

Monitoraggio e controllo dei consumi nella terapia antifungina in ospedale: i risultati di un'esperienza

Francesco Cattel*

* Farmacia Ospedaliera, A.S.O. "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino, Italy

ABSTRACT

Introduzione: Il numero e la gravità delle infezioni fungine (IFI) sono aumentate negli ultimi anni, a causa di un numero sempre maggiore di pazienti immunocompromessi, in seguito a vari tipi di trapianti o terapie immunosoppressive. Ambisome® (AMB) e Abelcet® (ABLC) sono le specialità medicinali contenenti rispettivamente amfotericina B liposomiale e lipidica e rappresentano una spesa considerevole all'interno dell'A.S.O. San Giovanni Battista di Torino; per questo motivo si è attivato un attento monitoraggio dei consumi da parte dei farmacisti di dipartimento ospedaliero.

Obiettivo: Il presente lavoro descrive l'esperienza della Farmacia dell'A.O.U San Giovanni Battista di Torino il cui obiettivo è stato quello di definire, nel trattamento delle IFI, un possibile switch della terapia dalla forma liposomiale (Ambisome® - AMB) più costosa a quella lipidica (Abelcet® - ABLC) meno costosa per l'ospedale, laddove le due specialità potessero ritenersi equiparabili dal punto di vista clinico.

Metodi: Sono stati elaborati dei protocolli per un'ottimizzazione dell'impiego del consumo di farmaci antifungini, con l'accordo dei clinici dei vari reparti, dopo un'attenta revisione della letteratura ed in base a linee guida condivise. Sono stati confrontati i dati di consumo e di spesa del primo semestre del 2010 (prima dell'attivazione del gruppo di lavoro) vs. il primo semestre del 2011 (dopo attivazione del gruppo di lavoro).

Risultati: Nei primi 6 mesi del 2010 sono state consumate in media 667 confezioni di AMB con una contrazione dell'11% nel 2011. Per quanto riguarda ABLC le confezioni sono aumentate da 202 del 2010 a 426 del 2011, con un forte incremento rispetto all'anno precedente. Nei primi 6 mesi del 2010 sono state somministrate, tra amfotericina B lipidica e liposomiale, un totale di 2164 dosi mentre nel primo semestre 2011 sono state utilizzate 2635 dosi. L'incremento nel 2011 delle confezioni (+ 15,5%) e del numero delle dosi (+21,8%) è stato però bilanciato da uno spostamento vs. una formulazione meno costosa (ABLC) con una netta contrazione (-15%) del costo medio per dose somministrata ed un incremento di spesa limitato al 3,5%. La strategia di condivisione tra clinico e farmacia ha permesso un risparmio potenziale compreso tra il 15% e il 18% della spesa per farmaci antifungini.

Francesco Cattel
Farmacia Ospedaliera, A.S.O.
"S. Giovanni Battista - Molinette"
C. Bramante 88 - 10126 Torino, Italy - IT
Tel. +39 011.6334562
Fax +39 011.6335774
Email: fcattel@molinette.piemonte.it

Conclusioni: Il confronto diretto tra clinici e farmacia ospedaliera ha permesso affrontare il problema del consumo e della spesa dei farmaci antifungini nel trattamento delle IFI; In questo modo è stato possibile ottenere più salute, ossia un numero di dosi maggiori somministrate, mantenendo però sotto controllo la crescita della spesa sanitaria.

Key words: IFI; amphotericin B; cost analysis; budget impact analysis. pharmaco-economics, healthcare costs.

INTRODUZIONE

Negli ultimi 20 anni si è verificato un aumento del numero totale di infezioni fungine invasive (IFI) e di infezioni causate da patogeni rari ed emergenti. Questo è dovuto alla crescente popolazione di pazienti immunocompromessi a rischio di sviluppare infezioni fungine come conseguenza di un trapianto, o in soggetti che ricevono chemioterapie fortemente immunosoppressive. Sono ad alto rischio di infezione fungina anche i pazienti affetti da HIV e gli esposti ad alte dosi di corticosteroidi. Inoltre, i progressi nella medicina permettono una maggiore sopravvivenza dei pazienti con condizioni cliniche molto critiche rendendoli però più vulnerabili alle IFI.^{1,2,3} Un'ampia varietà di patogeni può essere responsabile dell'infezione fungina. Storicamente, le specie di *Candida* sono state per lungo tempo gli agenti patogeni più frequentemente isolati nelle varie colture.^{4,5} Tuttavia l'epidemiologia è radicalmente cambiata negli ultimi anni e si riscontrano sempre più frequentemente infezioni da *Aspergillus*.^{6,7,8,9,10} Da un lavoro condotto negli US nel 2006¹¹ sulle specie fungine responsabili delle micosi invasive è emerso che il 75% dei principali agenti patogeni nelle IFI sono rappresentati da: *Candida* (42%) *Aspergillus* (29%) e *Cryptococcus* (4%). Attualmente nell'area mediterranea sono molto frequenti le IFI dovute ad infezioni da *Aspergillus*, il più comune è il *Fumigatus* implicato nel 90% delle infezioni.^{12,13,14,15}

