali ne raccomandano fortemente l'uso (3-4). Per far fronte all'aumento dei costi per le prescrizioni delle statine e allo stesso tempo garantire un uso appropriato per tutti i pazienti che ne possano usufruire, la Regione Lazio a luglio 2009 ha pubblicato un Decreto Commissione Ad Acta (DCA) sulla promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori del HMG-CoA Reduttasi (statine) singoli o in associazione (5). Per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari sono indicati come farmaci di prima linea le statine a bassa potenza, in particolare simvastatina e pravastatina, mentre l'uso delle statine ad alta potenza

d'azione è riservato a specifiche patologie e casi di non mancato raggiungimento del target terapeutico o intolleranza. Il presente studio si proponeva di confrontare i pattern prescrittivi prima e dopo l'entrata in vigore del DCA e delle relative linee di indirizzo e di valutare potenziali cambiamenti.

Metodi

Il presente studio si basa sulle informazioni presenti nei Sistemi Informativi Sanitari regionali, integrate tra loro attraverso una procedura di record linkage deterministico utilizzando un codice univoco ed anonimizzato del paziente. Sono stati selezionati tutti i pazienti con età compresa tra i 18 e i 100 anni, ricoverati in strutture della Regione Lazio con diagnosi principale di malattia cardiovascolare (MCV) (codici ICD-9-CM: 390-459) e dimessi tra il 1° settembre 2007 e il 31 maggio 2011. Per ogni paziente è stato selezionato esclusivamente il primo ricovero nel periodo in studio, escludendo paziente deceduti nei 30 giorni di follow-up, pazienti non assistibili e pazienti con diagnosi principale o secondaria di MCV nei 4 anni precedenti (da SIO), restringendo così la popolazione ai soli pazienti incidenti per MCV. Sono state distinte la coorte pre-DCA (esposizione=NO), costituita da tutti i pazienti incidenti per MCV con data di dimissione nel periodo 01/09/2007 - 31/05/2009, e la coorte post-DCA (esposizione=SI), costituita da tutti i pazienti incidenti con data di dimissione nel periodo 01/09/2009 - 31/05/2011. Per ognuna di queste due coorti sono stati selezionati i pazienti con almeno una prescrizione di Statine nei 30 giorni di follow-up a partire dalla data di dimissione. Al fine di avere per tutti i pazienti una durata di follow-up di 30 giorni, il periodo complessivo di follow-up termina un mese dopo il periodo di arruolamento dei pazienti. Per l'arruolamento della coorte post DCA è stato considerato un periodo di roll-in di due mesi successivo all'entrata in vigore del DCA. L'arruolamento delle coorti e la misura di esposizione ai farmaci in studio è riportato in Figura 1. Sono state calcolate le proporzioni degli utilizzatori di Statine nei 30 giorni di follow-up. Ogni paziente è stato considerato un utilizzatore di Statine, in base alla prima prescrizione ricevuta durante il follow-up. Le proporzioni mensili di utilizzatori di Statine per i pazienti incidenti per MCV, sono state i valori mensili della serie storica utilizzata per l'analisi. Sono stati definiti 4 gruppi di statine: Gruppo 1: statine a bassa potenza (simvastatina, pravastatina), Gruppo 2: statine ad alta potenza (atorvastatina, rosuvastatina), Gruppo 3: altre statine (lovastatina, fluvastatina); Gruppo 4: ezetimibe. Per il confronto pre-post DCA delle proporzioni mensili di prescrizioni di Statine, è stata effettuata l'analisi di regressione segmentata delle serie storiche interrotte utilizzando come valori mensili della serie storica, le proporzioni mensili di utilizzatori di Statine per i pazienti incidenti per MCV. Come analisi principale è stato esaminato, per la popolazione complessiva dei pazienti incidenti per MCV, il trend pre e post delle prescrizioni dei farmaci in studio, distinguendo successivamente per ambito di erogazione del farmaco, i.e. farmaceutica territoriale e prescrizioni in ambito ospedaliero (erogazione diretta). Come analisi secondaria è stata ripetuta l'analisi principale per la sottopopolazione dei pazienti incidenti per MCV e naïve alle Statine. Infine sono stati analizzati i cambiamenti di terapia con

statine dei pazienti che prima del ricovero indice erano già in trattamento con statine (switch), confrontando la molecola prescritta nei tre mesi prima del ricovero con la prima prescrizione nei 30 giorni dopo la dimissione nei due periodi pre- e post-DCA.

Risultati

Analisi pre-post DCA per i pazienti incidenti per MCV: le numerosità delle coorti pre-DCA e post-DCA dei pazienti incidenti per MCV sono rispettivamente pari a 62.384 e 63.677 pazienti. Nel periodo in studio, la percentuale dei pazienti che nei primi 30 giorni dopo la dimissione ricevono una statina sale dal 30% al 40% circa, dovuto ad un incremento sia delle statine a bassa che ad alta potenza. I pazienti che hanno avuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio nei 30 giorni successivi alla dimissione dal ricovero indice ammontano a 20.440 nella coorte pre-DCA e 23.574 nella coorte post-DCA. Nell'80% dei casi il farmaco è stato acquistato nelle farmacie territoriali, nel 20% attraverso la erogazione diretta (ambito ospedaliero). L'uso delle diverse statine a livello della singola molecola è riportato in Figura 2. In entrambe le coorti, tre-quarti di pazienti hanno ricevuto una statina ad alta potenza dopo la dimissione. La molecola più prescritta è la atorvastatina, con un leggero calo tra il periodo pre-DCA e post-DCA, passando da a 64.52% a 58.31%. L'ezetimibe viene prescritto poco, sia prima che dopo il DCA. L'analisi dei pattern prescrittivi relativamente all'ambito di erogazione (territoriale vs ospedaliero) evidenzia per le prescrizioni in ambito territoriale un trend crescente delle statine ad alta potenza e decrescente delle statine a bassa potenza nel periodo pre-DCA. Immediatamente dopo l'entrata in vigore del DCA si osserva un leggero decremento delle prescrizioni delle statine ad alta potenza ed un incremento delle statine a bassa potenza. Comunque le statine ad alta potenza rimangono sempre oltre il 70% di tutte le prescrizioni. Tali trend sono più evidenti nelle prescrizioni ospedaliere. Restrungendo le analisi ai soli pazienti che prima del ricovero indice non avessero usato statine (pazienti naïve), la numerosità delle due coorti si riduce a 47.950 pazienti pre-DCA e 45.535 pazienti post-DCA. La percentuale di chi riceve una statina nei primi 30 giorni dopo la dimissione è inferiore con valori che salgono dal 21% al 25% nel periodo in studio. Le coorti dei pazienti naïve con almeno una prescrizione comprendono 11.019 pazienti nel periodo pre-DCA e 11.439 nel periodo post-DCA, e più dell'80% riceve come prima prescrizione una statina ad alta potenza in tutto il periodo in studio. L'ezetimibe viene prescritto in pochissimi casi. Analizzando le prescrizioni per ambito di erogazione, si osservano gli stessi pattern sia in ambito territoriale, con valori che raggiungono il 90%. La diminuzione che si apprezza immediatamente dopo l'entrata in vigore del DCA, viene annullata in pochi mesi, raggiungendo gli stessi livelli del pre-DCA. I risultati dell'analisi di switch evidenzia che nel periodo pre-DCA, più del 20% dei pazienti che prima del ricovero erano trattati con statine a bassa potenza, passa a statine ad alta potenza, mentre nel periodo post-DCA questa proporzione si abbassa. I pazienti precedentemente trattati con statine ad alta potenza passano nel 7% dei casi ad altri trattamenti, sia con statine a bassa potenza che anche con ezetimibe in entrambi i periodi.

Figura 1. Disegno dello studio

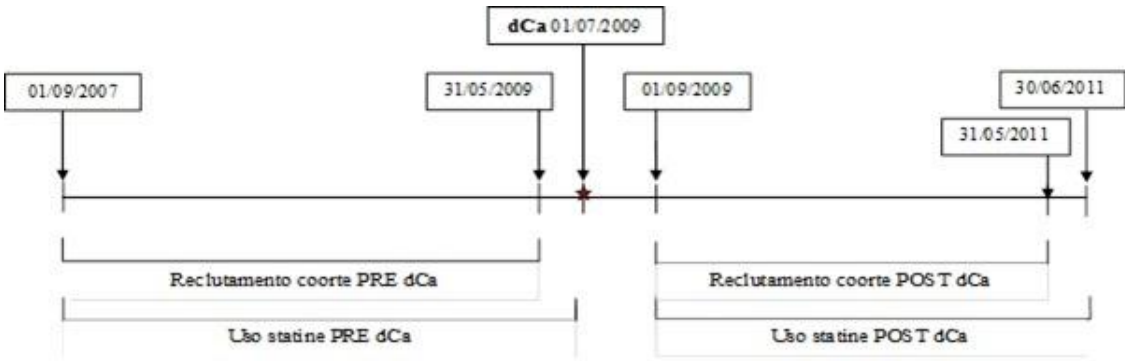
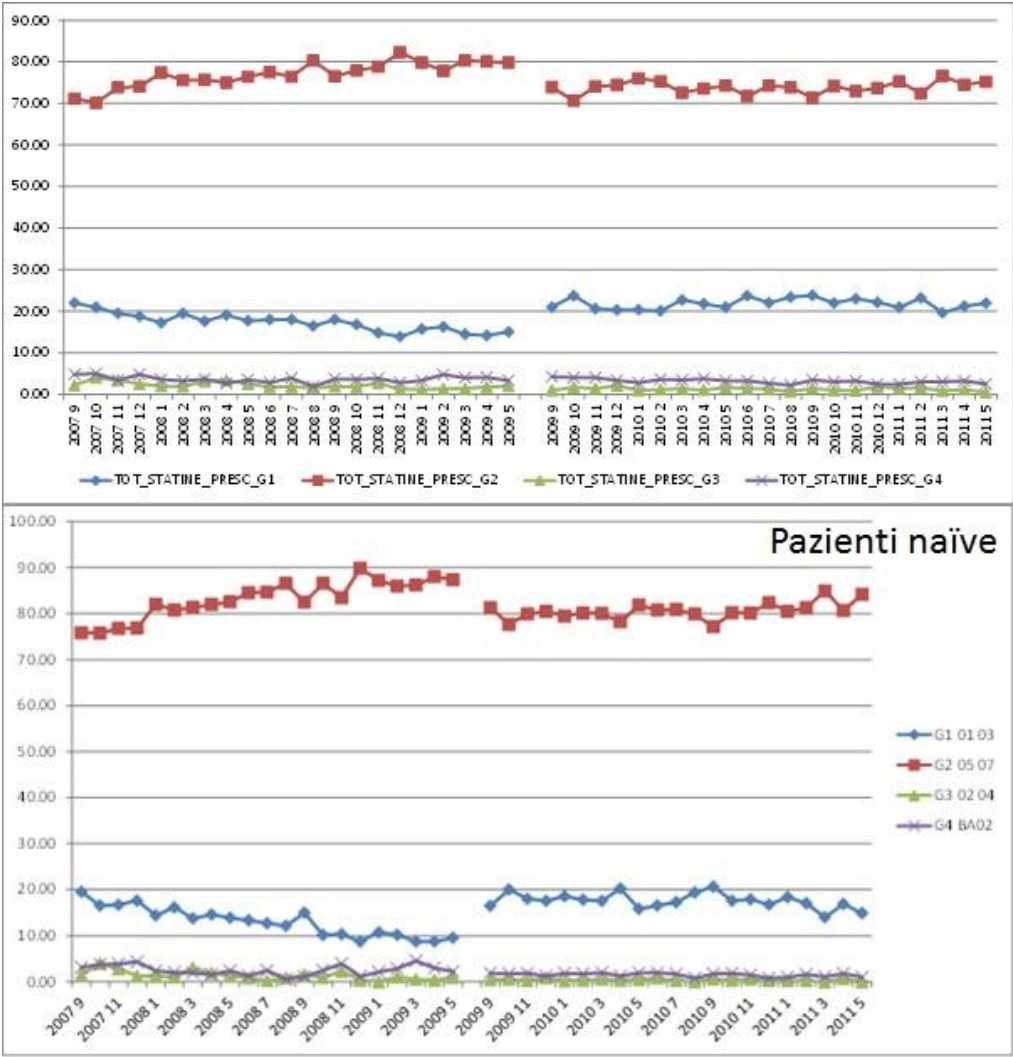


Figura 2. Proporzione delle prescrizioni di statine per tipologia tra i pazienti dimessi, incidenti per malattie cardiovascolari



Conclusioni

Mentre le linee guida per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari raccomandano trattamento con statine, nel Lazio solo un terzo dei pazienti dimessi dopo un primo ricovero per malattia cardiovascolare riceve una statina nei primi 30 giorni dopo la dimissione, con una percentuale che scende ad un quarto tra i pazienti naïve alle statine. Tuttavia si apprezza un trend in aumento nel periodo in studio.

Rispetto alla scelta della statina prescritta, la presente analisi dimostra che le statine ad alta potenza costituiscono gran parte delle prescrizioni in prevenzione secondaria in pazienti con patologia cardiovascolare. Questa scelta riguarda sia le prescrizioni erogate in ambito ospedaliero, sia in ambito territoriale. Si osserva inoltre una piccola quota di pazienti trattati con ezetimibe, molecola cui uso è stato sconsigliato nelle linee di indirizzo.

L'entrata in vigore di uno specifico DCA - che nelle linee di indirizzo, che lo hanno accompagnato, dava l'indicazione di privilegiare le statine a bassa potenza come trattamento di prima scelta - non ha avuto nessun impatto sui pattern prescrittivi. Questo diventa ancora più evidente nell'analisi dei pazienti naïve al trattamento con statine, per i quali la prescrizione dopo la dimissione costituisce la prima statina prescritta.

Bibliografia

1. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2010. Roma, dicembre 2010.
2. Da Cas R, Fava M, Orzella L, Pasquale L, Raschetti R. Rapporto sulle prescrizioni farmaceutiche, Regione Lazio, gennaio - settembre 2010.
3. National Institute for Clinical Excellence. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48.
4. European Society of Cardiology (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo. *G Ital Cardiol* 2008;9(1):11-59.
5. Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori della HMG-CoA Reduttasi singoli o in associazione. Decreto del Commissario ad acta, 45/2009.

IMPATTO DI UN DECRETO SU ACE-INIBITORI/SARTANI NEL LAZIO: UN'ANALISI PRE-POST

Ursula Kirchmayer, Flavia Mayer, Mirko Di Martino, Nera Agabiti, Danilo Fusco,
Marina Davoli

Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, Roma

Abstract

We aimed to evaluate the effect of a legal decree (DCA) in Lazio, promoting appropriateness of use of agents acting on the renin-angiotensin system, and limiting use of angiotensin II receptor blockers (ARBs) to levels below 30%. Two cohorts of incident patients with diagnosis of cardiovascular disease were enrolled: 35917 patients discharged during the 12 months pre-DCA, and 35491 patients discharged during the 12 months post-DCA. Prescriptions of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and ARBs in the 30 days after discharge were retrieved. The trends of monthly prescription proportions for the two drug groups were compared through segmented regression analysis. Comparison between the pre- and post-DCA periods distinguished between prescription by hospital physicians and by general practitioners, and between naïve and prevalent users. The proportion of patients treated with ACEIs/ARBs after discharge was 50% in both pre-DCA and post-DCA cohorts, with the same share of ACEIs (60%) and ARBs (40%). ARB proportions met the 30%-threshold only for hospital prescriptions. Among naïve users, the target was met for both hospital physicians and general practitioners. The specific DCA has improved the appropriateness of prescribing of ACEIs/ARBs in secondary cardiovascular prevention, mainly for naïve patients and when the drug is prescribed by hospital physicians.

Introduzione

I farmaci cardiovascolari, in particolare le sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (ACE-Inibitori e Sartani), sono al primo posto per spesa e quantità erogate in Italia e nella regione Lazio, e nel primo decennio degli anni 2000 si è registrato un progressivo aumento del loro consumo e della relativa spesa (1). Per la prevenzione secondaria cardiovascolare le principali linee guida raccomandano gli ACE-Inibitori, mentre i Sartani sono considerati come alternativa in caso di non raggiungimento del target terapeutico e di intolleranza degli ACE-Inibitori (2-4). Nel marzo 2010 la Regione Lazio ha pubblicato un Decreto del Commissario Ad Acta U0024/10 (DCA) per promuovere l'appropriatezza d'uso di questa classe di farmaci, mirando ad un maggior uso di sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina per i pazienti con malattie cardiovascolari e allo stesso tempo ad una riduzione della proporzione di prescrizioni di Sartani ad un livello inferiore al 30% (5). Il presente studio si propone di valutare l'impatto del decreto e delle relative linee di indirizzo attraverso un confronto dell'andamento delle prescrizioni di ACE-Inibitori/Sartani nella popolazione affetta da malattie cardiovascolari (MCV) nel Lazio prima e dopo l'entrata in vigore del DCA. E' stata effettuata un'analisi pre-post, distinguendo tra

utilizzatori incidenti, per i quali la scelta del principio attivo dovrebbe orientarsi verso le linee di indirizzo, e utilizzatori prevalenti, che quindi potrebbero dover cambiare principio attivo della terapia in corso. E' inoltre stato valutato l'impatto separatamente in ambito territoriale, i.e. sui farmaci prescritti in ambito della medicina territoriale (farmaceutica territoriale), e in ambito ospedaliero attraverso l'analisi dei farmaci ad erogazione diretta (FarmED).

