

**Introduzione.** All'interno dell'Unità Manipolazione Chemioterapici Antiblastici (UMaCA) dell'ASST Spedali Civili di Brescia l'eterogeneità degli allestimenti porta inevitabilmente alla formazione di un residuo che spesso, in base al RCP, ha una validità non superiore alle 24 ore. Il residuo si trasforma in scarto di produzione, comportando una perdita economica importante per i farmaci ad alto costo. Da qui nasce l'esigenza di sviluppare studi di stabilità microbiologica in modo da validare procedure che permettano di lavorare in deroga al RCP. Sulla base dei dati presenti in letteratura che estendono la stabilità chimico-fisica in condizioni ambientali a contaminazione controllata e modalità di allestimento corrispondenti ai nostri laboratori, è stato condotto uno studio di stabilità microbiologica su cabazitaxel (RCP: 24 ore dall'apertura del flacone), farmaco ad alto costo e con elevato scarto di produzione.

**Materiali e metodi.** L'analisi della letteratura riguardante la stabilità chimico-fisica ha coinvolto RCP del farmaco, Compendio SIFO, Raccomandazioni ESOP e le banche dati online Micromedex e Stabilis. Attraverso test mensili di campionamento passivo e test semestrali di campionamento attivo sono state monitorate le condizioni microbiologiche ambientali presenti in UMaCA. Il test di sterilità su cabazitaxel (60 mg/6 ml) è stato eseguito con le seguenti modalità: nelle 4 settimane successive alla ricostituzione col relativo solvente, sono stati inoculati 0,5 ml di farmaco in brodo di coltura BD BACTEC PEDS PLUS/F ai tempi (giorni) T0, T7, T14, T21 e T28. La crescita batterica è stata valutata misurando la CO<sub>2</sub> prodotta durante il periodo di incubazione di 48 ore. Dopo ogni prelievo la fiala è stata conservata in frigorifero alla temperatura di 2-8°C.

**Risultati.** Dall'analisi della letteratura sono emersi dati di stabilità chimico-fisica che permettono di utilizzare cabazitaxel dopo 4 settimane dalla ricostituzione. I risultati dei test ambientali hanno dimostrato che le condizioni di lavoro sono asettiche in accordo con quanto richiesto dal RCP. Le prove di stabilità microbiologica condotte per 4 settimane hanno dato risultato negativo, ovvero "nessuno sviluppo" di carica microbica, confermando la stabilità microbiologica per 28 giorni.

**Conclusioni.** I risultati ottenuti permettono di usare cabazitaxel per un periodo di tempo maggiore rispetto a quello previsto dal RCP, eliminando gli scarti di produzione. La conduzione di studi di stabilità microbiologica procedendo secondo le modalità descritte rappresenta un esempio di come il farmacista ospedaliero può ottenere sistemi validati che permettano di lavorare in deroga al RCP e limitare la perdita economica derivata dai residui operando secondo le NBP.

#### **ANALISI DI FARMACI ANTIBLASTICI PER IL CARCINOMA MAMMARIO PRESSO L'AOU-CAREGGI E L'AOU-PISANA: FOCUS SU BEVACIZUMAB, ERIBULINA E PACLITAXEL-ALBUMIN**

Laura Consalvi,<sup>1</sup> Elena Agostino,<sup>2</sup> Michele Cecchi,<sup>1</sup> Monica Vaiani,<sup>1</sup> Cristina Martinelli,<sup>3</sup> Roberto Banfi,<sup>1</sup> Luana Dalcanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>AOU Careggi, Farmacia

<sup>2</sup>USL Toscana Centro, Ex ASL 10 Firenze, Farmacia

<sup>3</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Farmacia

**Introduzione.** Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nel sesso femminile e la principale causa di morte nelle donne fra i 40 ed i 50 anni. Se il trattamento terapeutico delle fasi iniziali della malattia (neoadiuvante/adiuvante) risulta ormai standardizzato, quello della fase avanzata/metastatica è indubbiamente più controverso sia sul versante dell'appropriatezza terapeutica che su quello della sostenibilità economica. L'obiettivo di questo lavoro è stato verificare l'orientamento prescrittivo nella fase avanzata/metastatica del carcinoma mammario di bevacizumab, nab-paclitaxel ed eribulina, farmaci dall'elevato impatto economico al quale non corrisponde un place in therapy ben definito, in due ospedali ad elevata attività oncologica quali l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOU-Pisana) e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze (AOU-Careggi).