In ambito ospedaliero si utilizzano principalmente 3 classi di farmaci antifungini: polieni, azoli ed echinocandine. Ogni classe contiene vari principi attivi che, nonostante condividano il meccanismo d'azione, hanno indicazioni differenti che vanno dalla profilassi, ad esempio posaconazolo o fluconazolo, alla terapia dell'infezione conclamata come l'amfotericina B, il voriconazolo o la caspofungina. Nonostante i polieni, in particolare l'amfotericina B, non siano i farmaci antimicotici più innovativi rimangono tra i più efficaci e si riscontrano molto raramente fenomeni di resistenza; motivo per cui vengono largamente utilizzati in ambito ospedaliero per il trattamento di varie tipologie di infezioni micotiche comprese le IFI.

Nei primi anni '90 furono sviluppate nuove formulazioni di Amfotericina B ovvero in dispersione colloidale, lipidica e liposomiale. Tali innovazioni tecnologiche permisero la somministrazione di dosaggi superiori e terapeuticamente più efficaci con una migliore tollerabilità¹⁶ rispetto alla formulazione convenzionale. La minore nefrotossicità associata alle forme lipidiche di amfotericina B è dovuta principalmente ad un inferiore accumulo del farmaco a livello renale. Studi su animali hanno dimostrato che in seguito alla somministrazione delle varie formu-

lazioni si sono rivelate simili le concentrazioni di farmaco a livello renale per le forme lipidica e liposomiale mentre si è rivelata pericolosamente più tossica la concentrazione della forma di amfotericina B come deossicolato.¹⁶ Tali differenze rispecchiano il migliore profilo di tollerabilità delle forme lipidiche e liposomiali, tecnologicamente più avanzate. La forma colloidale non viene ormai più utilizzata a causa di pericolosi effetti collaterali legati all'infusione come l'ipossia.¹⁷

Tra le formulazioni di amfotericina B in complessi lipidici e in forma liposomiale ci sono tuttavia differenze legate alla cinetica. Studi su modelli animali hanno dimostrato che la forma lipidica si accumula maggiormente in polmoni, fegato e milza rispetto alla forma liposomiale.^{18,19} Tuttavia non si sono rivelate differenze nell'efficacia delle due differenti formulazioni contro candidiasi e aspergillosi polmonari.²⁰ Le resistenze verso l'amfotericina B si riscontrano molto raramente; sono state segnalate alcune specie resistenti di *Candida* (*glabrata*, *Krusei*, *lusitanae*)^{21,22,23} e di *aspergillo* (*flavus*, *ustus*, *terreus*).^{24,25,26}

Nell'ambito dell'antibiotico-terapia delle IFI il farmacista occupa un ruolo fondamentale al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva, il monitoraggio e il controllo della spesa farmaceutica. Questo equilibrio è regolato dal rapporto professionale che intercorre tra medico e farmacista: il primo ha il compito di ricercare la terapia più efficace per il paziente, il secondo di verificare che tale scelta rientri nei canoni della legalità definita dagli organismi istituzionali quali l'EMA e l'AI-Fa. All'interno dell'A.O.U San Giovanni Battista di Torino i farmacisti redigono regolarmente dei report con lo scopo di monitorare costi e consumi relativi alle varie categorie di farmaci presenti in prontuario ospedaliero. Negli ultimi anni, in alcuni reparti, la spesa delle terapie antimicotiche si è rivelata maggiore della spesa relativa ai farmaci antineoplastici; per questo motivo nel corso del 2010 la Farmacia Ospedaliera si è posta come obiettivo quello di sviluppare un'attività, condivisa con i clinici, allo scopo di mantenere sotto controllo la spesa farmaceutica per il trattamento delle IFI. Il presente lavoro descrive l'esperienza in corso della Farmacia dell'A.O.U San Giovanni Battista di Torino il cui obiettivo è stato quello di definire, nel trattamento delle IFI, un possibile *switch* della terapia dalla forma liposomiale (Ambisome® - AMB) a quella lipidica (Abelcet® - ABLC), laddove le due specialità potessero ritenersi equiparabili dal punto di vista clinico, tramite un percorso terapeutico condiviso con i clinici di reparto.