Metodi

Il presente studio si basa sulle informazioni provenienti dai Sistemi Informativi Sanitari del Lazio, che sono state integrate tra loro attraverso una procedura di record linkage deterministico utilizzando un codice univoco ed anonimizzato del paziente. Sono stati selezionati tutti i pazienti con età compresa tra i 18 e i 100 anni, ricoverati in strutture della Regione Lazio con diagnosi principale di MCV (codici ICD-9-CM: 390-459) e dimessi tra il 1° marzo 2009 e il 31 maggio 2011. Per ogni paziente è stato selezionato esclusivamente il primo ricovero nel periodo in studio, escludendo paziente deceduti nei 30 giorni di follow-up, pazienti non assistibili, pazienti con diagnosi principale o secondaria di MCV nei 4 anni precedenti, e per un'analisi secondaria pazienti con uso di ACE-Inibitori/Sartani nell'anno precedente. Sono state distinte la coorte pre-DCA, costituita da tutti i pazienti incidenti per MCV con data di dimissione nel periodo 01/03/2009 - 28/02/2010, e la coorte post-DCA, costituita da tutti i pazienti incidenti con data di dimissione nel periodo 01/06/2010 - 31/05/2011. Per ognuna di queste due coorti sono stati selezionati i pazienti con almeno una prescrizione di ACE-Inibitori o Sartani nei 30 giorni di follow-up a partire dalla data di dimissione. Al fine di avere per tutti i pazienti una durata di follow-up di 30 giorni, il periodo complessivo di follow-up termina un mese dopo il periodo di arruolamento dei pazienti, e considerando un periodo di roll-in di due mesi successivo all'entrata in vigore del DCA per dare il tempo ai medici di implementare le linee di indirizzo (Figura 1). Per il confronto pre-post DCA delle proporzioni mensili di prescrizioni di Ace Inibitori e Sartani, è stata effettuata l'analisi di regressione segmentata delle serie storiche interrotte utilizzando, come valori mensili della serie storica, le proporzioni mensili di utilizzatori di ACE Inibitori/Sartani per i pazienti nei 30 giorni di follow-up. Come analisi principale è stato esaminato, per la popolazione complessiva dei pazienti incidenti per MCV, il trend pre e post delle prescrizioni dei farmaci in studio, distinguendo successivamente per ambito di erogazione del farmaco, i.e. farmaceutica territoriale (prescrizioni in ambito della medicina territoriale) vs FarmED (prescrizioni in ambito ospedaliero). Come analisi secondaria è stata ripetuta l'analisi principale per la sottopopolazione dei pazienti incidenti per MCV e naïve agli ACE-Inibitori/Sartani. Infine, per i pazienti incidenti per MCV e prevalenti agli ACE-Inibitori/Sartani, è stata effettuata un'analisi di switch: per i pazienti che hanno avuto, nei 3 mesi precedenti il ricovero indice, prescrizioni di un solo tipo dei due farmaci in studio, è stata calcolata la proporzione di coloro che sono passati all'altro tipo di farmaco subito dopo il ricovero, sia nel periodo pre-DCA che post-DCA.

Risultati

Analisi pre-post DCA per i pazienti incidenti per MCV: Le numerosità delle coorti pre-DCA e post-DCA dei pazienti incidenti per MCV sono rispettivamente pari a 35.917 e 35.491 pazienti. La quota di pazienti che hanno avuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio nei 30 giorni successivi alla dimissione dal ricovero ammonta al 50% sia per la coorte pre-DCA che per la coorte post-DCA. Inoltre, in entrambe le coorti, la ripartizione delle prescrizioni è pari al 60% per gli ACE-Inibitori e al 40% per i Sartani. La figura 2a dimostra che l'andamento delle percentuali delle prescrizioni dei Sartani sia nel periodo pre-DCA che post-DCA si mantengono sempre sopra la soglia del 30%. Nel periodo pre-DCA si osserva un andamento crescente e nell'ultimo mese di osservazione del periodo pre-DCA la quota di prescrizioni dei Sartani arriva al 43%. Nel periodo post-DCA si osserva una riduzione significativa fino ad arrivare al 38% nell'ultimo mese di osservazione, ma senza scendere al di sotto dei valori osservati nel periodo pre-DCA. Ripetendo l'analisi per specifico ambito di erogazione del farmaco, le prescrizioni in ambito ospedaliero (che costituiscono un quinto delle prescrizioni complessive) nel periodo pre-DCA oscillano attorno al 30% per i Sartani, e nel periodo post-DCA scendono significativamente al di sotto di tale soglia fino a raggiungere il 23% nell'ultimo mese di osservazione. Le prescrizioni in ambito della medicina territoriale invece, sia nel periodo pre- che nel periodo post-DCA rimangono sempre al di sopra del 40% per i Sartani (dati non mostrati).

Analisi pre-post DCA per i pazienti incidenti per MCV e naïve per utilizzo di ACE-Inibitori e Sartani: Le numerosità delle coorti pre-DCA e post-DCA dei pazienti incidenti per MCV e naïve per utilizzo di ACE-Inibitori e Sartani nell'anno precedente alla data di arruolamento sono rispettivamente pari a 16.024 e 15.337 pazienti. La Figura 2b riporta l'andamento delle prescrizioni dei farmaci in studio per i pazienti naïve a tali farmaci, indipendentemente dal tipo di prescrittore. Nel periodo pre-DCA la quota media di prescrizioni di Sartani è pari al 29% mentre nella coorte post-DCA tale quota media scende al 25% fino a raggiungere il 20% nell'ultimo mese di osservazione. Nel periodo pre-DCA la proporzione di prescrizioni di Sartani erogati in ambito ospedaliero si mantiene attorno alla soglia del 30% mentre nel periodo post-DCA scende significativamente fino a raggiungere il 10% nell'ultimo mese di osservazione. In ambito territoriale nel periodo pre-DCA la proporzione di prescrizioni di Sartani si mantiene attorno alla soglia del 30% e nel periodo post-DCA non si misura alcuna riduzione significativa.

Analisi dello switch della terapia nei pazienti per i pazienti incidenti per MCV e prevalenti per utilizzo di Ace Inibitori e Sartani tra pre- e post DCA: Le numerosità delle coorti pre-DCA e post-DCA dei pazienti incidenti per MCV e prevalenti per utilizzo di ACE-Inibitori e Sartani nell'anno precedente alla data di arruolamento sono rispettivamente pari a 19.893 e 20.154 pazienti. La quota di pazienti che hanno avuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio ammonta al 66% per la coorte pre-DCA e al 65% per la coorte Post DCA. La ripartizione delle prescrizioni, nella coorte pre-DCA è pari al 55% per gli ACE-Inibitori e al 45% per i Sartani, nella coorte post-DCA è pari al 56% per gli ACE-Inibitori e al 44% per i Sartani. Nel

periodo pre-DCA la quota di prescrizioni dei Sartani si mantiene sopra la soglia del 30% e il trend, significativamente crescente, passa dal 40% nel primo mese di osservazione al 46% nell'ultimo mese di osservazione. Nel periodo post-DCA si osserva una riduzione significativa ma la quota di prescrizioni dei Sartani si mantiene sempre sopra della soglia fissata dal DCA. Per quanto riguarda l'analisi di switch verso i Sartani nei pazienti trattati con ACE-Inibitori nei tre mesi precedenti il ricovero indice, si osserva un leggero calo tra il periodo pre-DCA (11%) e post-DCA (8%), mentre lo switch verso gli ACE-Inibitori nei pazienti precedentemente trattati con Sartani rimane invariato nei due periodi (15%).

Figura 1. Arruolamento delle coorti e misura del consumo dei farmaci in studio

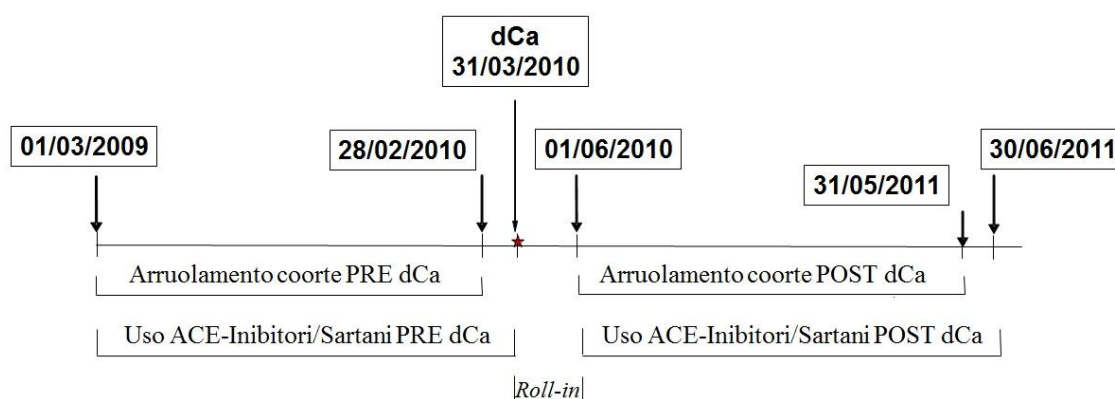
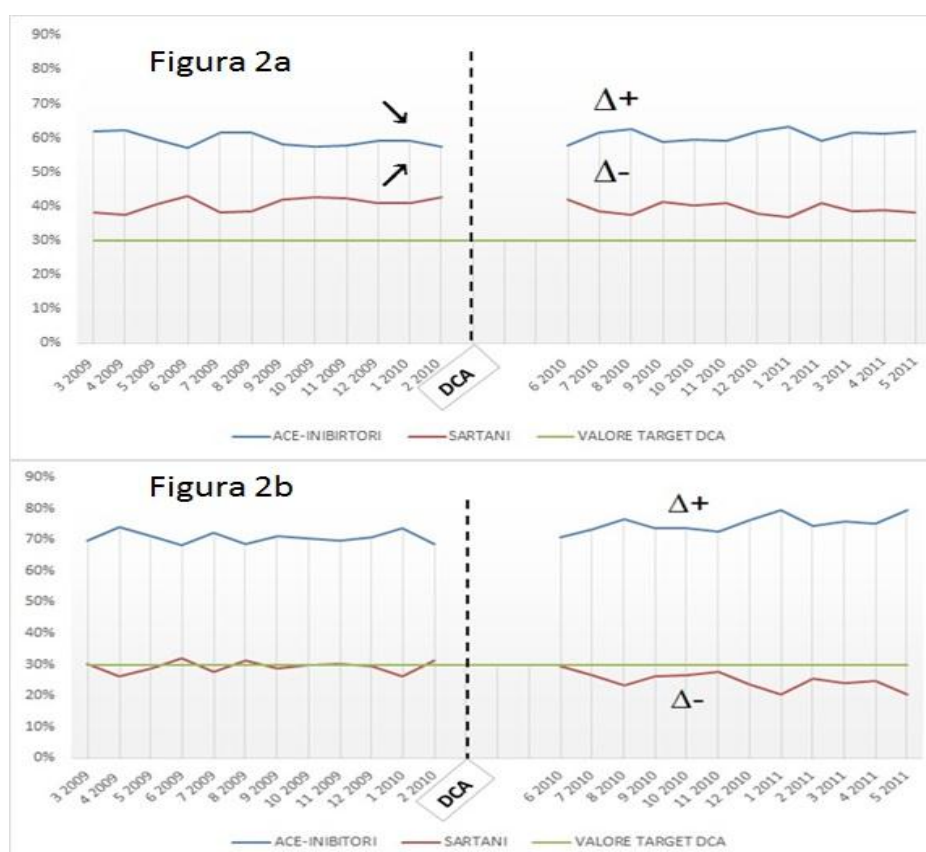


Figura 2a. Proporzioni mensili delle prescrizioni di ACE-Inibitori e Sartani per i pazienti incidenti per MCV. 2b. Proporzioni mensili delle prescrizioni di ACE-Inibitori e Sartani per i pazienti incidenti per MCV e naïve agli ACE-Inibitori e Sartani



Conclusioni

La presente analisi dimostra una scarsa appropriatezza prescrittiva di ACE-Inibitori e Sartani in prevenzione secondaria nel Lazio in generale, sia per quanto riguarda l'uso di questi farmaci in termini di copertura terapeutica, sia per scelta del principio attivo all'interno del gruppo. Anche l'emanazione di un apposito decreto non ha portato ad importanti miglioramenti. Tuttavia, si osserva una scelta del farmaco più in linea con il DCA nei pazienti naïve, e quando il farmaco viene erogato in ambito ospedaliero.

Bibliografia

1. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011.
2. National Institute for Clinical Excellence. CG172: MI – secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. 2013.
3. National Institute for Clinical Excellence. CG108: Chronic heart failure: Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. 2013. Available at: <http://publications.nice.org.uk/chronic-heart-failure-cg108>.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2159-219.
5. Promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci che agiscono sul sistema renin-angiotensina. Decreto del Commissario ad acta, U0024, 19 Marzo 2010.

CONSUMO DI FARMACI IN GRAVIDANZA E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELLA REGIONE LAZIO

Alice Maraschini¹, Martina Ventura², Ursula Kirchmayer², Marta Buoncristiano¹, Marina Davoli², Serena Donati¹

1. Centro Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

2. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Abstract

Drug consumption during pregnancy is a matter of concern. The present study aimed at analyzing drug use patterns during pregnancy in Lazio Region. Two methodological approaches were used: i) births registered in 2008-2011 in mothers aged 18-45 years were enrolled in a cross-sectional population study from the delivery care registry. Mothers' drug prescription during pregnancy and in the trimester before conception was retrieved from the drug claims register; ii) a knowledge attitude and practice sample survey was performed in 2013 among women who delivered in three hospitals of Lazio. Overall 189,923 women who delivered were enrolled in the general population study: in 81% of pregnancies at last one drug was prescribed. Most prescribed agents among teratogens were hydroxyprogesterone (3.5%) and agents acting on the renin-angiotensin system (0.3%). Progestogens for the treatment of threatened miscarriage (18.6%) were the most prescribed among drugs at risk of clinical inappropriateness. From survey results only 19% of 562 women have taken folic acid in the recommended period. In Lazio drugs are widely used in pregnancy, teratogens prescriptions are limited but not absent. Based on these findings interventions to promote the continuous training of health professionals on appropriated drug prescription in pregnancy are needed.

Introduzione

Nonostante il potenziale rischio teratogeno e la complessità della valutazione del profilo beneficio-sicurezza dei farmaci assunti in gravidanza, in Italia gli studi population based sull'argomento sono pochi e non recenti. L'unico studio italiano di popolazione condotto in Emilia-Romagna nel 2004 (1) riporta una prevalenza d'uso di almeno un farmaco pari al 70%, che scende al 48% escludendo le vitamine e i minerali. Una recente revisione sistematica (2) analizza la prevalenza di utilizzo di farmaci in gravidanza nei paesi socialmente avanzati: gli studi europei di coorte stimano una prevalenza variabile. Escludendo vitamine e minerali, la prevalenza d'uso di almeno un farmaco è minore nel nord Europa (44-47%) e maggiore in Francia (93%) e Germania (85%). L'utilizzo di flussi correnti di prescrizioni farmaceutiche come base di dati può tuttavia sottostimare il reale consumo a causa della mancata rilevazione dei farmaci non soggetti a prescrizione e, allo stesso tempo, può introdurre una distorsione dovuta alla variabilità nella compliance ai trattamenti prescritti. Le indagini campionarie, realizzate intervistando direttamente le donne che

partoriscono, offrono il vantaggio di rilevare la totalità dei principi attivi assunti in gravidanza, compresi quelli non prescrittibili. A metà anni '90 (3) in Italia è stato intervistato un campione di oltre 9000 puerpere prima della dimissione ospedaliera: il 75% ha dichiarato di aver assunto almeno un prodotto terapeutico in gravidanza.

Per ragioni etiche le gestanti sono escluse dai trial clinici e il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati in gravidanza è desumibile unicamente da studi osservazionali o sperimentazioni animali. Le prove di efficacia disponibili sono pertanto lacunose e rendono difficile anche l'aggiornamento delle conoscenze dei professionisti sanitari. L'obiettivo di questo studio è l'analisi delle prescrizioni e del consumo di farmaci tra le donne in gravidanza residenti nella Regione Lazio per identificare eventuali criticità relative alle prescrizioni di farmaci clinicamente inappropriati o a rischio teratogeno con l'obiettivo di migliorare la pratica prescrittiva dei professionisti sanitari. Lo studio rientra tra i progetti di farmacovigilanza attiva promossi e finanziati dalla Regione Lazio nel 2011.

Metodi

L'analisi del fenomeno è stata affrontata con un duplice approccio metodologico: uno studio di popolazione generale e un'indagine campionaria. Il primo, utilizzando il certificato di assistenza al parto e il Sistema Informativo Ospedaliero del Lazio, ha incluso tutte le prime gravidanze delle donne residenti di età compresa tra 18 e 45 anni che hanno partorito tra il 2008 e il 2012. L'utilizzo di farmaci durante la gravidanza è stato ricavato linkando a ogni donna arruolata le prescrizioni farmaceutiche (classe A) dispensate nei 9 mesi precedenti la data del parto e distinguendo l'assunzione per trimestre. Grazie ad un'analisi di sensibilità si è deciso di eliminare tutte le prescrizioni uniche dispensate nei primi due mesi di gravidanza e iniziate prima del concepimento per non includere nell'analisi "code prescrittive" di farmaci interrotti in gravidanza.

L'indagine campionaria è stata condotta in tre centri nascita: Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma (FBF), Ospedale Santa Maria Goretti di Latina e Ospedale Belcolle di Viterbo. Sono state reclutate consecutivamente tutte le puerpere eleggibili in un arco di tempo sufficiente ad ottenere 200 parti per centro nascita. A Latina e Viterbo le interviste sono state condotte tra gennaio e marzo 2013 mentre, per motivi di natura organizzativa, l'Ospedale FBF ha realizzato l'indagine nel 2014. Sono state escluse dallo studio le donne con complicazioni gravi, personali o a carico del neonato, e quelle che non parlavano la lingua italiana. Il questionario Conoscenza, Attitudine e Pratica ha rilevato non solo l'utilizzo di farmaci, ma anche l'assunzione di acido folico (AF) e l'abitudine al fumo e il consumo di alcool.