**Materiali e metodi.** Sono state incluse nello studio tutte le pazienti affette da carcinoma mammario trattate con bevacizumab, nab-paclitaxel ed eribulina per la fase avanzata/metastatica della malattia nel periodo 01/01/2015-30/09/2015. I dati relativi all'attività sono stati estrapolati dai software prescrittivi Oncosys (AOUC) e Citosifo (AOPU); per i dati di spesa è stato consultato il database amministrativo

Business Object. Per bevacizumab ed eribulina è stato consultato anche il Registro AIFA.

**Risultati.** Nel periodo di riferimento sono state trattate per la fase avanzata/metastatica del carcinoma mammario 211 pazienti per l'AOU-Careggi e 185 pazienti per l'AOU-Pisana (rispettivamente il 41,7% e 41,2% delle pazienti trattate per carcinoma mammario in qualunque fase di malattia.) Sul totale della spesa per carcinoma mammario, la fase avanzata/metastatica ha riguardato il 68% per l'AOU-Careggi ed il 72% per l'AOU-Pisana. Bevacizumab è stato somministrato al 13,7% e 26% delle pazienti rispettivamente dell'AOU-Careggi e dell'AOU-Pisana; nab-paclitaxel è stato somministrato al 5,2% e 4,3% delle pazienti rispettivamente dell'AOU-Careggi e dell'AOU-Pisana; eribulina è stata somministrata al 5,7% e 12,4% delle pazienti rispettivamente dell'AOU-Careggi e dell'AOU-Pisana. All'interno dell'AOU-Pisana il nab-paclitaxel è utilizzato fuori indicazione in 1 paziente su 8 mentre all'interno dell'AOU-Careggi è utilizzato fuori indicazione in 6 pazienti su 11. L'uso appropriato di eribulina viene garantito dal Registro AIFA.

**Conclusioni.** Questa survey ha registrato un'inattesa variabilità nelle scelte terapeutiche tra due ospedali simili per volumi di attività e tipologia di casistica. Le differenze riguardano tre molecole con poche evidenze a sostegno e che forse per questo, sono spesso indirizzate dai clinici verso sottogruppi di pazienti con i maggiori bisogni insoddisfatti. Tale studio è stato presentato ai clinici del dipartimento di oncologia dei due centri al fine di concordare azioni di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

## **PEDIATRIA**

### **ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA: UN PROGETTO PER PROMUOVERE L'ALLEANZA TERAPEUTICA CON I GENITORI**

Giorgio Costa,<sup>1</sup> Michele Gangemi,<sup>2</sup> Mauro Cinquetti,<sup>3</sup> Daniela Degani,<sup>4</sup> Silvia Perlini,<sup>4</sup> Valter Spanevello,<sup>5</sup> Francesco Raimo,<sup>2</sup> Margherita Andretta<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Università di Pisa, Farmacia - SSFO

<sup>2</sup>Azienda ULSS20 Verona

<sup>3</sup>Azienda ULSS20 Verona, Dipartimento Materno Infantile

<sup>4</sup>AOUI Verona, Pediatria

<sup>5</sup>Azienda ULSS16 Vicenza

<sup>6</sup>Azienda ULSS 20 di Verona, Servizio Farmaceutico Territoriale

**Introduzione.** Lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza è sostenuto da un processo naturale di adattamento del batterio al trattamento antibiotico. L'utilizzo inappropriato di queste importanti risorse sta provocando un aumento esponenziale della pressione selettiva a favore della diffusione di specie multiresistenti, che minacciano di rendere inefficaci i farmaci ad oggi disponibili. Il progetto, finanziato da AIFA, si inserisce nel contesto delle iniziative volte al contenimento dell'antibiotico-resistenza, proponendo un approccio che esprime nella collaborazione tra le componenti pediatriche, e tra queste e le famiglie, il suo carattere innovativo.