MATERIALI E METODI

Durante il secondo semestre del 2010, sono stati organizzati incontri informativi con cadenza mensile tra farmacia ospedaliera e clinici coinvolti nella gestione delle IFI all'interno dell'A.O.U San Giovanni Battista di Torino, al fine di poter trovare una soluzione che permettesse un'adeguata razionalizzazione delle risorse sanitarie per il trattamento di questa tipologia di pazienti, dopo aver informato i vari clinici responsabili a proposito di consumi e conseguenti costi delle terapie antifungine. Dai report interni di consumo e di spesa era infatti emerso che la specialità medicinale che maggiormente aveva influito sulle spese relative ai farmaci antifungini era stata l'amfotericina B liposomiale (Ambisome® - AMB).

All'interno del prontuario ospedaliero si è infatti riscontrato la presenza di varie forme farmaceutiche contenenti amfotericina B; è stato quindi ipotizzato l'utilizzo di diverse formulazioni del poliene meno costose nel caso in cui fosse stata provata la stessa efficacia in vari studi presenti in letteratura. Il motivo per cui la farmacia dell'Ospedale ha agito in questa direzione lo si può facilmente osservare considerando la differenza dei prezzi ex factory tra le specialità di amfotericina B liposomiale e lipidica come indicato in **Tabella 1**.

Tabella 1 | Prezzi a confezione delle specialità di Amfotericina B liposomiale e lipidica

	Amfotericina B Liposomiale	Amfotericina B Lipidica	Differenza
	AMB	ABLC	
	Ambisome®	Abelcet®	
Prezzo al pubblico	3.262,20 €	1.421,90 €	56%
Prezzo ex-factory o % di sconto equivalente	1.976,61 €	861,55 €	

I prezzi indicati in tabella non sono i prezzi ottenuti nelle gare effettuate in ospedale. E' stata utilizzata la stessa percentuale di sconto per entrambe le specialità a partire dal prezzo al pubblico (per Abelcet® - ABLC non è possibile infatti reperire il prezzo ex factory di cessione ospedaliera), per poter valutare dati il più possibile oggettivi e non legati alla soggettività della singola struttura ospedaliera. Dai prezzi indicati si può valutare l'importanza in termini di spesa delle due specialità considerate, con differenze che arrivano al 56%. Le due specialità presentano confezionamenti differenti per cui il prezzo deve essere valutato alla luce del contenuto di ogni confezione. La confezione di Ambisome® AMB contiene 10 flaconi, ogni flacone contiene 50 mg di Amfotericina B e la dose standard da somministrare per un adulto di 70 Kg è di 3mg/Kg ovvero 210 mg (indicazioni da scheda tecnica). Per quanto riguarda l'Abelcet® - ABLC) la confezione contiene 10 flaconi, ogni flacone contiene 100 mg di Amfotericina B e la dose standard da somministrare per un adulto di 70 Kg è di 5mg/Kg ovvero 350 mg. Il costo per la somministrazione e la premedicazione per i due trattamenti è risultato, per entrambe le strategie, pari a €. 10,50; per questa ragione, essendo il costo comune ad entrambi i trattamenti non è stato incluso nel confronto diretto secondo una logica di confronto a costi marginali.^{27, 28}