I farmaci sono stati classificati come teratogeni o a rischio di inappropriatezza clinica nei trimestri di assunzione in base alla classificazione FDA e alle evidenze riportate dall'AIFA (4). L'analisi statistica è stata implementata con SAS per lo studio di popolazione generale e con STATA IC per l'indagine campionaria. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Risultati

Tramite lo studio di popolazione generale sono state arruolate 189.923 puerpere, l'89,6% cittadine italiane, il 38,0% con età ≥ 35 anni, il 61,2% al primo figlio, il 92,7% con una gravidanza a termine. L'80,7% delle donne ha almeno una prescrizione durante la gravidanza; la percentuale scende al 77,8% se si escludono le prescrizioni di vitamine, minerali e ferro. I due principi attivi a rischio maggiormente prescritti in gravidanza sono l'idrossiprogesterone (3,5%), classificato tra i farmaci a rischio teratogeno dall'FDA, e il progesterone nel I e II trimestre (18,6%), la cui prescrizione per il trattamento della minaccia d'aborto è da considerarsi inappropriata in assenza di poliabortività (5). Escludendo queste due categorie di farmaci, la proporzione di donne con almeno una prescrizione a rischio teratogeno è pari allo 0,7% e quella con una prescrizione clinicamente non appropriata è pari al 5,4%. Tra il 2008 e il 2012 non sono stati rilevati cambiamenti nella frequenza delle prescrizioni a livello regionale. Le Tabelle 1A e 1B descrivono le associazioni tra i fattori socio-demografici e clinici delle donne e l'assunzione di almeno un prodotto teratogeno o inappropriato (esclusi i progestinici). In base al modello logistico hanno maggiore probabilità di assumere farmaci a rischio teratogeno e a rischio di inappropriata clinica le donne con età ≥ 35 anni, quelle con bassotitolo di studio e le cittadine italiane rispetto alle straniere. Per quanto riguarda i fattori legati alla storia ostetrica nulliparità, gravidanza multipla, pregressi aborti spontanei e presenza di una o più comorbidità risultano associati a una più frequente assunzione di almeno un farmaco a rischio in gravidanza.

Esclusi i progestinici, la categoria di farmaci a rischio teratogeno maggiormente prescritta è quella degli ACE-inibitori, sartani e loro associazioni con una prevalenza pari allo 0,3% (N=508) sul totale dei parti. Tra le 3.809 donne con ipertensione pregravidica (definita come almeno una prescrizione di antipertensivo nell'anno precedente la gravidanza) durante la gravidanza il 70,4% interrompe la terapia, il 23,2% assume un antipertensivo appropriato mentre il 6,4% assume un antipertensivo a rischio teratogeno. Considerando le 3.967 donne con ipertensione insorta in gravidanza il 13,9% assume un farmaco a rischio teratogeno mentre l'86,1% un antipertensivo appropriato (Figura 1). Le statine e altri modificatori di lipidi sono l'altra classe a rischio teratogeno maggiormente prescritta (0,2%). Tra le 598 donne che ne facevano uso prima del concepimento, l'87,6% sospende i farmaci, il 10,9% continua a utilizzarli e l'1,5% passa ad altre terapie più sicure. Tra le 204 donne che assumevano antiepilettici ad alto dosaggio e tra le 234 con prescrizioni in regime di politerapia prima della gravidanza, rispettivamente il 55,4% e il 37,6% mantengono le stesse modalità prescrittive durante la gestazione. Le altre prescrizioni a rischio teratogeno riguardano numeri esigui sul totale della coorte (0,1%) mentre tra i farmaci a rischio di inappropriata clinica persistono, con percentuali del 2-3%, le prescrizioni di glicocorticoidi nel primo trimestre e gli antinfiammatori e antireumatici durante tutta la gravidanza.

L'indagine campionaria ha coinvolto 562 donne con un tasso di adesione pari al 93,7%; il 31,7% ha un'età ≥ 35 anni, l'86,8% è cittadina italiana, l'81,7% ha un titolo di studio pari o superiore al diploma di scuola superiore e il 53,4% è primipara. Il

98,4% delle intervistate dichiara di aver assunto almeno un prodotto terapeutico durante la gravidanza (72,4% escludendo vitamine, minerali e ferro). L'assunzione di AF è risultata appropriata (iniziata almeno un mese prima del concepimento e proseguita nel primo trimestre di gravidanza) per il 19,4% del campione, mentre il 76,0% delle donne lo ha assunto solo dopo il concepimento. La proporzione di uso appropriato sale al 23,4% se si considerano solo le gravidanze programmate e scende al 16,2% tra le multipare. Il 65,3% delle puerpere intervistate dichiara di aver assunto un prodotto nutrizionale, eliminando i prodotti contenenti acido folico la proporzione scende al 25,6%.

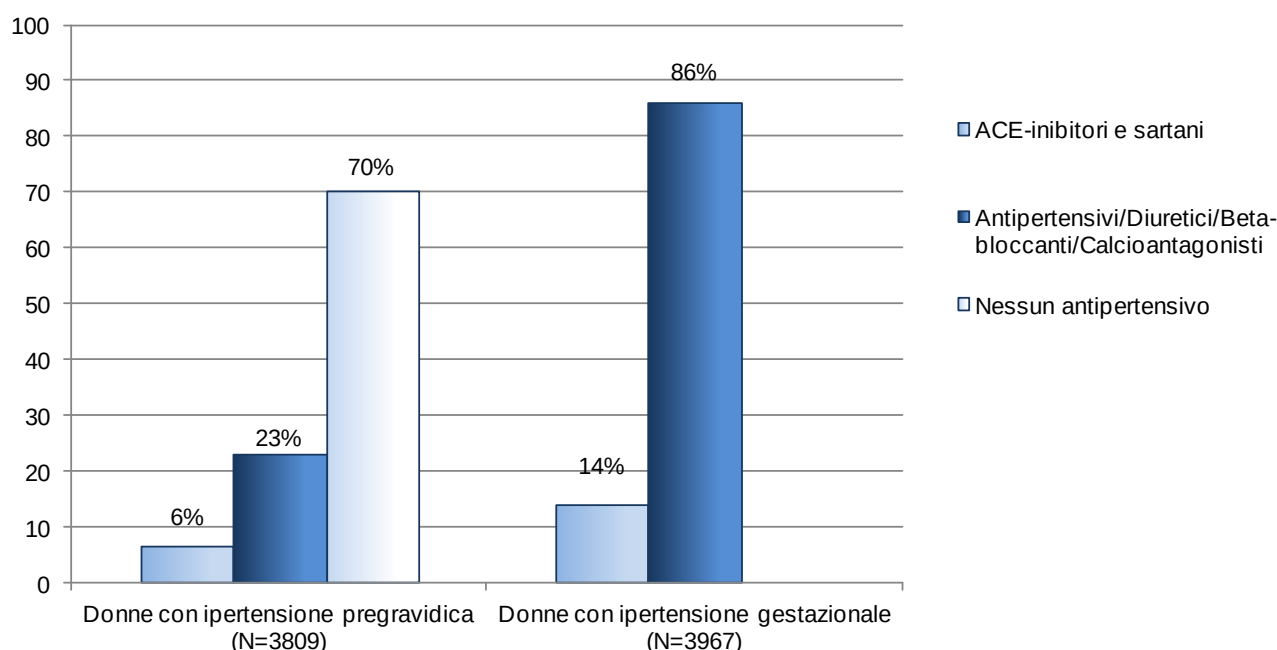
Tabella 1A. Fattori associati al rischio di ricevere almeno una prescrizione per farmaci teratogeni o inappropriati

	Almeno una prescrizione a rischio teratogeno (N=189680*)					
	N	%	OR adj	inf	sup	p
Fattori socio-demografici						
Classi d'età						
<=34	117524	62,0	1			
35-39	56548	29,8	2,18	2,07	2,29	<.0001
40+	15608	8,2	2,90	2,71	3,12	<.0001
Titolo di studio						
Nessuno o Elementare	9751	5,1	1			
Media inferiore	42496	22,4	0,75	0,68	0,83	<.0001
Media superiore	97157	51,2	0,77	0,70	0,85	<.0001
Laurea	39247	20,7	0,63	0,57	0,70	<.0001
Missing	1029	0,5	0,63	0,45	0,87	0,0057
Cittadinanza						
Straniera	19739	10,4	1			
Italiana	169941	89,6	1,26	1,16	1,37	<.0001
Storia ostetrica						
Precedenti aborti ^{\$}						
no	174306	91,9	1			
si	15374	8,1	1,36	1,26	1,46	<.0001
Parità						
primipara	116001	61,2				
pluripara	73679	38,8	0,74	0,70	0,77	<.0001
Gravidanza multipla						
no	186142	98,1	1			
si	3538	1,9	2,86	2,58	3,18	<.0001
Presenza di comorbidità[#]						
Nessuna	181773	95,8	1			
Almeno 1	7286	3,8	1,61	1,46	1,77	<.0001
2 o più	621	0,3	2,66	2,06	3,45	<.0001

Tabella 1B. Fattori associati al rischio di ricevere almeno una prescrizione per farmaci teratogeni o inappropriati

	Almeno una prescrizione a rischio di inappropriatazza clinica (N=187885 ^s)					
	N	%	OR adj	inf	sup	p
Fattori socio-demografici						
Classi d'età						
<=34	116279	61,9	1			
35-39	56108	29,9	1,71	1,67	1,76	<.0001
40+	15498	8,2	2,45	2,36	2,54	<.0001
Titolo di studio						
Nessuno o Elementare	9665	5,1	1			
Media inferiore	42134	22,4	1,03	0,98	1,09	0,243
Media superiore	96220	51,2	1,01	0,96	1,07	0,634
Laurea	38850	20,7	0,93	0,88	0,99	0,016
Missing	1016	0,5	0,98	0,83	1,15	0,776
Cittadinanza						
Straniera						
Italiana	168291	89,6	1,31	1,25	1,36	<.0001
Storia ostetrica						
Precedenti aborti ^s						
no			1			
si	15161	8,1	2,09	2,01	2,16	<.0001
Parità						
primipara						
pluripara	73080	38,9	0,67	0,65	0,68	<.0001
Gravidanza multipla						
no			1			
si	3503	1,9	3,68	3,43	3,94	<.0001
Presenza di comorbidità[#]						
Nessuna	180041	95,8	1			
Almeno 1	7226	3,8	1,25	1,19	1,32	<.0001
2 o più	618	0,3	1,63	1,37	1,94	<.0001

Figura 1. Prescrizioni di farmaci antipertensivi in gravidanza per il trattamento dell'ipertensione pregravidica e gestazionale



Conclusioni

Nella Regione Lazio si riscontra un numero consistente di prescrizioni durante la gravidanza e la prevalenza di almeno una prescrizione (81%) è in linea con altri studi di coorte europei (2). Le prescrizioni considerate clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno per il feto risultano molto contenute ma, nonostante il rischio sia riconosciuto, non del tutto assenti. La bassa quota di prescrizioni a rischio è costituita principalmente da progestinici e da ACE-inibitori e sartani. Sia la mancata disponibilità di prove di efficacia a sostegno dell'efficacia dei progestinici per la prevenzione dell'aborto spontaneo (5), sia la disponibilità di farmaci sicuri per il trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza suggeriscono l'opportunità di un aggiornamento dei professionisti sanitari su queste aree prescrittive. Anche l'inappropriata assunzione di acido folico, che in base ai risultati dell'indagine campionaria riguarda il 76% del campione, benché ridotta rispetto al passato, richiede una strategia comunicativa in grado di raggiungere le donne in età riproduttiva prima del concepimento. Le ostetriche, oltre ai medici di medicina generale e ai ginecologi, potrebbero avere un ruolo efficace nel counselling pre-concezionale oltre che in quello offerto in gravidanza e nel puerperio. L'incremento delle donne che assumono multivitaminici, integratori e prodotti nutrizionali in gravidanza (65%) appare in linea con la maggiore diffusione generale di tali prodotti da banco nell'intera popolazione italiana.

Bibliografia

1. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 Nov;64(11):1125-32.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Sep;20(9):895-902.
3. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Jul;56(4):323-8. PubMed PMID: 10954347.
4. Ministero della salute. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Roma: AIFA; 2005. Aggiornamento online 2014. Available at: <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/>
5. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD0035.

ADERENZA ALLE LINEE GUIDA DI PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA: ESPERIENZA LOCALE A LATINA

Claudio M. Mastroianni¹, Elena Jacoboni², Raffaella Marocco¹, Cosmo Del Borgo¹, Anna Lisa Grandinetti³, Alessandra Mingarelli²

1. UOC Malattie Infettive, Sapienza Università, Ospedale SM Goretti, Latina

2. Dipartimento del Farmaco, Ospedale SM Goretti, ASL Latina

3. Direzione Medica di Presidio, Ospedale SM Goretti, Latina

Abstract

Background. The development of programs to improve adherence to the guidelines of perioperative antibiotic prophylaxis is a challenge.

Objectives. To assess the effectiveness of a program of implementation to improve the level of adherence to the guidelines of antibiotic prophylaxis in surgery.

Methods. We firstly conducted a retrospective analysis of medical records related surgeries over a period of three months. In a second step, we administered a questionnaire on rules of prophylaxis of surgical site infections articulated on 12 items. Finally, we performed a training/audit session.

Results. The analysis of medical records showed a non complete adherence to antibiotic prophylaxis guidelines. On the other hand, when we performed the analysis of questionnaire, the 90% of respondents judged important antibiotic prophylaxis. After the training session we observed a significant increase in the process of adherence to the guidelines with respect to the control group that did not perform the audit.

Conclusions. The development of training programs at the local level are essential to increase the rate of adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery.

Introduzione

Le infezioni del sito chirurgico (ISC) rappresentano una complicanza frequente che si verifica dopo una procedura chirurgica. Le infezioni della ferita chirurgica sono tra le più comuni infezioni nosocomiali nei pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici, rappresentando il 14-16% di tutte le infezioni ospedaliere, il 38% delle infezioni tra i pazienti chirurgici. Dati epidemiologici relativi all'incidenza delle ISC in Italia, attestano una discreta variabilità nella frequenza media delle ISC con percentuali che oscillano dal 5 al 10% secondo l'intervento chirurgico e delle differenti realtà locali. Una parte considerevole delle infezioni si può inoltre osservare dopo la dimissione (entro 30 giorni). I dati recentemente rilevati nella regione Lazio ricavati dal progetto CRIPA cui anche la nostra azienda di Latina ha attivamente partecipato, indicano un tasso di incidenza che oscilla dallo 0,8 a circa l'8% secondo il tipo di intervento. Ciò dimostra che è importante attuare programmi mirati volti a ridurre o eliminare questa complicanza potenzialmente evitabile. Un tale obiettivo consentirebbe la netta riduzione dei costi associata alla maggior soddisfazione dell'utente. Uno dei cardini principali della prevenzione delle infezioni ISC è la profilassi antibiotica perioperatoria. Numerosi studi hanno dimostrato che la

somministrazione profilattica di antibiotici ha lo scopo di impedire che i batteri venuti a contatto con il campo operatorio nel corso della fase contaminante dell'intervento si annidino nel sito chirurgico e/o aderiscano ad eventuale materiale protesico impiantato. Gli elementi fondamentali per una corretta profilassi antibiotica sono rappresentati da: 1) scelta appropriata della molecola antimicrobica; 2) corretta posologia; 3) timing di somministrazione; 4) durata del trattamento. Numerose sono oggi le linee guida disponibili per la profilassi delle ISC; purtroppo, una volta che esse sono state predisposte, spesso, la verifica del loro corretto uso risulta problematica. La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e non deve essere proseguita oltre le 24 ore. Inoltre molto spesso viene scelta una molecola antibiotica non appropriata e non sempre il farmaco viene somministrato al momento giusto senza considerare le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. In Italia esiste una notevole variabilità da parte degli operatori sanitari nell'applicazione corretta dei singoli punti sopraelencati che costituiscono il gold standard di una adeguata profilassi antibiotica. In alcune casistiche la mancata aderenza ad almeno una delle fasi della profilassi antibiotica può raggiungere tassi fino al 90%. I dati della Regione Lazio indicano che la profilassi antibiotica viene correttamente effettuata il giorno stesso dell'intervento nel 66% dei casi; in tale ambito inoltre si rileva che la profilassi viene effettuata prima dell'intervento nel 24% dei casi, al momento dell'induzione nel 45% e dopo l'intervento nel 30% dei casi. Il dato più eclatante è rappresentato dal fatto che nel 43% dei casi la durata della terapia antibiotica si prolunga oltre le ventiquattro ore con notevole aggravio dei costi e rischio di sviluppo di farmacoresistenze. Una non corretta profilassi oltre che determinare un aumento delle infezioni favorisce l'insorgenza e diffusione di microrganismi multifarmacoresistenti e un progressivo incremento di rischio di complicanze infettive di maggiore gravità. L'evidenza di una scarsa aderenza alle linee guida sulla profilassi antibiotica impone la ricerca di più efficaci metodologie di implementazione. A tutt'oggi non sono stati verificati nella nostra regione l'efficacia di programma di implementazione sull'aderenza delle linee guida. Pertanto, partendo da tali considerazioni, obiettivo del nostro progetto è stato di definire e valutare l'efficacia di un programma di implementazione volto a migliorare i livelli dell'aderenza alle linee guida di profilassi antibiotica in chirurgia nei reparti nell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina.

Metodi

1) Analisi retrospettiva nel periodo gennaio-marzo 2013 nell'Ospedale S.M. Goretti di Latina con revisione di tutte le cartelle cliniche cartacee ed elettroniche riguardanti gli interventi eseguiti nel periodo indicato. Sono stati registrati dati demografici e caratteristiche dei pazienti e degli interventi chirurgici di elezione.

2) Somministrazione di un questionario sulle norme di profilassi delle infezioni del sito chirurgico articolato su 12 items. Il questionario prevedeva la somministrazione di dodici domande relative all'incidenza delle infezioni, alla percezione dell'importanza delle infezioni nella propria specifica realtà, alle procedure di prevenzione, alla modalità di somministrazione delle profilassi ed alla formazione

specifica sul tema.

3) Audit formativi agli operatori sanitari nei reparti coinvolti: è stato analizzato il livello di aderenza alla profilassi antibiotica nel gruppo sottoposto ad intervento formativo rispetto a quello che non ha ricevuto il programma formativo.

Analisi statistica. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SPSS versione 20.0 per windows (SPSS INC., Apache Software Foundation, Chicago, Illinois).