**Materiali e metodi.** La gestione operativa del progetto, realizzato nel territorio dell'ULSS20 Verona, è stata affidata ad un gruppo multidisciplinare di esperti costituito da farmacisti, pediatri di libera scelta (PLS), pediatri ospedalieri e pediatri di Pronto Soccorso, che ha definito Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) relativi a: otite media acuta, infezioni delle vie urinarie, faringotonsillite e broncopneumite. Per rafforzare l'intervento e favorirne una più ampia diffusione, è stato incluso negli Accordi Aziendali con la pediatria di libera scelta il monitoraggio dei PDTA. Sono state verificate le competenze dei genitori sulle principali malattie del bambino, sugli antibiotici e sulle resistenze batteriche, utilizzando questionari ad hoc elaborati con il contributo del Dipartimento di Psicologia (UNIPD). Sulla base dei risultati dei questionari e nel rispetto dei PDTA definiti, è stato predisposto il materiale informativo (quattro schede patologia e uno poster), destinato ai genitori. È stata promossa infine la formazione dei pediatri, e sono stati presentati i dati di prescrizione, che continueranno ad essere monitorati nei prossimi anni. L'appropriatezza d'uso degli antibiotici viene monitorata verificando prevalenza, intensità e qualità del trattamento.

**Risultati.** I risultati principali del progetto sono stati la produzione di PDTA e la divulgazione del materiale informativo che ha promosso l'alleanza terapeutica tra pediatra e genitore, favorendo il dialogo, la relazione e la corretta comprensione dei contenuti. Dal monitoraggio dei dati di consumo è emerso che nel 2015, in ULSS20 Verona, il numero dei trattati di età compresa tra 0 e 13 anni con almeno un trattamento

antibiotico è sceso dal 42 al 36%, con una riduzione relativa del 13%.

**Conclusioni.** Il lavoro comune ha avuto il merito di guardare il problema dell'iperprescrizione di antibiotici in pediatria da diversi punti di vista: PLS, servizi di emergenza pediatrici e famiglie. È importante sottolineare come il metodo utilizzato abbia avviato, in una cornice istituzionale, un reale confronto tra le componenti pediatriche, che non si sono chiuse in un'ottica autoreferenziale, mettendo al centro il bambino e la sua famiglia.

## PSICHIATRIA

### VALUTAZIONE DEL LIVELLO DI ADERENZA ALLA TERAPIA CON ANTISPICOTICI LONG-ACTING PRESSO I CENTRI PSICOSOCIALI (CPS)

Marianna Minischetti, Cecilia Borsino, Salvatore Nurra, Elisabetta Bucci, Domenica Di Benedetto  
ASST Santi Paolo e Carlo, Farmacia

**Introduzione.** La schizofrenia, grave disturbo psicotico che comporta disfunzioni cognitive, comportamentali ed emotive colpisce circa l'1,1% della popolazione sopra i 18 anni. La prima linea di trattamento di questa patologia è rappresentata dagli antipsicotici orali. Il paziente schizofrenico è un paziente con una scarsa consapevolezza della malattia e nei periodi di acutizzazione della sintomatologia non riesce a garantire una buona compliance farmacologica. L'aderenza al trattamento è fondamentale per evitare il fallimento terapeutico, infatti, numerosi studi hanno dimostrato la correlazione tra scarsa aderenza alla terapia e aumento delle riaccerbazioni psicotiche e delle riospedalizzazioni. Per i pazienti che non riescono a garantire una buona compliance con il trattamento orale esistono formulazioni depot long-acting che permettono la somministrazione bisettimanale (risperidone) o mensile (paliperidone, aripiprazolo, olanzapina). All'interno della nostra realtà i cps richiedono settimanalmente i farmaci con un apposito modulo dove vengono indicati: nome e cognome del paziente, farmaco, posologia e data di somministrazione. Il farmacista valuta la richiesta, distribuisce i farmaci e una volta avvenuta la somministrazione della terapia, riceve le ricette ed effettua la verifica con il form iniziale. In questa analisi ci si pone come obiettivo quello di valutare se nella pratica clinica questi farmaci hanno effettivamente una maggiore compliance.