Gruppo di lavoro e definizione del percorso terapeutico condiviso di *switch*

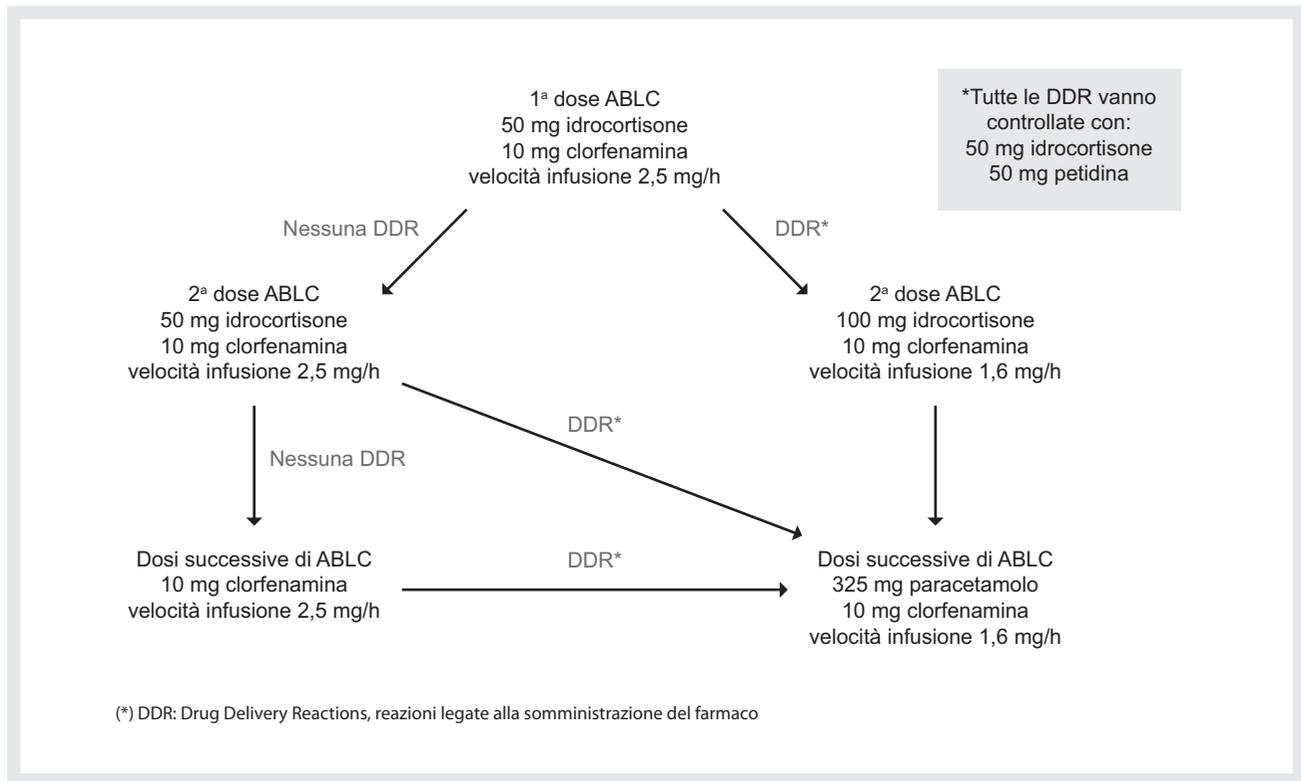
Si è pertanto costituito all'interno A.O.U San Giovanni Battista un gruppo di lavoro composto dalla Farmacia ospedaliera e dai clinici responsabili dei reparti di "Anestesia e Rianimazione", "Chirurgia generale – degenza trapianti" e "Gastroepatologia Terapia intensiva" in cui si è riscontrato un'elevata spesa di antifungini. Questo gruppo di lavoro si è posto come obiettivo quello di definire un percorso terapeutico condiviso per poter definire un possibile *switch* della terapia

dalla forma liposomiale con prezzo più elevato (Ambisome® - AMB) a quella lipidica, che presenta invece un prezzo più contenuto (Abelcet® - ABLC). Il gruppo di lavoro, coordinato dalla farmacia interna, ha concordato un piano di lavoro caratterizzato dalla necessità di poter controllare e di evidenziare un appropriato utilizzo dell'amfotericina B ed un adeguato controllo delle reazioni avverse in tutte le sue formulazioni; a tale proposito il gruppo di lavoro si è soffermato sull'analisi di due lavori risultati centrali per tale aspetto. Il lavoro di riferimento utilizzato per redigere le modalità di *switch* è stato quello di Craddock et al.²⁹ in cui vengono analizzati tutti i trial clinici relativi agli studi sull'efficacia e sugli effetti collaterali relativi all'utilizzo delle varie formulazioni di amfotericina B. Gli effetti collaterali transitori più frequentemente osservati in seguito alla somministrazione di amfotericina B sono risultati febbre e brividi. Vari studi hanno evidenziato che tali sintomi sono meno frequenti e di minore intensità con formulazioni lipidiche e liposomiali rispetto alla formulazione convenzionale.^{30,31,32} Inoltre tali reazioni avverse si verificano molto più frequentemente in corrispondenza della prima somministrazione e generalmente tendono a diminuire con le dosi successive. Le reazioni avverse sarebbero correlate con la capacità dell'Amfotericina B di indurre il rilascio di citochine infiammatorie come IL-1 e TNF α dalle cellule mononucleate.³³ L'azione di tali citochine causerebbe un'alterazione del *set point* ipotalamico portando ai sintomi di febbre e brividi.^{34,35}

Sono state quindi individuate varie categorie di farmaci con l'obiettivo di ridurre gli effetti collaterali quali: corticosteroidi, FANS, aspirina, paracetamolo, dantrolene, e analgesici narcotici.³⁶ Diversi autori hanno descritto, in vari studi, il razionale secondo cui sono stati impostati i pretrattamenti; è stata riscontrata un'estrema variabilità sia per quanto riguarda il tipo di farmaco, sia per quanto riguarda le posologie scelte dai vari clinici al fine di prevenire le reazioni avverse.^{37,38} Tra le varie formulazioni di amfotericina B considerate, la forme liposomiale e lipidica si sono rivelate le più sicure mentre la formulazione convenzionale ha evidenziato minore maneggevolezza in termini di reazioni avverse.