Risultati

Analisi retrospettiva degli interventi chirurgici. Sono state consultate in modo retrospettivo tutte le cartelle relative ai ricoveri nei reparti chirurgici effettuati per intervento chirurgico dal 1/01/2013 al 01/04/2013. Un totale di 1059 cartelle sono state prese in considerazione con una equa distribuzione nei tre mesi in studio. Abbiamo poi voluto analizzare la procedura di esecuzione della profilassi antibiotica e si è rilevato che è non stata eseguita nel 20% dei casi. Per quanto riguarda il timing di somministrazione che dovrebbe essere di 30-60 minuti prima dell'incisione, si è osservata un'adesione documentata alle indicazioni solo nel 18% dei casi, mentre nel 76% dei casi risultava somministrato nella giornata dell'intervento ma non veniva annotato in cartella l'orario di somministrazione. Per quanto riguarda la durata dell'antibiotico dalle cartelle analizzate si evince che in molti casi l'antibiotico viene continuato, senza adesione alle linee guida che raccomandano la single dose, in quanto ugualmente efficace, meno tossica, con meno impatto sulla possibilità di insorgenza di resistenze.

Analisi dei questionari sulle norme di profilassi delle infezioni del sito chirurgico. Sono stati intervistati 27 chirurghi distribuiti nei vari reparti specialistici di chirurgia dell'Ospedale S.Maria Goretti (Urologia, Chirurgia Vascolare, Ortopedia, Ginecologia ed Ostetricia, Neurochirurgia). Riguardo a profilassi antibiotica pre-operatoria 12 operatori (44%) hanno definito importantissima la profilassi antibiotica perioperatoria, 13 importante (48%) e due (8%) abbastanza importante. Si è evidenziato che solo nell'11% degli intervistati il problema delle infezioni viene giudicato non rilevante nel proprio reparto, mentre nel 92% è considerato molto rilevante. Nel 100 % dei casi gli operatori intervistati hanno risposto che non esistono nei vari reparti registri di raccolta dei casi infezioni correlate all'atto chirurgico. Inoltre solo 5 operatori (18%) riferiscono di avere effettuato corsi di formazione relativi alle infezioni in chirurgia.

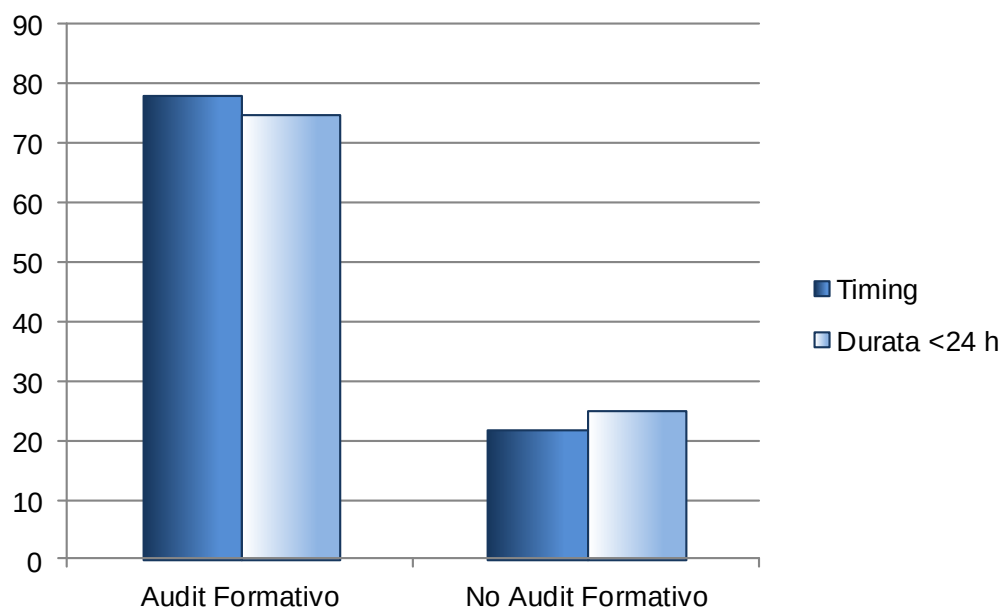
Rilevazione aderenza dopo percorso formativo. Per quanto riguarda il timing di somministrazione della profilassi antibiotica si è osservato una aderenza del 78% nel gruppo che ha effettuato l'audit formativo rispetto al 22% del gruppo di controllo. Per quanto riguarda la durata della profilassi nel gruppo formato la somministrazione non oltre le 24h è stata del 75% rispetto al 25% del gruppo non formato (Figura 1).

Conclusioni

L'evidenza di una scarsa aderenza alle linee guida sulla profilassi antibiotica impone la ricerca di più efficaci metodologie di implementazione. Nel nostro studio,

pur con le limitazioni legate ad una casistica locale, abbiamo potuto rilevare come il problema infezioni del sito chirurgico sia molto sentito a livello degli operatori sanitari. Inoltre l'attuazione di interventi formativi costanti e ripetuti più volte durante l'anno sono essenziali per mantenere alto il livello di adesione alle linee guida di profilassi delle infezioni del sito chirurgico.

Figura 1. Aderenza linee guida in soggetti sottoposti a audit formativo



Bibliografia

- 1) Petrosillo N, Drapeau CM, Nicastrì E, Martini L, Ippolito G, Moro ML and ANIPIO. Surgical site infections in Italian Hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis* 2008; 8:34.
- 2) Moro ML, Gandin C, Bella A, Siepi G, Petrosillo N. *Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. (Rapporti ISTISAN 01/4). ISSN 1123-3117.
- 3) Puro V, Ruscitti LE, Piselli P, Martini L, Ferraro F, Villari P, Orazi D, Scanu AL, Parrocchia S, Saviano R, Natalini G, Silvestri A, Pagano G, Cerquetani F, Sguazzini G, Caterini A, Petrosillo N, Ippolito G. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures in the Latium region, Italy on behalf of Centro Regionale Infezioni Associate Pratiche Assistenziali – Lazio. Coordinamento: INMI “L. Spallanzani” Roma. 21st ECCMID Milan 7-11 May 2011. P1294.
- 4) Nair BG, Newman SF, Peterson GN, Wu WY, Schwid HA. Feedback mechanisms including real-time electronic alerts to achieve near 100% timely prophylactic antibiotic administration in surgical cases. *Anesth Analg* 2010;111:1293-300. Epub 2010 Sep 14.
- 5) Meeks DW, Lally KP, Carrick MM, Lew DF, Thomas EJ, Doyle PD, Kao LS. Compliance with guidelines to prevent surgical site infections: As simple as 1-2-3? *Am J Surg*. 2011;201:76-83. Epub 2010 Jun 22.

USO DEI FARMACI NEGLI HOSPICE DELLA REGIONE LAZIO

Italo Penco¹, Adriana Turriziani², Enrica Proli³, Patrizia Ginobbi¹, Francesca Bordin⁴, Santa Cogliandolo⁵, Margherita Salerno⁶

1. *Fondazione Roma Sanità, Roma*
2. *Hospice Villa Speranza, Roma*
3. *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
4. *INI Grottaferrata*
5. *Hospice Villa Speranza, Roma*
6. *Hospice S. Antonio da Padova, Roma*

Abstract

A multicenter survey on the use of drugs in palliative care Centers of Lazio (Italy), focused on frequency of prescriptions, sorted by ATC code, compared different NHS centers, analyzed appropriateness of use and relevant interactions. 1.182 patients (53.47% male, 46.53% females), grouped by main disease, daily monitored for the first week of assistance, on therapy, frequent symptoms (asthenia 46%, pain 28%, dyspnea 28%, etc.) and performance status. Data returned consistency in major diseases between different centers. The diagnosis of malignant tumor were 90% of all diagnoses; the prevalent diseases were malignant neoplasm of digestive organs and peritoneum (31%) and malignant neoplasm of respiratory and intrathoracic organs (23%). The average number of drugs daily prescribed per patient was 6,7. There were no significant differences between home care and hospice. The most prescribed drug's classes were: Antiulcer, Systemic Corticosteroids, Opioids, Antithrombotic and, in hospice, also Diuretics. Pain therapy drugs (major and minor Opioids, FANS and Paracetamol) were 19% of total prescriptions. The off label prescriptions made up the 19% of total. Data on average number of daily prescriptions and prevalence of drug classes are in line with the available scientific literature. Further investigation is needed to assess the appropriateness of use of drugs, especially those prescribed off-label. The study concluded with a training day focused on best practices for the appropriate use of drugs.

Introduzione

Nonostante negli ultimi anni il numero di hospice, e quindi dei pazienti assistiti, sia notevolmente aumentato, il quadro nazionale sull'utilizzo dei farmaci in Cure Palliative risulta ancora molto disomogeneo. Per migliorare la qualità di vita nei pazienti terminali è necessaria una presa in carico globale che sia in grado di rispondere a tutte le esigenze di un malato così fragile intervenendo in maniera precoce e pronta con una terapia farmacologica adeguata per garantire una gestione efficace del dolore e di tutti gli altri sintomi che affliggono l'ultimo periodo di vita di questi pazienti. Nel Lazio, prima di questo studio, non erano disponibili dati relativi al consumo delle diverse classi di farmaci utilizzati in Cure Palliative che potessero consentire un confronto delle diverse realtà che operano sul territorio.

Nell'ottica di effettuare un'indagine quanto più possibile esaustiva sull'impiego dei farmaci in Cure Palliative, si è effettuato uno studio osservazionale multicentrico, proposto a tutti gli hospice accreditati del Lazio, con gli obiettivi principali di: analizzare l'uso di farmaci somministrati ai pazienti assistiti nei due setting (suddivisi per classe ATC) e confrontarli tra loro. Come obiettivi secondari invece ci si è proposto di correlare l'uso dei farmaci con le patologie principali e con la sintomatologia riportata, analizzare appropriatezza d'uso ed eventuali interazioni clinicamente rilevanti e, infine, progettare e proporre un intervento formativo ed informativo pilota sul buon uso dei farmaci in cure palliative.

Metodologia

Ogni Centro ha arruolato al massimo un numero di pazienti pari al numero dei posti accreditati secondo i criteri stabiliti. Per ogni paziente, maggiorenne e consensiente, al momento dell'arruolamento, sono stati registrati l'età, il sesso, le patologie principale e secondaria, il performance status e la sintomatologia manifestata. Nel corso della settimana di osservazione, per ogni giorno di assistenza, è stata registrata la terapia farmacologica (forma farmacologica, dosaggio e via di somministrazione) e i sintomi osservati e riferiti, secondo una scala a 6 punti di intensità. Le rilevazioni sono state inserite nel software, realizzato appositamente, accessibile attraverso un sistema di autenticazione (UserID e Password) specifico per ogni centro.

Al termine della fase di rilevazione si è proceduto all'estrazione dei dati per l'analisi statistica e alla restituzione dei risultati. Dall'analisi dei risultati sono state individuate le aree maggiormente critiche che hanno poi costituito l'oggetto dell'intervento formativo proposto a conclusione del progetto.

Risultati

Lo studio ha coinvolto 16 Centri di Cure Palliative del Lazio, accreditati con il sistema sanitario regionale su un totale di 22 strutture esistenti. Ciascun Centro ha reclutato pazienti nel setting sia domiciliare che residenziale tranne uno, l'unico pubblico, che eroga assistenza solo in residenza. Il campione di 1.182 persone è stato arruolato dai Centri partecipanti nel periodo maggio - settembre 2013. Di queste, 1036 sono state osservate per una settimana, come previsto dallo studio, mentre 146 (il 13% del campione) per un periodo inferiore. Nell'80% dei casi l'interruzione è avvenuta a causa di decesso, nel 9% dei casi per ricovero in ospedale e nel rimanente 11% per altre cause. Le persone decedute prima del settimo giorno di osservazione (117 casi) hanno rappresentato, a loro volta, un ulteriore campione di confronto per la valutazione della terapia degli ultimi giorni di vita.

Il 76% della popolazione è stata osservata nel setting domiciliare ed il restante 24% in quello residenziale. Il campione è costituito dal 46,53% di donne e il 53,47% di uomini, con un'età mediana di 76 anni (range interquartile 16 anni). La diagnosi principale prevalente (raggruppata secondo le categorie dell'ICD9-CM) è quella dei tumori maligni dell'apparato digerente del peritoneo (31%), seguita dai tumori maligni dell'apparato respiratorio e degli organi intratoracici (23%). Le diagnosi di

tumore maligno hanno rappresentato il 90% del totale delle diagnosi. Questi dati sono risultati omogenei in tutti i centri partecipanti.

Il segno o sintomo prevalente all'inizio della rilevazione (raggruppato secondo le categorie dell'ICD9-CM) è stato il malessere ed affaticamento (astenia), presente nel 26% dei casi, il dolore (20%) e la dispnea (12%); gli stessi sintomi sono rispettivamente presenti come secondari nel 20% dei casi, nell'8% e nell'8%. Il performance status della popolazione, valutato mediante indice di Karnofsky (IK), ha evidenziato una prevalenza del valore 30 che rappresenta il 46% dei casi; il 91% dei casi ha un IK compreso tra 20 e 40. Il numero medio di farmaci prescritti per ciascun paziente, al giorno, è risultato essere di 6,7. Nella popolazione generale il numero medio di prescrizioni tra il setting domiciliare e residenziale non mostra sensibili differenze, tuttavia, nel 58% dei Centri, c'è una prevalenza di prescrizioni in residenza rispetto al domicilio (range 5,8 – 14) vs il restante 42% in cui la tendenza è opposta (range 5,1 – 8,4). La media del numero giornaliero di farmaci prescritti non varia significativamente se correlato all'indice di Karnofsky.

Nella popolazione che ha interrotto l'osservazione prima dei sette giorni, a causa di decesso, non si sono rilevate significative differenze nel numero medio giornaliero di farmaci prescritti, rispetto al campione totale. Tra le sostanze prescritte con maggior frequenza ci sono i 20 farmaci fondamentali riportati dalla letteratura internazionale 1. La prevalenza dei farmaci prescritti in residenza e a domicilio ha evidenziato i seguenti dati: le categorie più prescritte in assistenza domiciliare sono risultati essere i farmaci Antiulcera peptica (ATC – A02B), i Corticosteroidi sistemici non associati (ATC - H02A), Oppiacei (ATC – N02A) e Antitrombotici (ATC - B01A).

In assistenza residenziale, oltre ad evidenziarsi un uso sensibilmente maggiore di soluzioni idratanti endovenose, gli Antiulcera peptica, i Corticosteroidi sistemici non associati (ATC –H02A), gli Oppiacei (ATC – N02A), gli Antitrombotici (ATC - B01A) e i Diuretici ad azione diuretica maggiore (ATC - C03C) sono risultati i più frequenti 2.

Per quanto riguarda specificatamente l'uso dei farmaci per la terapia del dolore i dati mettono in rilievo che i farmaci analgesici (oppioidi maggiori, oppioidi minori, fans e paracetamolo) rappresentano il 19% delle prescrizioni totali. Di questi gli oppioidi maggiori Oppiacei (ATC – N02A), sono il 51%.

Una pratica piuttosto frequente è la prescrizione di terapia al bisogno. Mediamente, in tutta la popolazione, sono prescritti 2,3 farmaci al giorno per paziente. Anche se nella popolazione generale non risultano differenze tra domicilio e hospice, tra i Centri ci sono risultati molto diversi. In residenza il range è tra 1 e 5,9. A domicilio tra 1 e 5,2. Quattro sono le strutture in cui è sensibile la differenza tra residenza e domicilio (nel Centro 16, ad esempio, a domicilio, sono prescritti mediamente 1,3 farmaci al bisogno versus 5,9 prescritti in hospice) e due sono quelle in cui si prescrivono più farmaci al bisogno a domicilio (Centro 6, sono prescritti 1,3 farmaci in hospice versus 5,3 a domicilio).

Nel valutare la prevalenza dei farmaci al bisogno le categorie più prescritte nell'assistenza domiciliare sono gli Oppiacei, Altri analgesici e antipiretici, Corticosteroidi sistemici non associati, Procinetici. In assistenza residenziale sono gli

Oppiacei, Altri analgesici e antipiretici, Ansiolitici, Antipsicotici, Procinetici e Corticosteroidi sistemici non associati. I dati relativi alla provenienza dei farmaci che, come da normativa dovrebbero essere forniti completamente dalle farmacie territoriali dove gli hospice insistono, riportano che solo il 73% viene rifornito dalle ASL, mentre il 25% è prescritto dal MMG e il restante 2% viene acquistato dai familiari o rifornito dal Centro.

La via endovenosa per la somministrazione dei farmaci è utilizzata prevalentemente in residenza (40%) rispetto al domicilio (16%). Tale differenza è più rilevante nel campione dei deceduti prima dei sette giorni di osservazione (62% residenza vs. 25% domicilio). Non ci sono differenze nell'utilizzo della via sottocutanea in residenza, ma si evidenzia un incremento dell'utilizzo di tale via a domicilio negli ultimi giorni di vita (dall'8% al 12%).

Le prescrizioni segnalate come off label (per indicazione, via di somministrazione e/o dosaggio) costituiscono il 19% delle prescrizioni totali.

Conclusioni

Lo studio ha effettuato una fotografia della realtà hospice del Lazio. Il campione analizzato, costituito da malati in fase avanzata di malattia, è risultato uniforme per patologia, sintomi e performance status in tutti i centri partecipanti. Anche l'approccio terapeutico non mostra significative differenze tra un centro e l'altro, se non nel numero medio di farmaci utilizzati per paziente che, in alcuni centri, risulta più elevato di altri.

Il numero medio di prescrizioni giornaliere per paziente, così come la prevalenza delle classi di farmaci più utilizzate, sono in linea con i dati della letteratura scientifica disponibile 3. Rimane difficile valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci stessi, in particolar modo per quelli prescritti off label 4, per i quali la pratica in quest'ambito è frequente, e sfrutta effetti collaterali noti e/o vie di somministrazione più comode per il malato, come la via sottocutanea, anche in mancanza di informazioni sulla farmacocinetica. Ciò deve far riflettere su una scarsa conoscenza della normativa e sulla consapevolezza delle eventuali conseguenze che ciò può comportare. Per questo, argomento del corso di formazione che si è svolto a conclusione dello studio, è stato rappresentato dalla messa a fuoco delle buone pratiche per un utilizzo appropriato dei farmaci 5, diminuendo il rischio di eventi avversi.