**Materiali e metodi.** È stata valutata l'aderenza dei 134 pazienti in trattamento nell'arco del 2015 presso quattro diversi Centri Psicosociali afferenti all'Ospedale così distribuiti: CPS I 24 pazienti, CPS II 49, CPS III 17 e CPS IV 44 pazienti. I dati sono stati ricavati dal sistema gestionale interno che registra le somministrazioni per ciascun paziente.

**Risultati.** Il 90% (121/134) dei pazienti ha seguito la terapia correttamente e le percentuali di aderenza alla terapia dei singoli CPS sono state rispettivamente: CPS 1 95,80%, CPS 2 87,70%, CPS 3 82,30% e CPS 4 93,20%. Dall'osservazione dei dati è emerso che solo il 10% dei pazienti non ha aderito correttamente alla terapia, dato sicuramente incoraggiante considerando la tipologia di pazienti in trattamento, inoltre non ci sono rilevanti differenze di aderenza tra i diversi cps.

**Conclusioni.** All'interno della nostra realtà abbiamo potuto constatare che il livello di aderenza alla terapia con antipsicotici long acting è elevato (90%) frutto sicuramente del farmaco e dell'organizzazione dei cps che permette una gestione migliore di questa tipologia di pazienti.

**Bibliografia.** Compliance in the treatment of schizophrenia, Paola Rocca, Laura Pulvirenti, Michela Giugiaro, Filippo Bogetto Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università di Torino, Rivista di psichiatria 2006;41:5.

### FARMACI OFF-LABEL IN PSICHIATRIA: RICHIESTA DI INTRODUZIONE NELLA LISTA 648/96

Davide Ferrante,<sup>1</sup> Flavio Niccolò Baretta,<sup>1</sup> Marcello Sottocorno,<sup>1</sup> Anna Nicoli,<sup>2</sup> Massimo Rabboni,<sup>2</sup> Antonia Talenti,<sup>3</sup> Bianca Taddei,<sup>1</sup> Gian Carlo Taddei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ASST Papa Giovanni XXIII, Farmacologia Clinica

<sup>2</sup>ASST Papa Giovanni XXIII, Salute Mentale

<sup>3</sup>Università di Milano, Scuola Specializ. in Farmacia Ospedaliera

**Introduzione.** Il Dipartimento di Psichiatria della nostra ASST ha richiesto la collaborazione del Dipartimento di Farmacologia Clinica (DFC) per l'istanza di inserimento ad AIFA dei medicinali, ad oggi utilizzati come off-label in ambito psichiatrico, nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96. A tal proposito, con la collaborazione dello Psichiatra, abbiamo valutato alcune indicazioni terapeutiche, i relativi farmaci e i

criteri per poter raccogliere la documentazione necessaria da inviare all'AIFA per completare l'iter d'inclusione.

**Materiali e metodi.** Nel corso dei primi sei mesi del 2016, la Farmacia ha selezionato, in accordo con il Clinico, le pubblicazioni presenti nella banca dati PubMed, dal 1986 ad oggi, riguardanti l'utilizzo di: Olanzapina e Valproato nel Disturbo Borderline della Personalità; Clozapina nel Disturbo Bipolare Resistente (DOC-TRBD); Aripiprazolo, Aloperidolo, Risperidone e Quetiapina nel trattamento del Disturbo Ossessivo Compulsivo; Quetiapina, Lamotrigina e Aripiprazolo in pazienti con Psicosi aggravata dall'utilizzo di sostanze d'abuso (Cocaina); uso di Amfetaminici in pazienti affetti da Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD).