L'altro lavoro impiegato nella definizione di questi percorsi interni di *switch* della terapia dalla forma liposomiale (AMB) a quella lipidica (ABLC) è stato il lavoro farmaco-economico di Kutty et al.³⁹ che ha confrontato le formulazioni lipidica (ABLC) e liposomiale (AMB) di amfotericina B in una analisi di minimizzazione dei costi. In questo studio entrambi i farmaci sono stati somministrati al dosaggio di 4.3 mg/Kg e la maggioranza dei pazienti (ABLC 89%, LAB 88%) ha ricevuto una premedicazione principalmente con paracetamolo e/o difenidramina 30 minuti prima che venisse somministrata la terapia antifungina. I dati raccolti dimostrano che le reazioni avverse sono state inferiori con ABLC rispetto al gruppo trattato con LAB (11% ABLC, 24% LAB), anche se tale differenza non si è rivelata statisticamente significativa. Da osservare però che gli autori di questo studio non confermano la maggiore sicurezza di una formulazione rispetto all'altra, ma sostengono che l'incidenza di reazioni avverse coincide con la percentuale di pazienti che avevano precedentemente ricevuto la premedicazione, a prescindere dalla formulazione di amfotericina B utilizzata. Come sostenuto da Craddock et al.²⁹,

Figura 1 | Schema di premedicazione e modalità di infusione di ABLC utili a ridurre l'incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione di dosi ripetute di ABLC



Fonte: Craddock C. et al. Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex. Expert Opinion, Drug Saf. 2010

considerando i vari trial clinici descritti in letteratura non è stato possibile indicare quale tra le formulazioni di amfotericina B lipidica e liposomiale possa essere migliore in termini di sicurezza ed efficacia.

Il gruppo di lavoro ha quindi definito che, dal momento che entrambe le formulazioni presentano indicazioni simili, laddove le due formulazioni possano essere utilizzate secondo indicazioni con pari sicurezza ed efficacia, in una logica di contenimento della spesa, la scelta debba ricadere sulla specialità con prezzo inferiore, ossia la formulazione lipidica (ABLC). Craddock et al.²⁹, al fine di evitare le possibili reazioni avverse, hanno elaborato delle linee guida basate su pochi semplici punti fondamentali, ritrovati in molti studi clinici in cui venivano osservate le reazioni avverse legate alla somministrazione di amfotericina B in forma lipidica. Le operazioni consigliate dagli autori al fine di ridurre le reazioni avverse dovute alla somministrazione del farmaco in forma lipidica sono descritte nella **Figura 1**.

Il gruppo di lavoro si è infine soffermato sulla gestione degli effetti collaterali precedentemente citati, ovvero febbre e brividi, il clinico deve prestare molta attenzione a preservare la funzione renale.⁴⁰ La disidratazione è il più importante fattore di rischio che può contribuire allo sviluppo di danni a livello renale in seguito all'assunzione di amfotericina B in tutte le sue formulazioni, incluse le lipidiche

e liposomiali. ⁴¹ E' molto importante che il paziente mantenga un'adeguata idratazione sia prima che dopo la somministrazione della terapia antifungina. Molti studi clinici analizzati suggeriscono infatti che un'adeguata idratazione possa prevenire la nefrotossicità frequentemente riscontrata in seguito alla somministrazione di amfotericina B. ⁴² I sintomi di danneggiamento renale si verificano a carico del glomerulo e portano a squilibri nelle concentrazioni ematiche di vari elettroliti, principalmente il potassio. L'ipokaliemia seguente alla somministrazione di amfotericina B può essere controllata somministrando una soluzione reidratante per via orale o una soluzione salina per via endovenosa. ⁴³ Craddock et al.²⁹ suggeriscono infine di mantenere il paziente adeguatamente idratato al fine di preservare la funzionalità renale.

Valutazione dati di consumo e monitoraggio della spesa

Una volta definite le strategie da adottare dal punto di vista dell'appropriatezza prescrittiva in ambito clinico attraverso cui è possibile effettuare lo *switch* della terapia dalla forma liposomiale (AMB) a quella lipidica (ABLC), è stato impostato un meccanismo di verifica interna sui dati prescrittivi e di andamento della spesa all'interno dell'A.O.U San Giovanni Battista di Torino. I dati di consumo e di spesa per confezioni e per dosi somministrate sono stati identificati con cadenza mensile. Al fine di avere un periodo temporale omogeneo di confronto, prima e dopo la definizione del percorso condiviso di *switch*, sono stati confrontati i dati di con-

Tabella 2 | Risultati: consumo di amfotericina B, costi e variazioni nel periodo di sperimentazione (1° semestre 2010 vs. 1° semestre 2011)