Figura 1. Numero prescrizioni / numero pazienti per indice di Karnofsky e setting assistenziale - day 1

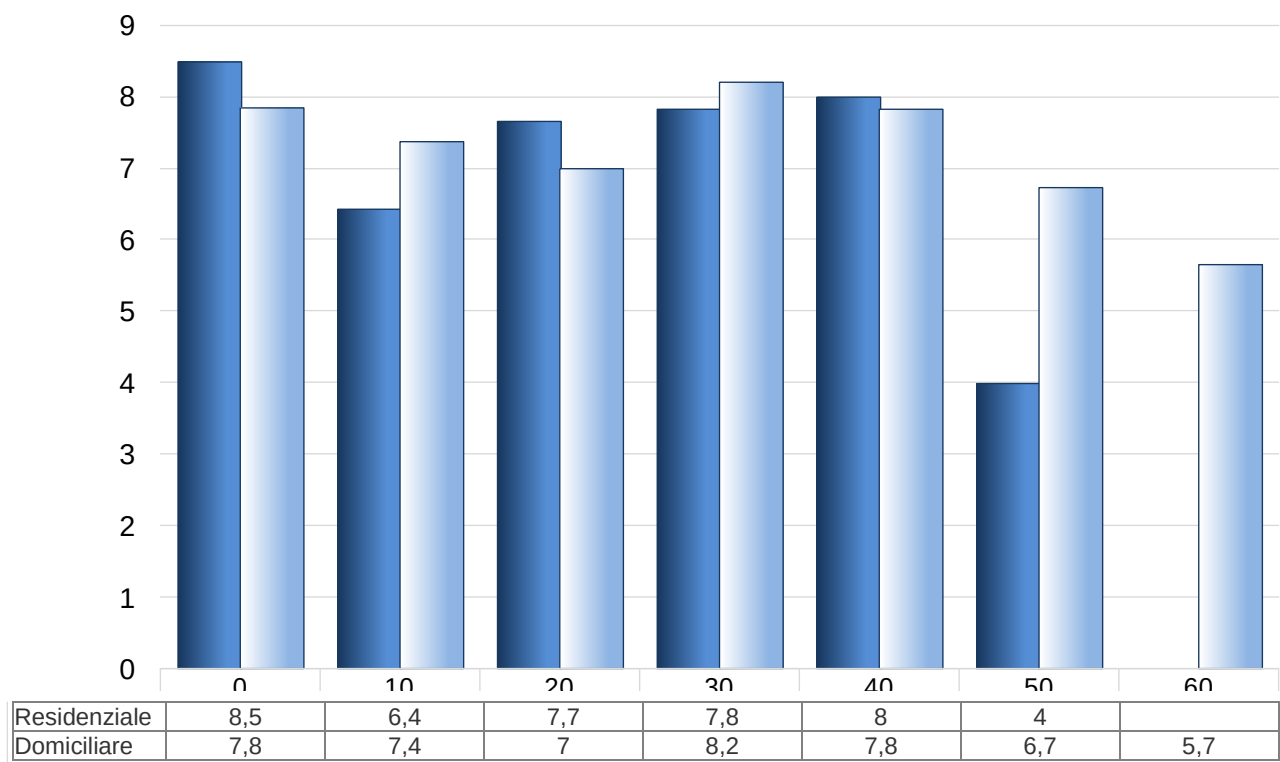


Figura 2. Numero trattamenti per paziente

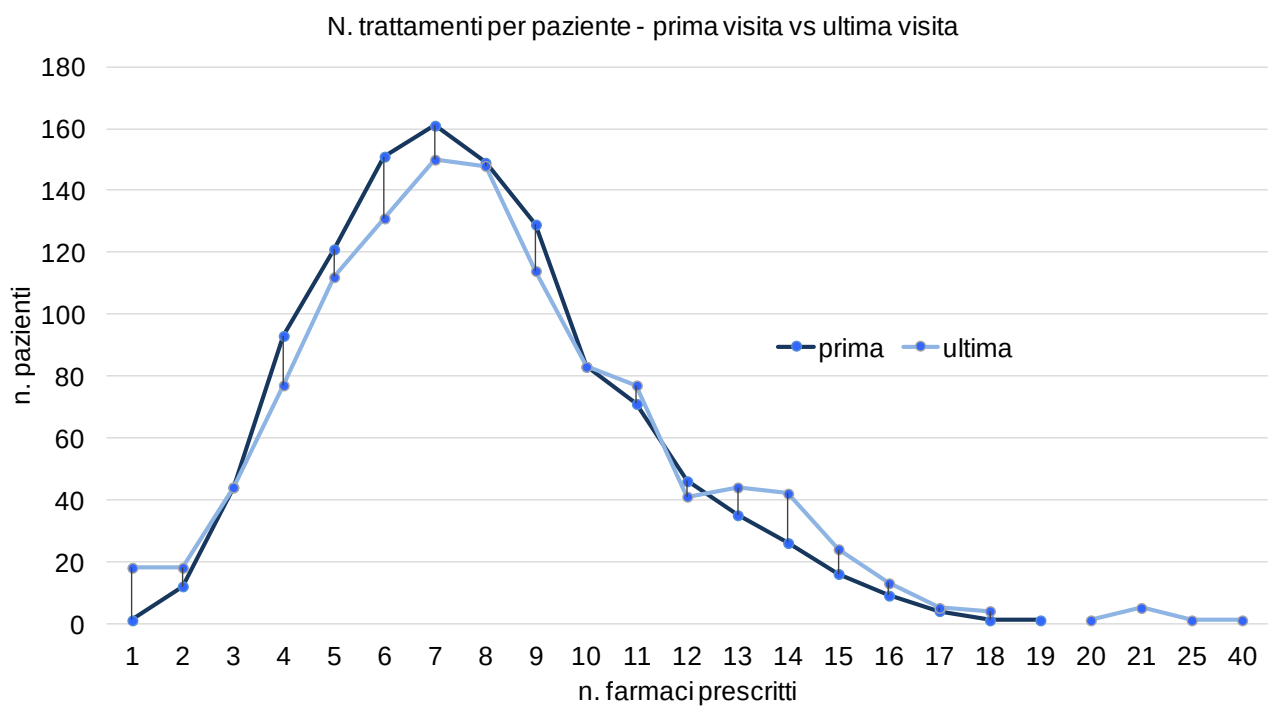
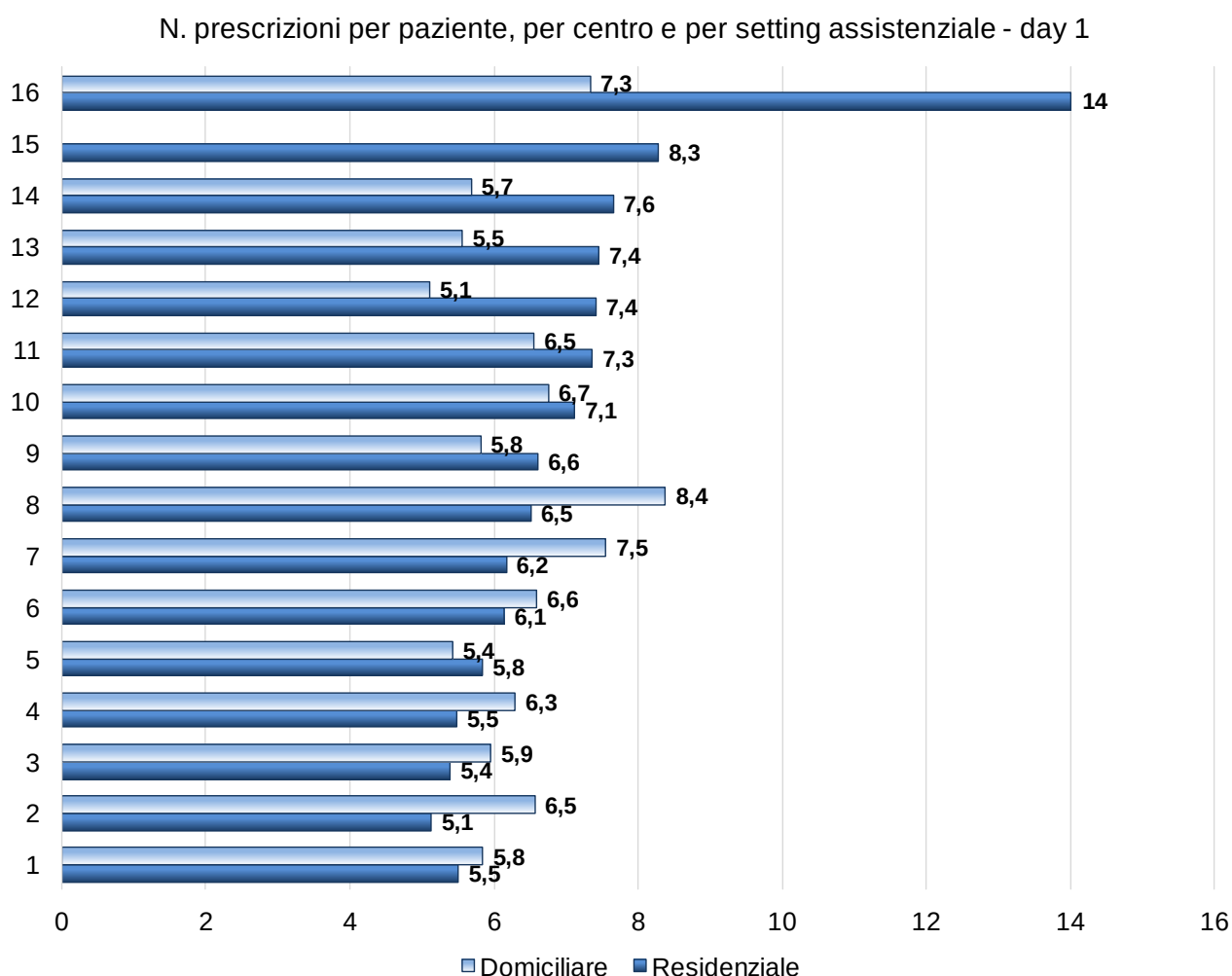


Figura 3. Terapia programmata



Bibliografia

1. Dickerson D. The 20 essential drugs in palliative care. *J Palliat Care* 1999; 6(4): 130-5
2. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A, Gallucci M, Moretto E. Prontuario di Cure palliative. Medical media, Edizione: 2/2004.
3. Domingues D, Carneiro R, Costa I, Monteiro C, Shvetz Y, Barbosa AC, Azevedo P. Therapeutic futility in cancer patients at the time of palliative care transition: an analysis with a modified version of the medication appropriateness index. *Palliative Medicine* 2015;1-9.
4. Toscani F. Prescribing in palliative care: a quest for appropriateness. *Palliative Medicine* 2013; 27(4):293-4.
5. Currow DC, Rowett D, Doogue M, To TH, Abernethy AP. An international initiative to create a collaborative for pharmacovigilance in hospice and palliative care clinical practice. *J Palliat Med* 2012 Mar; 15(3):282-6.

IMPATTO DELLE LG PER L'ANTIBIOTICOPROFILASSI PERIOPERATORIA NELLA REGIONE LAZIO

Vincenzo Puro¹, Federica Ferraro¹, Pierluca Piselli¹, Silvia Pittalis¹, Luca Enrico Ruscitti¹, Claudia Cimaglia¹, Marina Davoli², Luigi Pinnarelli²

1. Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", IRCCS, Roma
2. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio, Roma

Abstract

Appropriate Antibiotic Perioperative Prophylaxis (APP) contributes to prevent Surgical Site Infections (SSI). Conversely, poor adherence to evidence based recommendations can complicate clinical course of surgical patients, lead to antibiotic resistance and avoidable antibiotic use. Updated national guidelines (GL) on APP in adults are available in Italy since 2008 (GL2008). In the present two-years project (2012-2014) we evaluate the GL2008 impact in Latium Region surgical facilities, by a prospective study on the APP appropriateness with active SSI surveillance in a sample of surgeries before and after the GL disclosure, a prevalence study on Health-care Associated Infections (HAI) and antibiotics use, and a prevalence study of antibiotic use in the regional surgeries with patients' enrollment through the regional Electronic Health Information Systems (Sistemi Informativi Sanitari, SIS). While a reduction in the volume of antibiotic prescribing to surgical patients after discharge in the period was observed, the impact of SSI and variability on prophylactic antibiotics used during the same surgical procedure (even with antibiotics not recommended) suggests the need for implementing evidence based GL on APP through an antimicrobial stewardship program. Moreover, the incomplete coverage of facilities and surgical procedure type monitored by traditional surveillances and the high resource needed suggest to support traditional methods with existing SIS.

Introduzione

Le infezioni del sito chirurgico (ISC) sono tra le più comuni infezioni correlate all'assistenza (ICA), associate ad aumento della durata di degenza, re-intervento, accesso in terapia intensiva, aumento della mortalità e dei costi sanitari. L'antibioticoprofilassi peri-operatoria (APP) ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle ISC utilizzando gli antibiotici secondo le evidenze scientifiche disponibili: la mancata aderenza alle raccomandazioni basate sulle evidenze può produrre un utilizzo inappropriato degli antibiotici, complicare il decorso del paziente chirurgico, indurre antibioticoresistenza e generare un consumo evitabile di farmaci. In Italia, dal settembre 2008 sono disponibili Linee Guida (LG2008) nazionali aggiornate per l'APP dell'adulto (1) con raccomandazioni sull'indicazione all'APP, la molecola antibiotica e le modalità di somministrazione, dosaggio e durata per tipo di intervento chirurgico.

Il nostro progetto aveva l'obiettivo di fornire informazioni sull'uso di antibiotici nelle chirurgie della regione Lazio riguardo l'APP, confrontando studi svolti in un periodo precedente con uno successivo alla diffusione delle LG2008, evidenziare le criticità, al fine di definire opportuni interventi formativi sul corretto uso degli antibiotici (Antimicrobial Stewardship) e per la razionalizzazione della spesa farmaceutica ospedaliera regionale. Il progetto aveva inoltre lo scopo di confrontare la sorveglianza attiva tradizionale con metodi di monitoraggio dell'APP e delle ISC tramite i Sistemi Informativi Sanitari (SIS) della Regione.

Metodi

Il progetto si è avvalso di tre metodologie:

Studio prospettico sull'appropriatezza dell'APP e sorveglianza attiva delle ISC coordinato dall'INMI e condotto in Chirurgie della Regione in un trimestre del 2013 (marzo-maggio o settembre-novembre). Sono state incluse tutte le procedure effettuate su pazienti ≥ 18 anni in ricovero ordinario o day-surgery appartenenti alle seguenti categorie del National Healthcare Safety Network (NHSN): appendicectomia, chirurgia cardiaca, bypass coronarico con incisione di torace e sito o solo con incisione di torace, colecistectomia, chirurgia del colon, taglio cesareo, protesi d'anca e chirurgia rettale. Sono stati raccolti dati riguardanti il ricovero, le condizioni cliniche del paziente, la procedura chirurgica e l'APP. La sorveglianza delle ISC è stata effettuata in accordo con le raccomandazioni e definizioni europee (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance, HELICS/Improving Patients Safety in Europe, IPSE), integrate con quelle NHSN (2,3). I dati sono stati analizzati con software SPSS versione 22 e confrontati con i dati di un'analoga sorveglianza condotta ad Aprile-Giugno 2008, prima della diffusione delle attuali LG. In particolare, l'analisi sull'appropriatezza dell'APP è stata condotta con riferimento alle LG Nazionali 2008 e sulla base delle misure previste dal Surgical Care Improvement Project (SCIP): SCIP1: procedure per le quali l'APP è stata somministrata entro 60 minuti prima dall'incisione chirurgica (120 minuti se impiegata vancomicina), al clampaggio del cordone ombelicale nel taglio cesareo; SCIP2: procedure per le quali è stata somministrata la molecola raccomandata; SCIP3: procedure per le quali l'APP ha termine entro le 24 ore dopo l'intervento (48 ore per il bypass aorto-coronarico e altri interventi cardiaci).

Studio di prevalenza sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici coordinato dall'INMI e condotto nel periodo gennaio-marzo 2013. Lo studio, basato sul Protocollo Europeo di Prevalenza Puntuale 2011 dell'European Center for Diseases Control (ECDC) (4), prevedeva che l'indagine di prevalenza si concludesse nello stesso giorno in una singola Chirurgia e nell'arco di tre settimane in tutte le Chirurgie di ciascun ospedale, includendo tutti i pazienti ≥ 18 anni presenti in reparto alle ore 8.00 del mattino e non dimessi al momento della rilevazione. Sono state rilevate variabili relative all'ospedale, ai reparti e al singolo paziente. L'analisi dei dati è stata condotta con il software SPSS versione 22.

Studio di prevalenza dell'uso di antibiotici nelle chirurgie della regione Lazio

Lo studio, condotto dal DipE, prevedeva il record linkage dei ricoveri arruolati

nella sorveglianza ISC INMI 2013 e in una analoga del 2011 con i dati presenti nel Sistema Informativo Ospedaliero (SIO), nel Registro delle Prescrizioni Territoriali (FARM), e nel flusso informativo del file F. La copertura è stata calcolata come rapporto tra numero di interventi registrato tramite raccolta dati e numero complessivo di interventi registrati nel SIO. Le prescrizioni di antibiotici post-dimissione sono state valutate come erogazione diretta e come prescrizioni sul territorio entro 30 giorni post-dimissione. Le proporzioni di prescrizioni di antibiotici dopo la dimissione sono state calcolate per tipo di intervento e per tipo di APP.

Risultati

In totale 31 strutture regionali hanno aderito volontariamente allo studio prospettico sull'appropriatezza dell'APP e sorveglianza delle ISC. Tra le 3.402 procedure sorvegliate, l'APP era indicata dalle LG e somministrata in 2778 (81,7%). Nel 12,1% dei casi sono stati somministrati antibiotici non raccomandati in profilassi. Il confronto dei dati con quelli della sorveglianza del 2008 mostra un miglioramento dell'appropriatezza nel 2013 dello SCIP-1 (51,3 vs 73,1%; $p < 0,001$) e dello SCIP-3 (48,1% vs 72,9%; $p < 0,001$). La comparazione dello SCIP-2, rispettato nel 46,4% dei casi nel 2013, non è stata effettuata poiché le LG precedenti (2003) non davano raccomandazioni precise sulla molecola per tipo di intervento, rimandando alle evidenze correnti. A fine follow-up sono state evidenziate 182 ISC (77,5% superficiali), con diagnosi post-dimissione nel 67,0% dei casi. Il confronto con il 2008 ha mostrato un aumento dell'incidenza cumulativa (3,0%; IC95% 2,4-3,7 vs 5,4%; IC95% 4,6-6,2; $p < 0,001$) e del tasso di incidenza delle ISC (0,65 /103 GP; IC 95% 0,52-0,80 vs. 0,87/103 GP; IC 95% 0,75-1,01 $p < 0,026$).