**Risultati.** Sono stati individuati un totale di 191 articoli. Da un'analisi preliminare sono state selezionate 127 pubblicazioni comprendenti solo studi di fase I o superiore, escludendo analisi pre-cliniche di binding recettoriale o test sull'animale. Successivamente, insieme al Clinico, sono state scelte 15 pubblicazioni in base al livello di pertinenza per l'outcome richiesto, la data di pubblicazione dello studio e la "forza" del dato clinico. Inoltre, per valutare in maniera oggettiva la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni presenti negli studi, è stato utilizzato il metodo di classificazione GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), il quale permette di attribuire una diversa validità scientifica in relazione alla natura degli studi considerati. Sono stati selezionati, per i vari farmaci considerati, 3 meta-analisi, 4 review sistematiche, 5 studi doppio cieco randomizzati e 3 studi open-label. Ulteriori dati sulla durata del trattamento, dosaggio e sui criteri d'inclusione dei pazienti sono stati estrapolati dagli articoli originali citati nelle diverse pubblicazioni.

**Conclusioni.** Da una prima analisi possiamo affermare che ad oggi la letteratura non fornisce dati clinici esaustivi per tutti i trattamenti presi in considerazione. Tuttavia, per quanto riguarda il trattamento di ADHD, DOC e Borderline, risulta possibile la compilazione della documentazione richiesta da AIFA. La Farmacia e la Psichiatria stanno verificando inoltre ulteriore letteratura per sostenere soprattutto quanto richiesto per la compilazione della domanda alla Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS).

### ARIPIPRAZOLO PER I DISORDINI DELLO SPETTRO AUTISTICO: FARMACISTA E NEUROPSICHIATRA INFANTILE NELLA PRESCRIZIONE OFF-LABEL

Pasqualina Mangiacapra,<sup>1</sup> Simonetta Biondi,<sup>1</sup>

Stefania Dell'Orco,<sup>1</sup> Patrizia Garzia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ASL Roma 6, Del Territorio

<sup>2</sup>ASL Roma 6, Neuropsichiatria

**Introduzione.** Le sindromi da alterazione dello sviluppo psicologico, definiti Disturbi dello Spettro Autistico, sono uno dei quadri più invalidanti dell'età evolutiva per le gravi conseguenze sullo sviluppo cognitivo, affettivo e relazionale. Negli studi condotti vi sono evidenze sull'uso dei psicofarmaci per ASD, neurolettici, metilfenidato e antidepressivi. Tra i neurolettici di seconda generazione risperidone, olanzapina e aripiprazolo, sono utilizzati soprattutto per l'irritabilità e le stereotipie. Nel nostro caso la scelta è l'aripiprazolo per il peculiare meccanismo d'azione, agonista parziale sui recettori D2 e 5HT1A e antagonista sui 5HT2A e per la ridotta rilevanza di effetti collaterali ai bassi dosaggi. Con basse concentrazioni in monoterapia i D2 sono occupati per 85% con bassa attività intrinseca ed effetti extrapiramidali ridotti. Il suo utilizzo è Off-label, pertanto è necessaria la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, effettuata da professionisti chiamati a valutare i singoli casi tenendo conto della sfera scientifica, economica, etica e morale. Scopo del nostro studio è stato quello di migliorare i comportamenti, ridurre l'irritabilità e l'oppositività, aumentando l'attenzione e nel contempo assicurare una buona tollerabilità.

**Materiali e metodi.** È stata analizzata la documentazione Off-label redatta dall'U.O. di Neuropsichiatria Infantile ASLRM6 di Ariccia su modulistica riportante: assunzione di responsabilità, mancanza di alternativa terapeutica, studi scientifici, consenso informato, relazione attestante il miglioramento della qualità di vita. È stata valutata la spesa economica. L'autorizzazione è rilasciata dalla Direzione Sanitaria. Sono stati osservati 6 pazienti (5 maschi ed 1 femmina) con grado lieve o moderato, solo uno presentava disabilità intellettiva. Età media di inizio terapia 6-8 anni, trattamento da 3 mesi a 3 anni con dose media di 2.5 mg/die. Dopo 8 settimane i pazienti sono stati valutati con check list compilate dai caregivers, dal medico e