	Periodo di riferimento: Gennaio - Giugno 2010				
	Numero di confezioni consumate	Numero di dosi somministrate	Costo totale nel semestre	%	Costo medio per dose somministrata
Ambisome® (AMB)	667	1.587	€ 1.317.740	88,4%	€ 830,33
Abelcet® (ABLC)	202	576	€ 173.746	11,6%	€ 301,64
Totale	869	2.163	€ 1.491.486	100,0%	€ 689,55

	Periodo di riferimento: Gennaio - Giugno 2011				
	Numero di confezioni consumate	Numero di dosi somministrate	Costo totale nel semestre	%	Costo medio per dose somministrata
Ambisome® (AMB)	595	1.416	€ 1.176.083,00	76,2%	€ 830,57
Abelcet® (ABLC)	426	1.218	€ 367.307,00	23,8%	€ 301,57
Totale	1.021	2.634	€ 1.543.390,00	100,0%	€ 585,95

Confronto % 2011 vs. 2010	17,5%	21,8%	3,5%	-15,0%
----------------------------------	--------------	--------------	-------------	---------------

	Costo teorico atteso	Risparmio potenziale
Confronto 2011 vs. 2010: dosi 2010 su costo medio 2011	€ 1.267.407,96	-€ 224.078,04
Confronto 2011 vs. 2010: dosi 2011 su costo medio 2010	€ 1.816.261,73	-€ 272.871,73

sumo e di spesa del primo semestre del 2010 (prima dell'attivazione del gruppo di lavoro) vs. il primo semestre del 2011 (dopo attivazione del gruppo di lavoro).

RISULTATI

Come conseguenza delle azioni intraprese, i consumi relativi ad Ambisome® (AMB) e Abelcet® (ABLC) sono molto variati come si evince dalla **Tabella 2** durante i due semestri di osservazione. Nei primi 6 mesi del 2010 sono state consumate in media 667 confezioni di Ambisome® mentre nei primi 6 mesi del 2011 il consumo si è ridotto fino a 595 in media con una riduzione dell'11%. Per quanto riguarda L'Abelcet® le confezioni sono aumentate da 202 del primo semestre 2010 a 426 del primo semestre 2011, con un forte incremento del 111% rispetto all'anno precedente. La quantità delle confezioni consumate non chiarisce tuttavia quanto sia variato realmente variato il consumo. Considerando la posologia standard descritta in precedenza, sempre dalla **Tabella 2** è possibile valutare le variazioni in termini di dosi somministrate. Nei primi 6 mesi del 2010 sono state somministrate, tra amfotericina B lipidica e liposomiale, un totale di 2164 dosi mentre nel primo semestre 2011 sono state utilizzate 2635 dosi. Dalla **Tabella 2** appare inoltre evidente l'incremento nel 2011 delle confezioni (+ 15,5%), del numero delle dosi (+21,8%), mentre il costo totale nel semestre è aumentato solo del 3,5%, con una netta contrazione (-15%) del costo medio per dose somministrata. E' evidente l'azione di informazione e condivisione attuata della farmacia ospedaliera con la componente clinica a far sostituire, quando possibile, la prescrizione di amfotericina B dalla formulazione più costosa a quella meno costosa; nel primo semestre 2010 sono state consumate 3,3 confezioni di Ambisome® ogni confezione di Abelcet® mentre nel 2011 il rapporto è variato sensibilmente ovvero 1,39 confezioni di Ambisome® per ogni Abelcet®.

Sempre dalla **Tabella 2** si evidenzia che moltiplicando il numero di dosi del 2010 al costo medio per dose somministrata del 2011 il risparmio potenziale sarebbe stato -€ 224.078,04 (il 15% circa), mentre moltiplicando il numero di dosi del 2011 al costo medio per dose somministrata del 2010 il risparmio potenziale sarebbe stato -€ 272.871,73 (il 18% circa). In questo modo è stato possibile ottenere più salute, ossia un numero di dosi maggiori somministrate, mantenendo però sotto controllo la crescita della spesa sanitaria.