Allo studio di prevalenza dell'INMI hanno preso parte 29 strutture della Regione, con 1811 pazienti; il giorno dello studio 800 pazienti (44,2%) erano sottoposti a trattamento antibiotico. Delle 999 prescrizioni totali, l'indicazione al trattamento era nel 79,5% dei casi una profilassi, medica o chirurgica, nel 17,5% dei casi una terapia. Le classi di antibiotici più utilizzate erano le cefalosporine di prima (17,7%) e di terza generazione (16,9%) seguite da penicilline/inibitori delle betalattamasi (13,4%), chinoloni (12,2%) e penicilline ad ampio spettro (11,3%). Al momento della rilevazione 72 (4,0%) pazienti presentavano almeno una ICA contratta in ospedale per acuti; le più frequenti erano le ISC (20,3%).

Lo studio condotto dal DipE ha selezionato 1592 pazienti nel 2011 e 2693 nel 2013. La proporzione di copertura totale della rilevazione era del 49,3% vs 71,4% rispettivamente per il 2011 e il 2013, con differenze significative per singolo intervento chirurgico: dal 22,6% del 2011 e 47,4% del 2013 per gli interventi di appendicectomia al 74,8% del 2011 e 84,8% del 2013 per gli interventi di by-pass aortocoronarico. Riguardo alle prescrizioni di antibiotici dopo la dimissione, nel 2011 non risultano differenze significative tra i pazienti sottoposti ad APP appropriata vs APP non appropriata (OR 1,19 $p = 0,336$); nel 2013 i pazienti sottoposti ad APP appropriata mostrano una probabilità ridotta del 30% circa di avere una prescrizione di antibiotici alla dimissione (OR = 0,69 $p = 0,001$), con eccezione del taglio cesareo (2011: OR = 0,78 $p = 0,751$; 2013: OR = 0,89 $p = 0,551$).

Conclusioni

Il confronto tra il 2013 e il 2008 mostra un incremento dell'incidenza cumulativa delle ISC (3,0% vs 5,4%) nelle chirurgie della regione Lazio aderenti all'indagine (Tabella 1). I dati europei mostrano negli anni 2009-2012 una diminuzione dell'incidenza cumulativa dopo taglio cesareo ($p < 0,001$), un aumento dopo chirurgia del colon ($p < 0,05$) e nessuna variazione d'incidenza dopo colecistectomia, bypass coronarico e protesi d'anca (5). L'incremento di incidenza cumulativa registrato nella nostra Regione potrebbe in ultima analisi essere spiegato anche da una migliore capacità di sorveglianza delle ISC negli anni da parte delle strutture partecipanti.

Quanto all'appropriatezza dell'APP, il miglioramento delle attitudini prescrittive rispetto al timing di inizio della somministrazione e alla durata della profilassi evidenziato dal confronto 2008 vs 2013, conferma l'utilità dell'implementazione delle LG nazionali. La scelta della molecola antibiotica è invece gravata da un dato di appropriatezza inferiore al 50% nel 2013, da interpretare con cautela dato lo spazio lasciato dalle LG 2008 alle valutazioni locali, sebbene supportato dalla proporzione non trascurabile di utilizzo di antibiotici non raccomandati e dalla notevole eterogeneità delle molecole usate; una significativa variabilità nell'uso di antibiotici ai fini di terapia e profilassi riscontrata anche nello studio di prevalenza (Figura 1).

Tabella 1. Confronto studio prospettico sull'appropriatezza dell'Antibiotico Profilassi Perioperatoria (APP) e sorveglianza attiva delle Infezioni del Sito Chirurgico (ISC), 2008 e 2013. Principali caratteristiche

	2008	2013
Appropriatezza APP		
<i>(Surgical Care Improvement Project)</i>		
N. procedure	2247	2778
SCIP1 (%)	51,3%	73,1%
SCIP2 (%)	NC	46,4%
SCIP3 (%)	48,1%	72,9%
Sorveglianza Infezioni del sito chirurgico		
N. procedure	2799	3389
Giorni di follow-up (GP)	128583,5	208290,5
Infezioni del sito chirurgico, n.	84	182
Incidenza cumulativa, % (IC 95%)	3,0 (2,4-3,7)	5,4 (4,6-6,2)
Tasso di incidenza/ 10^3 GP (IC 95%)	0,65 (0,52-0,80)	0,87 (0,75-1,01)
Diagnosi post-dimissione, n. (%)	52 (61,9)	122 (67,0)
Infezioni superficiali, n. (%)	61 (72,6)	141 (77,5)
Infezioni profonde, n. (%)	6 (7,1)	24 (13,2)
Infezioni di organi/spazi, n. (%)	17 (20,2)	17 (9,3)

NC: non calcolato

SCIP1: procedure per le quali l'APP è stata somministrata entro 60 minuti prima dall'incisione chirurgica (120 minuti se impiegata vancomicina)

SCIP2: procedure per le quali è stata somministrata la molecola raccomandata

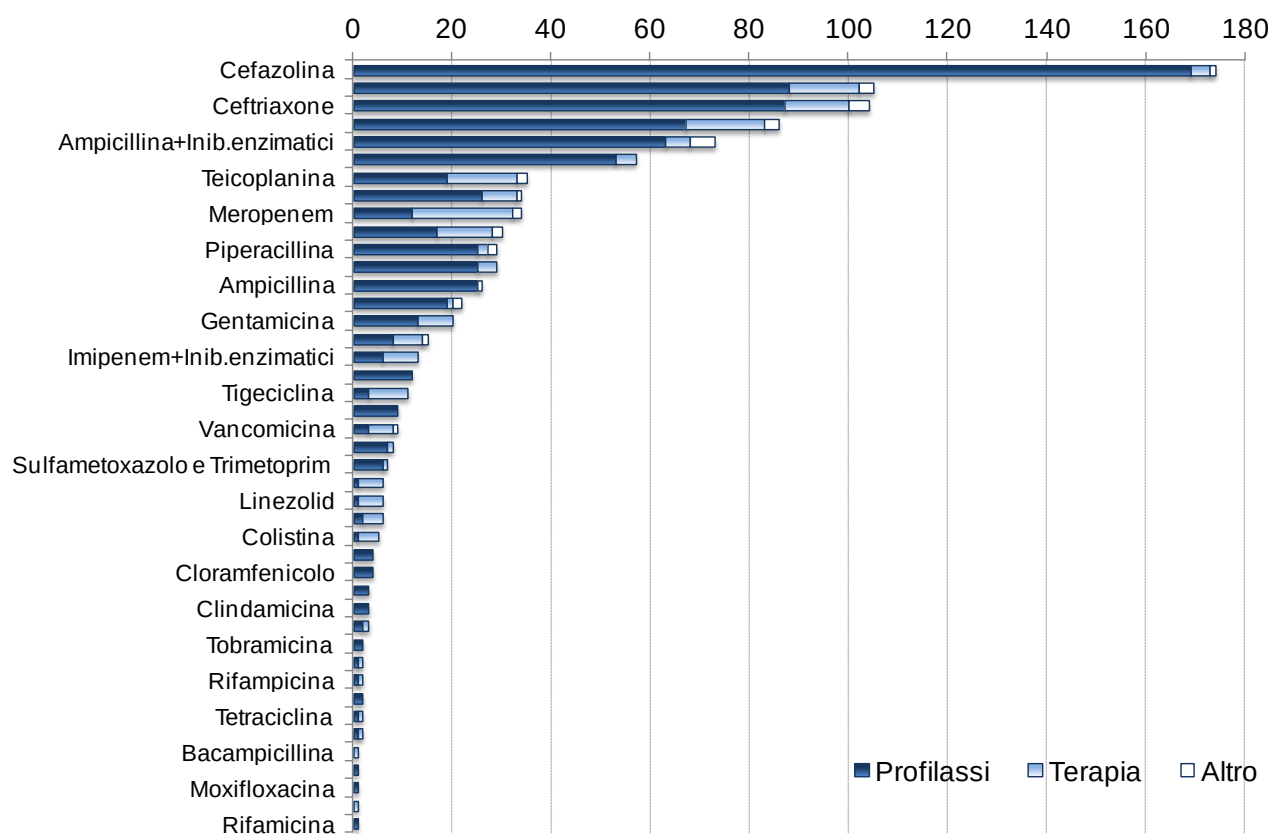
SCIP3: procedure per le quali l'APP ha termine entro le 24 ore dopo l'intervento (48 ore per il bypass aorto-coronarico e altri interventi cardiaci).

Lo studio di record linkage con i SIS ha evidenziato una sensibile riduzione delle prescrizioni di antibiotici dopo la dimissione di pazienti chirurgici nel 2013 rispetto al 2011. Nel 2013 risulta un consumo minore di antibiotici nel breve periodo dopo la dimissione per i pazienti sottoposti ad APP appropriata suggerendo un impatto positivo della corretta applicazione delle LG 2008 per l'APP sul consumo di antibiotici post-dimissione. I limiti principali dello studio di incidenza consistono nell'adesione volontaria e nella possibilità per le strutture di selezionare reparti e procedure chirurgiche da sorvegliare che, come supportato dall'eterogeneità di copertura per tipo di interventi riscontrata nello studio del DipE, limita la rappresentatività delle chirurgie del territorio.

In conclusione, il nostro progetto conferma la necessità dell'implementazione di Linee Guida evidence-based nelle chirurgie della Regione, onde evitare che l'elevata variabilità delle prescrizioni aumenti il rischio del paziente, favorisca l'insorgenza dell'antibioticoresistenza e porti ad un aumento indiscriminato della spesa farmaceutica. La nostra esperienza conferma inoltre il notevole impegno di risorse richiesto in una sorveglianza sistematica e continua, potenzialmente soggetta a variazioni nei livelli di sensibilità e specificità, evidenziando la necessità di affiancare ai sistemi di sorveglianza tradizionale l'uso di sistemi informativi esistenti. In particolare per l'APP, si propone una scheda RAD-Esito da integrare ai SIS correnti.

Infine, i nostri risultati suggeriscono di integrare la ricerca di un sistema costo-efficace di sorveglianza delle ISC a livello regionale con un programma formativo di antimicrobial stewardship diretto agli operatori sanitari del territorio.

Figura 1. Studio di prevalenza 2014: Prescrizioni e modalità di utilizzo degli antibiotici per principio attivo



Bibliografia

1. Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Istituto Superiore di Sanità. Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto. Sistema Nazionale Linee Guida. Settembre 2008. http://www.snlg-iss.it/lgn_antibiotico profilassi_perioperatoria_adulto_2008
2. NHSN. Surgical Site Infection (SSI) Event. Guidelines and procedures for monitoring SSI. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf>.
3. Wilson J, Ramboerb I, Suetensb C, on behalf of the HELICS-SSI working group. Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Inter-country comparison of rates of surgical site infection opportunities and limitations. *J Hosp Infection* 2007;65(S2):165–70.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/point-revalence-survey/Pages/Point-prevalence-survey.aspx.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015.

PROGETTO PRO-CHANGE: STUDIO DI COORTE SUL PROFILO BENEFICIO-RISCHIO DELLA PROFILASSI CON ANTICOAGULANTI IN CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

Emilio Romanini¹, Michele Venosa¹, Lucrezia D'Aviera¹, Carmen D'Amore²,
Stefania Spila Alegiani², Giuseppe Traversa², Carla Conti³, Rocco D'Apolito³,
Stefano Ghera⁴, Rossella Sgrambiglia⁴, Francesco Pallotta⁵, Calogero Graci⁵

1. Casa di Cura San Feliciano, Roma

2. Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

3. Istituto di Clinica Ortopedica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

4. Divisione di Ortopedia, Ospedale S.Pietro, Roma

5. Divisione di Ortopedia, Ospedale S.Camillo, Roma

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) secondary to major orthopedic surgery is a potentially severe complication. In 2011 the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology published a guideline to recommend prophylaxis regimens. Recently, the approval of new oral anticoagulants offered an additional option, however, some doubts have been raised concerning the weak evidence for those patients who have risk factors that in clinical trials are considered exclusion criteria, mainly regarding the role of individual prognostic factors, for these drugs. Aim of the study is to compare the incidence of VTE and clinically relevant bleeding in patients receiving prophylaxis after hip and knee replacement to the population included in clinical trials. Multicenter observational cohort study of patients aged ≥ 18 years undergoing hip and knee replacement in four hospitals between November 2013 and July 2015. Data are collected in a standardized manner before surgery and at 1 and 3 months follow-up. The results currently available relate to the period 24/11/2013-27/04/2015. In the timeframe described 639 were included. Fiftythree bleeding events (8.3%) were observed during hospitalization, 7 at 30 days follow-up (1.7%) and 1 at 90 days follow-up (0.3%), for a total of 61 events. Our study presents an higher proportion of bleeding events than in the available literature, suggesting a careful analysis of drug safety in this area.

Introduzione

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) correlato a chirurgia ortopedica maggiore rappresenta una complicanza frequente e potenzialmente grave. L'embolia polmonare è tra le cause più importanti di eccesso di mortalità ospedaliera, ma anche la trombosi venosa profonda (TVP) e la sindrome post-trombotica hanno un impatto rilevante sulla morbilità e i costi associati. Il TEV post operatorio è incluso tra gli indicatori di sicurezza per i pazienti ospedalizzati in quanto l'eccesso di durata di degenza, la mortalità correlata e i costi dell'assistenza sono considerati in gran parte prevenibili da misure di profilassi di riconosciuta efficacia (1).

A partire dagli anni '70-'80 diverse sperimentazioni cliniche controllate (RCT) hanno valutato l'efficacia preventiva dell'aspirina, del warfarin, dell'eparina non frazionata, delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) e del fondaparinux rispetto al TEV post-operatorio. La valutazione complessiva delle evidenze disponibili ha fornito le basi scientifiche per raccomandare l'uso delle eparine a basso peso molecolare e del fondaparinux per un periodo di 28-35 giorni come trattamento standard dotato del miglior profilo costo-efficacia, per la profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. In questo senso si è espressa la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia con una Linea Guida ufficiale nel 2011 (2). La recente autorizzazione e diffusione di nuovi anticoagulanti orali che, a differenza del warfarin, non richiedono monitoraggio settimanale, ha offerto un'opzione aggiuntiva potenzialmente rilevante. Questi farmaci hanno mostrato un profilo beneficio rischio simile al trattamento standard con enoxaparina, con il vantaggio di un'aumentata compliance della somministrazione orale senza bisogno di monitoraggio (3).

Tuttavia sono stati sollevati alcuni dubbi sull'applicabilità delle raccomandazioni che ne supportano l'impiego nella pratica corrente e il dibattito scientifico ha sollecitato l'attenzione su alcune aree di incertezza; in particolare appaiono limitate le conoscenze per quei pazienti che presentano fattori di rischio che nelle sperimentazioni cliniche sono considerati criteri di esclusione, specie con riferimento al ruolo dei fattori prognostici individuali rispetto al rischio di eventi clinici tromboembolici (TE) ed emorragici (EM).

Gli obiettivi primari dello studio sono quelli di:

- confrontare l'incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici clinicamente rilevanti nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche;
- confrontare gli anticoagulanti nuovi e tradizionali rispetto all'incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici clinicamente rilevanti nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio.

Gli obiettivi secondari dello studio sono quelli di:

- stimare l'associazione tra i principali fattori di rischio (modificatori di effetto) e gli eventi tromboembolici ed emorragici clinicamente rilevanti nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio in profilassi con anticoagulanti;
- stimare la proporzione di pazienti che viene esclusa o ai quali viene applicata una profilassi non standard e descrivere i fattori di selezione;
- descrivere le modalità con cui viene effettuata la profilassi con anticoagulanti nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio e stimare la proporzione di pazienti che sospende anticipatamente la profilassi e le cause di sospensione;
- costituire una coorte di pazienti sottoposti a intervento di protesi d'anca e di ginocchio per valutare la durata delle protesi.

Metodi

Studio osservazionale di coorte multicentrico su pazienti con età ≥ 18 anni sottoposti a intervento di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio in quattro strutture pubbliche o accreditate di Roma nel periodo novembre 2013 - luglio 2015. Le informazioni sulle caratteristiche dei pazienti, sulle procedure e sugli esiti sono raccolte attraverso una scheda cartacea e inseriti su una piattaforma web dedicata. Gli esiti in studio sono rappresentati da eventi TE ed EM clinicamente rilevanti, che si siano verificati durante il ricovero, e a trenta e novanta giorni dall'intervento. La raccolta delle informazioni ai follow-up viene effettuata tramite contatto telefonico secondo una procedura standardizzata. Tutte le strutture coinvolte hanno ricevuto parere favorevole dal proprio Comitato Etico.

Risultati

I risultati al momento disponibili si riferiscono al periodo 24/11/2013–27/04/2015 (Tabella 1). Nell'arco di tempo descritto sono stati inclusi nello studio 639 pazienti che hanno eseguito un intervento di chirurgia protesica dell'anca (57%) e del ginocchio (43%), sia in elezione che in urgenza. L'età mediana dei pazienti è 71 anni (70 anni nelle protesi d'anca e 73 anni in quelle del ginocchio) e il 64% sono donne. Il 38% dei pazienti ha riportato di essere fumatore o ex fumatore; le malattie concomitanti più frequenti sono state l'ipertensione non controllata (14%) e il diabete (14%); il 49% dei pazienti ha riferito un intervento di chirurgia ortopedica precedente. La quasi totalità dei pazienti in studio (89%) ha ricevuto la profilassi con enoxaparina. Gli eventi sono stati accertati in 639 pazienti fino alla data di dimissione (durata di degenza media 7 giorni), in 408 (64%) nel follow-up a 30 giorni e in 309 (48%) nel follow-up a 90 giorni. Durante il ricovero sono stati osservati 53 eventi EM (8,3%); al follow-up a 30 giorni 7 eventi EM (1,7%) e al follow-up a 90 giorni 1 evento EM (0,3%), per un totale di 61 eventi. Nei 90 giorni successivi l'intervento sono stati osservati 5 eventi EM e TE.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio (novembre 2013- aprile 2015)

	San Feliciano (n. 346)	Gemelli (n. 127)	San Pietro (n. 121)	San Camillo (n. 45)	Tutti i centri (n. 639)
Genere					
donne	218 (63%)	80 (63%)	82 (68%)	30 (67%)	410 (64%)
uomini	128 (37%)	47 (37%)	39 (32%)	15 (33%)	229 (36%)
Età (anni)					
mediana	70	71	71	75	71
range	26-87	37-92	45-88	41-96	26-96
Tipo intervento					
anca	198 (57%)	70 (55%)	65 (54%)	33 (73%)	366 (57%)
ginocchio	148 (43%)	57 (45%)	56 (46%)	12 (27%)	273 (43%)

Conclusioni

La base di evidenze disponibile in merito all'efficacia e alla sicurezza della profilassi anti-TVP con i diversi farmaci disponibili è ampia, ma negli studi disponibili la scelta degli outcome, peraltro spesso surrogati, è sbilanciata verso gli eventi TE; inoltre rimangono poco noti i problemi di pazienti le cui caratteristiche rappresentano criteri di esclusione negli studi clinici controllati randomizzati. Le aree di incertezza evidenziate non riguardano dunque l'efficacia complessiva degli anticoagulanti nella profilassi della DVT in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. Risulta tuttavia indispensabile confrontare la frequenza di eventi tromboembolici ed emorragici osservate nelle sperimentazioni cliniche (nelle quali opera un forte processo di selezione dei pazienti) con quella delle popolazioni di pazienti a diversa complessità osservate nella pratica clinica corrente. Inoltre, è necessario stimare l'associazione di alcuni importanti fattori di rischio, compresi gli specifici farmaci anticoagulanti utilizzati, con esiti clinici tromboembolici ed emorragici, in coorti consecutive di pazienti.

Lo studio in oggetto, in via di completamento, mostra la predominanza di eventi EM, richiedendo un'attenta analisi della sicurezza dei farmaci in questo ambito.

Le ricadute attese per il Servizio sanitario regionale sono diverse. La quantificazione dei rischi di eventi tromboembolici ed emorragici in associazione ai diversi fattori prognostici può orientare con una maggiore appropriatezza la profilassi anti-TEV.

L'arruolamento dei pazienti nello studio terminerà a luglio 2015, rendendo disponibile per la fine dell'anno dati completi anche del follow-up per l'intera popolazione inclusa. Ciò permetterà di avere dati più consistenti su eventi che richiedono tempi di insorgenza superiori a 7 giorni (es. eventi TE) e di confrontare gli AO nuovi e tradizionali.

Bibliografia

1. Zhan C, Marlene R, Miller. Excess length of stay, charges and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *Jama* 2003;290:1868-974.
2. Romanini E, Tucci G, Zanolì G, Sagliocca L. La prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica sostitutiva dell'anca e del ginocchio. Banca dati comparativa tra linee guida e raccomandazioni per la pratica clinica. *Giornale Italiano Ortopedia e Traumatologia* 2011;37:162-82.
3. Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013 Jul;29(3):234-43.

BANCHE DI SANGUE CORDONALE: OSSERVATORIO PER IL CONSUMO DI FARMACI IN GRAVIDANZA

Serena Spartano¹, Emila Murgi², Maria Bianchi¹, Maria Screnci², Gabriella Girelli², Gina Zini¹, Luciana Teofili¹

1. Banca del Cordone Ombelicale Policlinico Gemelli, Roma

2. Banca Regionale del Sangue Cordonale, Policlinico Umberto I, Roma

Abstract

In order to assess the eligibility of donors, a great deal of information about medicine consuming during pregnancy are usually collected in cord blood bank databases. We evaluated if these databases could serve as a tool to monitor the use of medications in pregnancy. The study was carried out at two public cord blood banks in Lazio. We adopted a retrospective approach, examining the records of a sample of cord blood donors observed between 2010 and 2012, and a prospective approach (after 2013), providing donors with a specific anonymous questionnaires about medications taken during pregnancy. Overall, data on 1415 pregnancies were evaluated retrospectively, while 1325 women were prospectively investigated. We demonstrated that the cord blood donor population displayed similar epidemiologic and clinical features as pregnant women from general population, including age at delivery, risk of miscarriage and prevalence of pre-existing or pregnancy-related diseases. The data on drug used (grouped according to the ATC classification) show that more the 90% of women take at least one drug during pregnancy. Moreover, in comparison with previous reports, our findings highlighted a significant increase of the use of specific categories of drugs, such as antiplatelet drugs or anticoagulants.

Introduzione

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da sangue di cordone ombelicale (SCO) è una procedura ben consolidata per la cura di pazienti con neoplasie ematologiche. La donazione di SCO é supportata dal sistema sanitario nazionale attraverso una rete di 19 banche pubbliche (Italian Cord Blood Network) (1). Durante i colloqui finalizzati a stabilire la idoneità delle donatrici, vengono abitualmente raccolte una serie di informazioni sulla storia clinica della donna, nonché sui farmaci assunti durante la gravidanza. In questo progetto abbiamo esplorato l'ipotesi che questi dati potessero essere utilizzati per monitorare il consumo di farmaci durante la gravidanza.

Metodi

Lo studio è stato condotto nelle due banche pubbliche di SCO di Roma (Policlinico Umberto I e Policlinico Gemelli). La raccolta dei dati prevedeva un approccio retrospettivo, con l'analisi dei questionari anamnestici compilati dalle donatrici nel periodo 2010-2012, e, dal 2013 in poi, un approccio prospettico, basato sulla erogazione di un apposito questionario. In quest'ultimo venivano riportati non solo i farmaci assunti, ma anche il periodo di trattamento in relazione alla gravidanza, la

durata, il medico prescrittore (ginecologo, medico di base o altro), il motivo della prescrizione e la eventuale comparsa di eventi avversi. Oltre alla anamnesi farmacologica, venivano registrati età, età gestazionale al momento della inclusione nello studio, la scolarità, la parità, il decorso delle gravidanza, la presenza di patologie pre-esistenti alla gravidanza o l'insorgenza di patologie correlate alla gravidanza. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico Gemelli. La analisi statistica è stata condotta con il software IBM SPSS Statistics 21.0. La analisi di variabili continue è stata condotta con il Mann-Whitney U test e quella di variabili categoriche con il test del chi-quadro o con il test di Fisher. I valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 1.415 donatrici di SCO, mentre 1.325 donne sono state incluse nella valutazione prospettica, per un totale di 2.740 gravidanze. L'età gestazionale media della popolazione intervistata era di 36 $\pm$ 3 settimane. Poiché lo scopo dello studio era quello di valutare se le banche pubbliche di SCO potessero rappresentare un osservatorio per l'utilizzo di farmaci in gravidanza, occorreva innanzi tutto dimostrare che la popolazione di donne che afferiscono alle banche per la donazione solidaristica di SCO è realmente rappresentativa della popolazione generale di gravide. A tal fine, abbiamo paragonato alcuni rilievi epidemologici e clinici riscontrati nella nostra serie di donatrici a quelli riportati dall'ISTAT o estrapolati dalla letteratura scientifica. La popolazione di donatrici aveva un'età media al parto di 33,8 $\pm$ 4,6 anni, simile a quella di 32,06 anni documentata nel Lazio dall'ISTAT (2). In accordo alla letteratura, il rischio di aborto per una popolazione di donne di quest'età è stimato intorno al 20% ed è corrispondente a quello di 19,8% riscontrato nella nostra serie di donatrici (3). Nella nostra casistica circa il 2% delle donne riferiva di essersi sottoposta a procedure di fecondazione assistita: questa percentuale è molto simile a quella riportata in letteratura per la popolazione italiana (4). Infine, la prevalenza di molte patologie, correlate o meno alla gravidanza, nella popolazione studiata era nella sovrapponibile a quella della popolazione generale, inclusi diabete mellito (0,9%), trombofilie congenite (3,7%), diabete gestazionale (3,7%), ipertensione gestazionale (1,7%) e colestasi intraepatica gravidica (2,1%). Per quanto riguarda i dati raccolti sulla assunzione dei farmaci, abbiamo constatato che per alcune classi (analgesici, vitamine e minerali in particolare) la raccolta retrospettiva non appariva sufficientemente dettagliata. Al contrario, i dati raccolti prospetticamente su 1.325 gravidanze attraverso l'apposito questionario, mostravano che 89,7 % delle donne intervistate aveva assunto almeno un farmaco durante la gravidanza, il 78,4 % più di un farmaco e il 58,3% più di due (Figura 1A). Queste proporzioni diventano rispettivamente pari al 61,1%, 30% e 13,5% quando dalla analisi venivano escluse le vitamine e gli integratori dietetici (Figura 1B). Nella Figura 2 viene mostrata la distribuzione dei farmaci assunti dalla popolazione in esame, raggruppati in accordo al sistema di classificazione Anatomico, Terapeutico e Chimico. I farmaci del gruppo

B (Blood and Blood forming organs) risultavano quelli più utilizzati. Tra questi, il farmaco più frequentemente assunto era l'acido folico (78,6%), seguito da medicinali contenenti ferro (31,8%). La cardioaspirina era assunta dal 7,4% delle donne e gli anticoagulanti (eparine a basso peso molecolare, LMWH) dal 7,2%. L'utilizzo di antiaggreganti e anticoagulanti risultava significativamente associato ad età più avanzata ($p<0,001$), a precedenti aborti ($p<0,001$), a procedure di fecondazione assistita ($p=0,004$) e agli stati di trombofilia ($p<0,001$). È interessante notare che, rispetto ad una indagine condotta nel 2004 nella regione Emilia Romagna (5), i nostri dati mostrano un aumento di circa 10 volte per la cardioaspirina e di 20 volte per le LMWH. Il gruppo ATC A (Alimentary tract and metabolism) era il secondo gruppo di farmaci più frequentemente assunto (67,7% delle donne intervistate). Per lo più le donne riferivano utilizzo di complessi polivitaminici (52,2%) e magnesio (27,8%). In generale l'utilizzo dei complessi polivitaminici era più frequente nelle primigravidae ($p<0,032$). Delle 79 donne diabetiche, 32 (43,2%) erano trattate con insulina (ATC: A10D), 21 (28,4%) con metformina (ATC: A10B) ed il 5,4% con entrambi i farmaci. Tra i farmaci del gruppo ATC G (Genitor-urinary system and sex hormones), ben 499 donne (41%) avevano utilizzato durante la gravidanza preparati a base di progesterone. Queste donne riferivano frequentemente una storia di precedenti aborti ($p<0,001$). Per quanto riguarda i farmaci anti-infettivi per uso sistemico (gruppo ATC J), 373 donne (28,15%) avevano assunto antibiotici. Spesso gli antibiotici venivano utilizzati in profilassi in occasione dell'amniocentesi, per cui il picco dell'utilizzo di antibiotici veniva registrato durante il II trimestre (47% delle donne trattate con antibiotici). Nel gruppo ATC J rientrano anche le immunoglobuline anti D (ATC: J06BB1), che venivano somministrate nel 2,6% delle gravidanze. I farmaci cardiovascolari (gruppo ATC C) erano assunti dal 3,4% delle donne, talora per contrazioni uterine (ATC: C02 e ATC: C08). Tra i farmaci del gruppo ATC H (systemic Hormonal preparations, excluding sex hormones), la levotiroxina era assunta da 135 donne (9,8%).

Conclusioni

Complessivamente, le nostre osservazioni suggeriscono che le banche pubbliche di SCO potrebbero essere un utile osservatorio per il monitoraggio del consumo di farmaci in gravidanza. Sebbene questo approccio avrebbe il limite di non raccogliere le informazioni fino al termine della gravidanza, tuttavia permetterebbe di monitorare tutte le categorie di farmaci assunti (sia quelli prescritti che quelli OTC). Per quanto preliminari, i nostri dati confermano un aumento crescente dell'utizzo di farmaci da parte delle donne in gravidanza e per alcuni tipi di farmaci, come gli antiaggreganti e gli antiacoagulanti, questo incremento appare particolarmente significativo.

Figura 1A. Proporzione di donne che hanno assunto farmaci durante la gravidanza

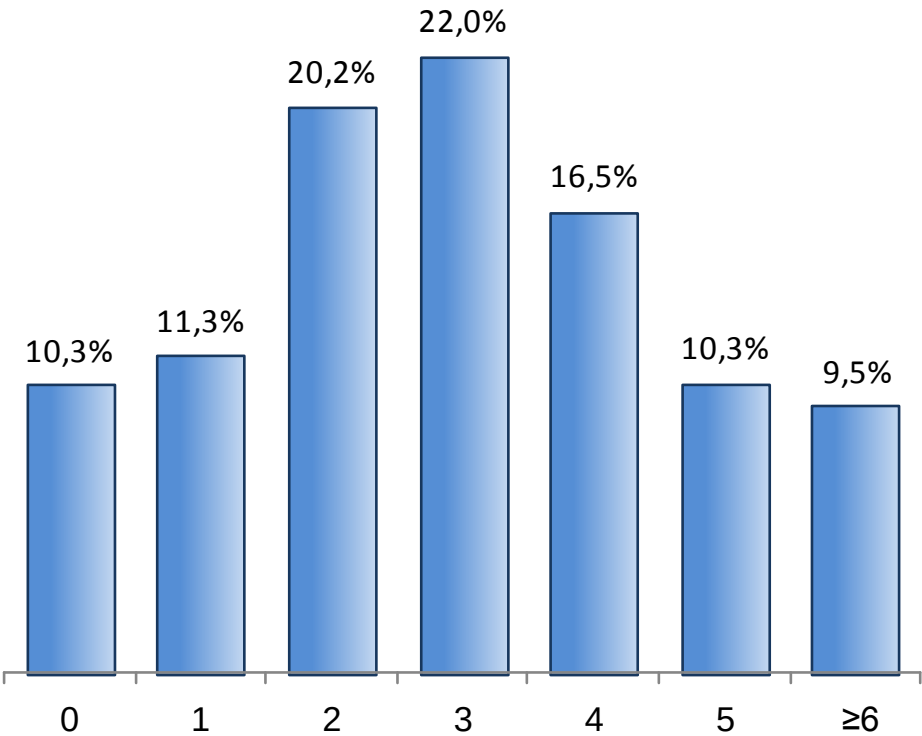


Figura 1B. Proporzione di donne che hanno assunto farmaci durante la gravidanza (escluse le vitamine e gli integratori)

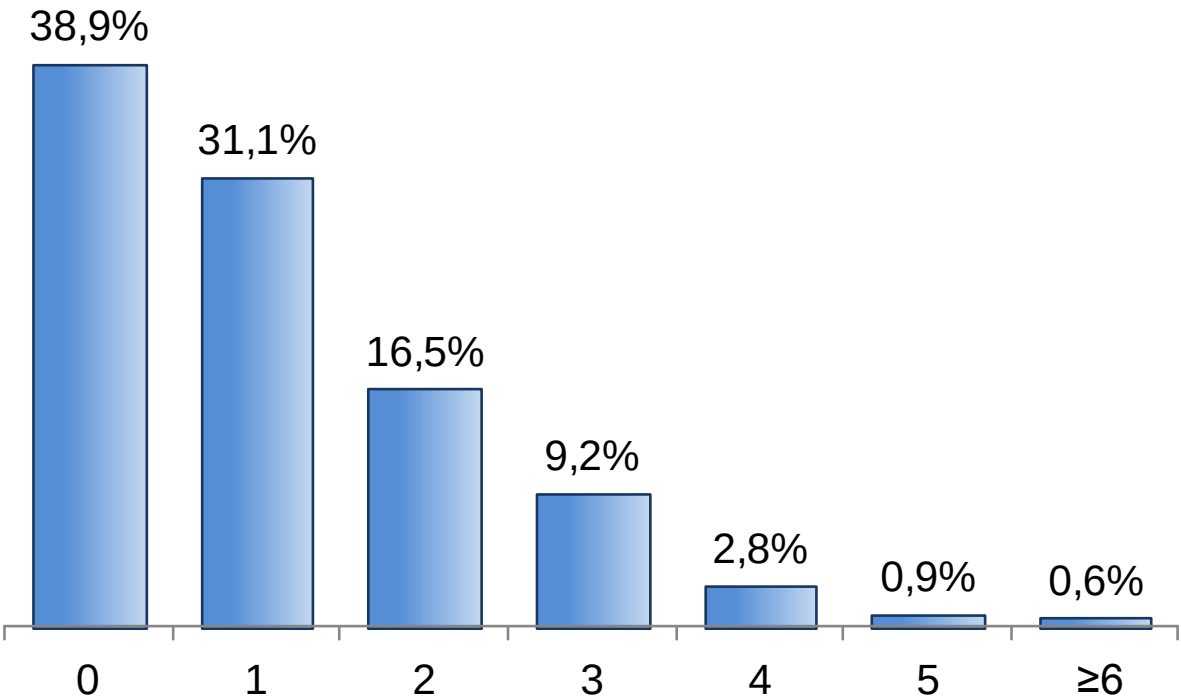
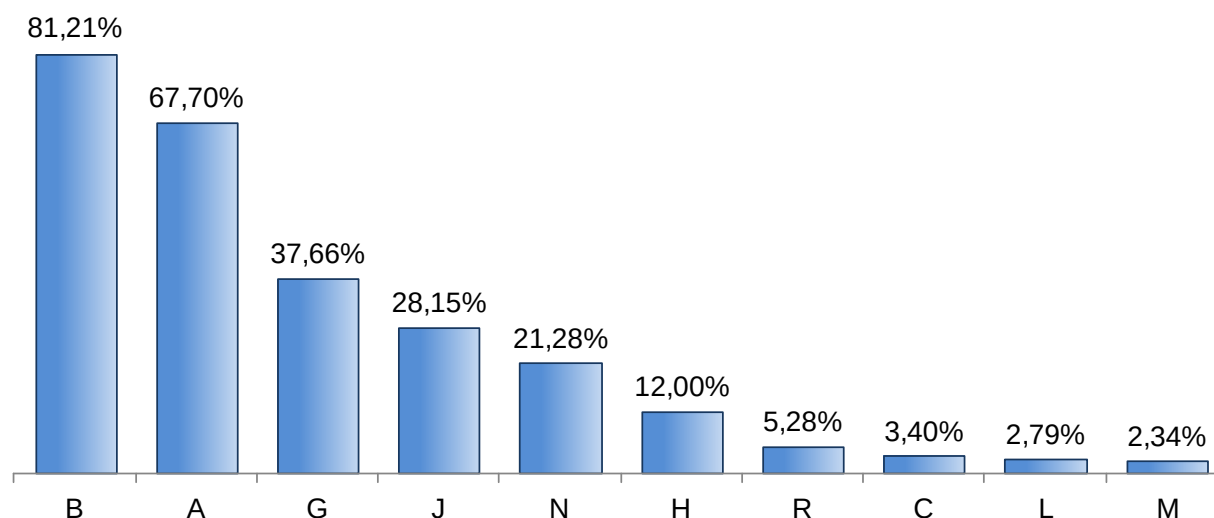


Figura 2. Farmaci assunti per categorie ATC



Bibliografia

- 1) Centro Nazionale Sangue. Banche di sangue di cordone ombelicale. Available at: <http://www.centronazionalesangue.it/pagine/rete-banche-sangue-cordonale>
- 2) Mean age at childbearing by region. Data from ISTAT. Available at: http://noi-italia2013.istat.it/index.php?id=7&user_100ind_pi1%5Bid_pagina%5D=417&cHash=cb33e5d090f2b29526465b043988b281
- 3) Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11:154.
- 4) Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum. Reprod* 2014;29(10):2099-113.
- 5) Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(11):1125-32.