DISCUSSIONE

Il lavoro descritto presenta il risultato dell'esperienza di monitoraggio e controllo dei costi e dei consumi antifungini all'interno dell'azienda ospedaliera A.O.U San Giovanni Battista di Torino. Quotidianamente i farmacisti impiegati in tale struttura si trovano a dover controllare la spesa farmaceutica crescente a fronte di budget limitati. Attraverso l'elaborazione di report, i farmacisti di dipartimento svolgono un ruolo fondamentale per quanto riguarda il monitoraggio della spesa farmaceutica. Grazie al confronto diretto con i clinici è stato possibile affrontare il problema relativo all'ingente spesa relativa al consumo dei farmaci antifungini nel trattamento delle IFI e sono state elaborate delle linee guida interne che per-

mettessero di utilizzare il farmaco meno costoso, ma contemporaneamente di pari efficacia. Le soluzioni sono state elaborate in seguito ad un'attenta revisione della letteratura al fine di comprendere se si potesse utilizzare l'amfotericina B lipidica anziché liposomiale per trattare varie tipologie di infezioni fungine. La proposta di "switch" da una forma farmaceutica lipidica ad una liposomiale è risultata come logica conseguenza da una attenta valutazione della letteratura. In letteratura sono infatti presenti molti lavori in cui vengono valutati i rapporti di costo-efficacia tra Abelcet ed Ambisome,^{44,45,46} e molti di questi hanno rilevato che l'Abelcet® è risultato più costo-efficace rispetto alle altre forme farmaceutiche contenenti Amfotericina B.

Alla luce degli evidenti risultati ottenuti si può intuire quanto il farmacista di dipartimento possa rappresentare una figura di riferimento per quanto riguarda il monitoraggio e il controllo delle prescrizioni, la razionalizzazione delle risorse ed il conseguente risparmio economico mantenendo la massima qualità del trattamento in termini di cura del paziente. In particolare il lavoro di condivisione con la componente clinica dell'ospedale ha permesso un risparmio potenziale intorno al 15% - 18% della spesa complessiva, incrementando ulteriormente il numero di dose somministrate ai pazienti con infezioni fungine, mantenendo però sotto stretto controllo la spesa farmaceutica. Dal lavoro proposto, l'aumento delle dosi è stato del 21,78%, mentre la spesa ha subito un aumento solo del 3,5%. Una maggiore quantità di pazienti con infezioni fungine o la necessità di terapie di più lunga durata sono state la causa di un maggior consumo di amfotericina B. Il lavoro tuttavia presenta alcuni limiti di valutazione. Innanzitutto le due formulazioni di amfotericina B sono state considerate sovrapponibili dal punto di vista dell'efficacia, sulla base della letteratura analizzata; questo aspetto cruciale del ns. lavoro deve però essere verificato e confrontato in pratica clinica; il lavoro della Farmacia si è concentrato esclusivamente nel condividere con la parte clinica le modalità di switch tra la formulazione più costosa a quella meno costosa; non si sono però condivisi gli aspetti di reale necessità di trattamento di questa tipologia di pazienti. Infatti nel 2011 sono aumentati il numero dei pazienti trattati, tuttavia non si è impostato un analogo progetto per capire se realmente l'incremento di trattamento rispondesse ad una reale esigenza clinica. Tuttavia la discussione di questi aspetti necessita di ulteriori approfondimenti che solo studi clinici possono fornire.

In una situazione globale di risorse limitate, le valutazioni farmaco-economiche sono un prezioso contributo per gli amministratori sanitari che devono prendere le decisioni più appropriate in materia di assegnazione delle risorse, ma anche per i clinici che ogni giorno si trovano a gestire i pazienti affetti da questa patologia. I medici avvertono sempre più la necessità di utilizzare in modo quanto più razionale possibile gli strumenti terapeutici disponibili, non solo per spendere meno ma soprattutto per "spendere meglio" con l'intento di aumentare l'efficienza del sistema e ottenere più salute a parità di risorse utilizzate. Ogni studio farmaco-economico fissa infatti dei parametri che potrebbero essere non adatti in altre realtà come ad esempio il costo della specialità medicinale o altri costi relativi alla somministrazione del farmaco; è importante il ruolo della valutazione critica del

farmacista ospedaliero al fine di comprendere quali siano le informazioni rilevanti e che possano essere adattate ad uno specifico contesto ospedaliero.

Ai fini di una corretta prescrizione è molto importante conoscere le proprietà chimico-fisiche dei vari principi attivi (pH, solubilità, concentrazione, incompatibilità tra farmaci), le proprietà farmacologiche (farmacocinetica, schema posologico, interazioni), l'aspetto normativo (scheda tecnica, impiego on / off label), e l'aspetto economico (sostenibilità della spesa). La gestione delle terapie nelle Infezioni Fungine Invasive (IFI), data la sua complessità, richiede la conoscenza di tutti gli aspetti precedentemente citati; rappresenta quindi uno dei settori in cui si rivela fondamentale la collaborazione tra professionisti, in particolare tra medico e farmacista.

In conclusione, l'uso appropriato dei farmaci antifungini richiede un attento bilancio tra efficacia e tossicità del farmaco e farmacoeconomia. Queste informazioni sono parte del bagaglio di conoscenze pratiche e teoriche del farmacista ospedaliero che in collaborazione con gli altri professionisti dell'area sanitaria può aumentare fortemente la qualità delle cure utilizzando il farmaco migliore sotto ogni punto vista, in termini di efficacia terapeutica e di risparmio economico. E' opportuno infine continuare ad investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie.

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato grazie ad un *grant* non condizionato di TEVA Italia S.r.l. Milano.

BIBLIOGRAFIA

1. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA (2000) Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 181: 309-316. doi:10.1086/315193 PMid:10608780
2. Muhlemann K, Wenger C, Zenhausem R, Tauber MG (2005) Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 19: 545-550. PMid:15729382
3. Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, et al. (2001) Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 86: 862-870. PMid:11522544
4. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
6. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
7. Torres HA, Rivero GA, Lewis RE, et al. Aspergillosis caused by nonfumigatus *Aspergillus* species: risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:25-8.
8. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1237-42.
9. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-9.
10. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191:1350-60.
11. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1): S3-S14.
12. Denning DW (1998) Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26: 781-803; quiz 804-785.

13. Marr KA, Patterson T, Denning D (2002) Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 16: 875-894, vi. doi:10.1016/S0891- 5520(02)00035-1
14. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, et al. (2005) Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol* 131: 201-207. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05763.x PMID:16197450
15. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L (2002) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 100: 4358-4366. doi:10.1182/blood-2002-05-1496 PMID:12393425
16. Andes D, Safdar N, Marchillo K, Conklin R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:674-8
17. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
18. Lewis RE, Liao G, Hou J, et al. Comparative analysis of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B kinetics of lung accumulation and fungal clearance in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1253-8.
19. Olson JA, Adler-Moore JP, Schwartz J, et al. Comparative efficacies, toxicities, and tissue concentrations of amphotericin B lipid formulations in a murine pulmonary aspergillosis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2122-31.
20. Lewis RE, Albert ND, Hou J, et al. Comparative pharmacodynamics of amphotericin B lipid complex (ABL-C) and liposomal amphotericin B (L-AMB) in a murine model of acute invasive pulmonary zygomycosis. Presented at the 48th ICAAC; October 25-28, Washington, DC. Abstract M-2139 ; 2008.
21. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4419-31.
22. Clancy CJ, Nguyen MH. Correlation between in vitro susceptibility determined by E test and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1289-90.
23. Dick JD, Merz WG, Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:158-63.

24. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41:3623-6.
25. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. Comparison of in vitro activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1264-6.
26. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1032-7.
27. AIES - Italian Health Economics Association – Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Italian Guidelines proposal on how to conduct economic evaluation studies of health programs. *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles*; 2009;11:83–93. [Italian]
28. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition New York: Oxford University Press, 2006
29. Craddock C. et al. Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex. *Expert Opinion, Drug Saf.* 2010
30. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;40:511-20
31. Herbrecht R, Auvrignon A, Andre`s E, et al. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:77-82
32. Furebring M, Oberg G, Sjolín J. Side effects of amphotericin B lipid complex in the Scandinavian population. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:341-3
33. Rogers DP, Pearson MM, Cleary JD, et al. Differential expression of genes encoding immunomodulatory proteins in response to amphotericin B in human mononuclear cells identified by cDNA microarray analysis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:811-7
34. Cleary JD, Schwartz M, Rogers DP, et al. Effects of amphotericin B and caspofungin on histamine expression. *Pharmacotherapy* 2003;23:966-73

35. Conti B, Tabarean I, Andrei C, et al. Cytokines and fever. *Front Biosci* 2004;1:1433-49
36. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, et al. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of Amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1995;20:775-61
37. O'Connor N, Borley A. Prospective audit of the effectiveness of hydrocortisone premedication on drug delivery reactions following amphotericin B lipid complex. *Curr Med Res Opin* 2009;25:749-54
38. Paterson DL, David K, Mrcic M, et al. Pre-medication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTEC: data from the Patient Registry of Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex for Injection Clinical Tolerability (PRoACT) registry. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1392-400
39. Kuti JL, Kotapati S, Williams P, et al. Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. *Pharmacoeconomics* 2004;22:301-10
40. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):37-41
41. Mayer J, Doubek M, Doubek J, et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis* 2002;186:379-88
42. Bowden R, Ckandrasekar P, White M, et al. A double-blind randomized controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-66
43. Echevarria J, Seas C, Cruz M, et al. Oral rehydration solution to prevent nephrotoxicity of amphotericin B. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1108-12
44. Kutty et al. Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infection. *Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;42
45. Hovsepian M et al. Comparison of safety and cost effectiveness of Abelcet® and Amphotec®. *American Society of hospital pharmacist, Las Vegas*; 1999
46. Goff et al. A clinical and economic analysis of amphotericin B lipid complex versus amphotericin B. *Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy* 2002