REGISTRO LAZIALE DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Zini Gina¹, Breccia Massino², Fenu Susanna³, Francesco Buccisano⁴, Aloe Spiriti Maria Antonietta⁵, Mancini Stefano⁶, Nobili Carolina⁷, Mecarocci Sergio⁸, Spadea Antonio⁹, Neri Benedetta¹⁰, Villivà Nicoletta¹¹, Piccioni Annalina¹², Trapè Giulio¹³, Voso Maria Teresa¹

1. *Università Cattolica S. Cuore, Policlinico A. Gemelli, Istituto di Ematologia Roma*
2. *Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Dip. Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Roma*
3. *Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Ematologia, Roma*
4. *Policlinico Universitario Tor Vergata,, Unità di Ematologia, Roma*
5. *AO Sant'Andrea Università di Roma "La Sapienza" II Fac. di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Ematologia, Roma*
6. *Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Dipartimento di Ematologia, Roma*
7. *Università di Roma "Campus Bio Medico", Ematologia, Roma*
8. *Università di Roma "La Sapienza"- Polo di Latina, Divisione di Ematologia*
9. *Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, UOC Ematologia, Roma*
10. *Ospedale S. Eugenio, Divisione di Ematologia, Roma*
11. *Ospedale Nuova Regina Margherita, Roma*
12. *Azienda Ospedaliera Sandro Pertini, UOC Ematologia, Roma*
13. *Ospedale Bel Colle, UOC Ematologia, Viterbo*

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hematologic clonal complex and adult elderly (mean age 70 yr) neoplasms, including primitive and secondary forms related to treatment (t-MN). For the vast heterogeneity and biological variability, these tumors are difficult to be diagnosed and are subjected to extreme therapeutic variability. MDS Registries were recently created in Europe: in Italy the registry Piedmont (1999) is still the only regional MDS register. This project had the objective of creating a MDS register of the Lazio Region in the period 2002 to 2010 (retrospective phase) and for the 2011-2012 period (prospective phase). Data from this Register show realistic epidemiological information and evaluation of costs of drugs and therapeutic treatments for MDS patients in the Lazio. Finally, data of the retrospective phase were matched with the Department of Epidemiology SSR Lazio (DEP) for evaluation and assessment of the proper recording and encoding in the Lazio region of MDS patients. This study shows for the first time that in the Lazio Region the epidemiology of MDS is under-documented in the HIS archive because these neoplasms are not exactly codified; moreover, our data suggest a miscoding of MDS also for reporting the most frequent causes of death.

Introduzione

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo molto eterogeneo e complesso di tumori ematologici clonali dell'adulto anziano (età media di 70 aa) con

una incidenza annuale, riportata in letteratura, di 8 nuove diagnosi /100,000 su tutta la popolazione e di 35/100,000 nella popolazione di età >70 aa. Oltre alle forme primitive esistono le forme di tumore secondarie correlate alla terapia (t-MN) sia a trattamento chemio/radioterapico per altra neoplasia ovvero a terapia con farmaci immunosoppressori e/o chemioterapici per patologie non oncologiche: questi tumori sono stati definiti neoplasie mieloidi therapy-related (t-MN) dalla classificazione WHO del 2008. Rappresentano un problema emergente in ematologia, conseguenza di un uso sempre più frequente di trattamenti chemioterapici intensivi e della prolungata sopravvivenza dei pazienti trattati. Per la grande eterogeneità e variabilità biologica, queste neoplasie sono di difficile inquadramento diagnostico nei quadri non conclamati e sono soggette ad una estrema variabilità nell'approccio terapeutico. Negli ultimi anni si sono creati in Europa e nel mondo registri per cercare di definire la reale incidenza di queste neoplasie e per armonizzare criteri diagnostici e terapeutici. In Italia il Registro Piemonte, creato nel 1999, è a tutt'oggi l'unico registro regionale disponibile delle SMD. Premesso che i) non esistono a tutt'oggi dati disponibili sulla reale entità incidenza di questi tumori, né tanto meno sull'uniformità delle procedure diagnostiche e terapeutiche messe in atto dai centri di Ematologia di Roma e del Lazio; ii) il Lazio ha una realtà territoriale complessa ed articolata con una superficie di 17.207,68 km², in cui vivono circa 5.728.688 abitanti con una densità per Km² di 333 abitanti (Censimento Istat 2001) ed in cui sono presenti differenti e diversificate aree socio-economiche (zone rurali, zone industriali o terziario), il progetto, della durata di 24 mesi ha avuto seguenti obiettivi: 1) formare un Gruppo Laziale delle SMD per includere i centri ematologici della regione Lazio a partire dall'esperienza ormai consolidata del Gruppo Romano delle SMD; 2) creare un Registro delle SMD per la raccolta di dati, informazioni cliniche e biologiche di pazienti diagnosticati con tali patologie dalla maggior parte delle divisioni di Ematologia Universitarie e Ospedaliere della Regione Lazio nel periodo compreso dal 2002 al 2010 (fase retrospettiva) e per il biennio 2011-2012 (fase prospettica); 3) ottenere dall'analisi di queste raccolte informazioni epidemiologiche territoriali precise e realistiche, con particolare riferimento a: i) dati di incidenza globale, età, sesso, frequenza e prevalenza; ii) dati di incidenza per sottogruppi di mielodisplasie e di sopravvivenza; iii) correlazione delle informazioni cliniche e biologiche con eventuali fattori di rischio e valutazioni prognostiche e di follow up nelle diverse realtà socio-economiche del Lazio; iv) valutazione della spesa farmacologica effettiva per il trattamento di questi pazienti nel Lazio; v) verifica della eterogeneità di approccio diagnostico e terapeutico sul territorio, con possibilità di studi di armonizzazione ed ottimizzazione delle procedure e delle risorse; 4) individuare le strategie terapeutiche adottate nella Regione Lazio, riportandole nell'ambito di un'analisi di farmacovigilanza e per una migliore correlazione tra spesa sostenuta e qualità di vita del paziente. Infine, in uno studio mirato finalizzato, i file dei pazienti dello studio retrospettivo sono stati incrociati con i dati del Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio (DEP) per una valutazione e stima della corretta registrazione e codifica nella Regione Lazio dei pazienti affetti da Sindrome

Mielodisplastica, una neoplasia ematologica verosimilmente sottostimata e con grande impatto sulla spesa del SSN nella gestione dei pazienti.

Metodi

Tutte le attività inerenti la costruzione del registro, la definizione delle schede per l'inserimento dati e le richieste per l'approvazione dei Comitati Etici (CE) delle diverse strutture sono state avviate al momento della comunicazione del finanziamento del progetto avvenuta nel mese di Settembre 2011. In considerazione della complessità del progetto, legata sia alla partecipazione di 14 centri che alla gestione della numerosità dei dati, il consorzio ha ritenuto opportuno incontrarsi regolarmente per il corretto monitoraggio delle attività dei centri e per una condivisione totale di tutti gli aspetti progettuali per un totale di 27 riunioni, per ciascuna delle quali è stato stilato un verbale condiviso regolarmente inviato ai referenti delle rispettive divisioni ematologiche. Inoltre si sono avuti quattro incontri presso l'Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio da settembre 2014 a gennaio 2015 per le attività di interazione operativa con il Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio (DEP). La raccolta dei dati è avvenuta in maniera elettronica con metodologia e contenuto delle schede condivisa da tutti i gruppi e con creazione di un indirizzo web sicuro facilmente accessibile a tutti i partecipanti che garantiva la segretezza e la sicurezza dei dati in accordo con la vigente normativa (GU n. 174, 29 luglio 2003 – Suppl. Ord. n.12). Per il monitoraggio delle attività del progetto sono stati individuati 6 responsabili per specifici Gruppi di lavoro. Le attività progettuali inerenti l'inserimento dei dati nel Registro appositamente costruito hanno avuto inizio in data 1° Febbraio 2013. A conclusione del progetto (Gennaio 2015) sono presenti nel Registro Laziale delle SMD dati relativi a più di mille pazienti (1033) con diagnosi di SMD.

Risultati

Tutti i dati dei pazienti analizzati sono stati sottoposti preliminarmente ad una verifica per escludere dall'analisi i file non completi di tutti i dati. L'analisi finale dei dati ha fornito informazioni specifiche 1) sulla distribuzione delle forme primitive e secondarie, 2) su dati relativi alla farmacovigilanza (nella Figura 1 vengono riportati gli eventi avversi nei pazienti sottoposti a trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi –ESAs), 3) sulla valutazione dell'impatto dei costi globali per il SSN dei pazienti affetti dalle neoplasia SMD (Figura 2), sull'analisi dei dati epidemiologici relativi alle infezioni e all'analisi dei costi di queste co-morbidità. Infine, in collaborazione con il DEP Lazio (Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale –Regione Lazio) è stato condotto uno studio mirato epidemiologico sui dati retrospettivi raccolti da questo registro su 684 pazienti, utilizzando un codice anonimo univoco del paziente (AUPC) sono stati incrociati con la coorte di SMD presenti nei due sistemi regionali informatici sanitari (SIS), HIS (Hospital Information System) e ReNCaM (Regional Mortality Information System) con i seguenti obiettivi: 1) Analisi statistica mirata a valutare la concordanza tra i dati clinici - raccolti retrospettivamente per il periodo 2002-2010 - ed i dati del

Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) del Lazio, con particolare riferimento alla accuratezza della diagnosi. 2.) Follow up di mortalità per tutte le cause e causa-specifica dei pazienti identificati nello studio retrospettivo utilizzando il Registro Nominativo delle Cause di Morte regionale (ReNCaM).

Figura 1. Eventi avversi in pazienti in trattamento con ESAs

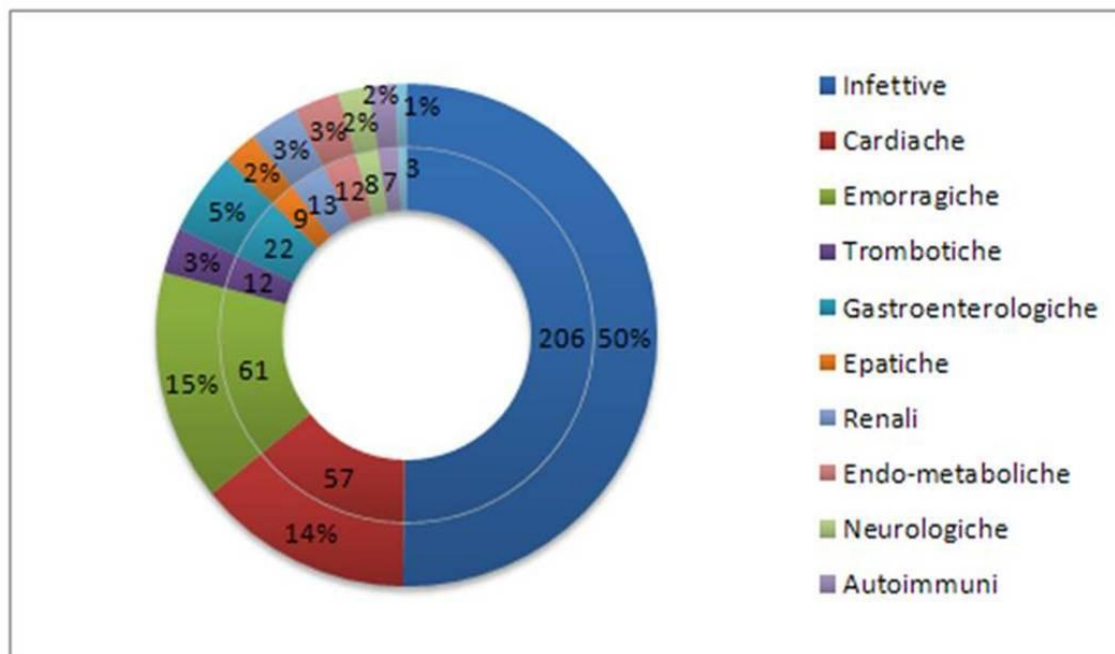


Figura 2. Costi globali per il SSN dei pazienti affetti dalle neoplasia SMD

Variabile	Valore (%)
Trasfusioni	
RBC	4.606,32 (13,77%)
PLT	43,43 (0,13%)
Totale trasfusioni	4.649,75 (13,90%)
Terapie alto costo	
Azacitidina	4.563,43 (13,64%)
Lenalidomide	1.661,59 (4,97%)
Eritropoietina	21.921,38 (65,52%)
Totale terapie alto costo	28.146,41 (84,13%)
Complicanze infettive	
Ricovero ordinario	637,38 (1,91%)
Antibatterici	20,57 (0,06%)
Antivirali	0,44 (0,001%)
Antifungini	1,11 (0,003%)
Totale complicanze infettive	659,50 (1,97%)
Totale paziente	33.455,65 (100%)

RBC: globuli rossi; PLT: piastrine

Conclusioni

Questo studio 1) documenta e dimostra per la prima volta nella Regione Lazio che le SMD sono tumori misclassificati negli archivi SIS a causa di una inesatta codifica sia per la diagnosi (sottostima) che per la causa di morte (misclassificazione; 2) fornisce dati accurati e precisi sulla epidemiologia, farmacovigilanza e costi sanitari di questi tumori. Inoltre, i risultati raggiunti incrociando i dati del registro con il DEP evidenziano: 1) una reale sottonotifica della patologia (uso non adeguato dei codici ICD-9-CM esistenti); 2) una misclassificazione con altre patologie ematologiche (uso non adeguato dei codici esistenti); 3) una evoluzione della patologia nel tempo (per cui può essere giustificato l'uso di codici specifici di diverse patologie ematologiche); 4) la limitatezza della attuale Classificazione ICD-9-CM nel definire la Sindrome Mielodisplastica, le cui forme sono identificabili su base di complessi algoritmi – in continua evoluzione - basati su vari criteri tra cui sintomi, esami di laboratorio ed indagini di genetica molecolare. Non ultimo le informazioni presenti nel registro consentono di produrre evidenza scientifica sull'efficacia di specifiche terapie in gruppi stratificati di pazienti (MT Voso et al, *Europ J Hematol*, 2015. Standard dose and prolonged administration of azacitidine are associated with improved efficacy in a real-world group of patients with myelodysplastic syndrome or low-blast count acute myeloid leukemia). In conclusione risulta evidente che le neoplasie ematologiche raggruppate sotto la dizione di Sindromi Mielodisplastiche, a fronte di un uso ingente di risorse assistenziali e terapeutiche di cui il paziente necessita, tendono ad essere sotto-documentata negli archivi SIO. L'istituzione di un registro sotto la direzione della regione Lazio rappresenta per queste neoplasie ematologiche una valida metodologia idonea ad affrontare tutte le problematiche evidenziate.

Bibliografia

1. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, Lacombe F, Lemez P, Marinov I, Matutes E, Maynadié M, Oelschlagel U, Orfao A, Schabath R, Solenthaler M, Tschurtschenthaler G, Vladareanu AM, Zini G, Faure GC, Porwit A. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011 Apr;25(4):567-74.
2. Zini G, Di Mario A, Garzia M, Bianchi M, d'Onofrio G. Reticulocyte population data in different erythropoietic states. *J Clin Pathol* 2011 Feb;64(2):159-63.
3. Zini G, Bain B, Bettelheim P, Cortez J, d'Onofrio G, Faber E, Haferlach T, Kacirkova P, Lewandowski K, Matutes E, Maynadié M, Meletis J, Petersen BL, Porwit A, Terpos E, Tichelli A, Vallespi T, Woessner S, Bennett J, Bene MC. A European consensus report on blood cell identification: terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty. *Br J Haematol* 2010 Nov;151(4):359-64.

4. Voso MT, Santini V, Finelli C, Musto P, Pogliani E, Angelucci E, Fioritoni G, Alimena G, Maurillo L, Cortelezzi A, Buccisano F, Gobbi M, Borin L, Di Tucci A, Zini G, Petti MC, Martinelli G, Fabiani E, Fazi P, Vignetti M, Piciocchi A, Liso V, Amadori S, Leone G. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2009 Aug 1;15(15):5002-7.
5. Voso MT, Scardocci A, Guidi F, Zini G, Di Mario A, Pagano L, Hohaus S, Leone G. Aberrant methylation of DAP-kinase in therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2004 Jan 15;103(2):698-700.