



REPORT 2022

MONITORAGGIO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A MEDICINALI IN ASUGI

A cura del Servizio aziendale di Farmacovigilanza
SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale – Area Giuliana

Servizio aziendale di Farmacovigilanza | SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale – Area Giuliana

Direttore SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale – Area Giuliana: Dott. Paolo Schincariol

Responsabile Locale di Farmacovigilanza: Dott.ssa Chiara Roni

Documento redatto da: Dott. Giuliano Ponis, Dr.ssa Claudia Sommaro, Dott.ssa Chiara Biasinutto, Dott.ssa Chiara Roni

Aprile 2023

Report Farmacovigilanza | Anno 2022

1. Andamento delle segnalazioni	4
2. Provenienza delle segnalazioni	6
2.1 Fonti di segnalazione.....	6
3. Gravità ed esiti delle reazioni segnalate	9
4. I farmaci e i vaccini coinvolti	11
4.1 Farmaci segnalati.....	11
4.2 Vaccini segnalati.....	12
4.3 Distribuzione per ATC.....	14
5. Analisi delle sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini.....	17
5.1 Tipologia di ADR - Focus su ADR gravi da farmaci.....	17
5.2 Tipologia di ADR - Focus su ADR gravi da vaccini.....	21
6. Modalità di segnalazione e referenti aziendali di farmacovigilanza	22
7. Discussione	23
8. Conclusioni	23

1. Andamento delle segnalazioni

Nota metodologica: al fine di una corretta interpretazione dei dati, si precisa che l'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) è stata costituita nel 2020, ma è stato possibile tracciare il dato completo relativo al numero di segnalazioni provenienti dall'area isontina (ex AAS 2 Bassa Friulana-Isontina) solo da luglio 2020. Pertanto, i dati riportati nel seguente report relativamente al periodo 2016 - I semestre 2020 si riferiscono esclusivamente all'area giuliana, mentre i dati dal II semestre 2020 in poi si riferiscono a tutta l'ASUGI.

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaco (ADR), pervenute presso il Servizio Aziendale di Farmacovigilanza di ASUGI e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 1 gennaio ed il 31 dicembre 2022 sono state in totale 1.282 (figura 1.1).

L'avvio della campagna vaccinale anti-covid19, che ha visto il suo esordio a gennaio 2021, e l'istituzione del progetto di farmacovigilanza attiva "Vigifarmacovax: sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino", volto a raccogliere dati sulle reazioni pediatriche post-immunizzazione, hanno determinato negli ultimi due anni un sostanziale incremento delle segnalazioni complessive, come atteso in considerazione del fatto che i progetti di farmacovigilanza attiva prevedono una ricerca organizzata e continua della segnalazione tramite sollecitazione all'inserimento delle reazioni avverse, a differenza delle segnalazioni ordinarie che sono di tipo spontaneo. Per una più agevole lettura dell'andamento delle segnalazioni spontanee in ASUGI, si riportano i numeri complessivi delle segnalazioni del 2021 e del 2022 al netto dei sopracitati fenomeni confondenti.

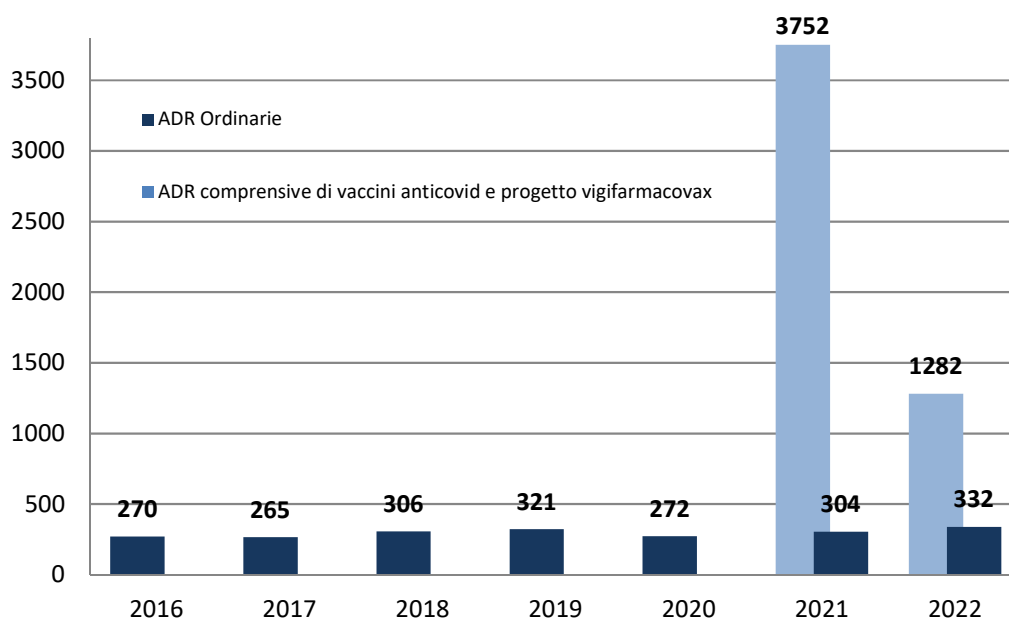


Figura 1.1 – Numerosità di ADR per anno rilevate in ASUGI dal 2016 al 2022. Si riportano, inoltre, i dati del 2021 e del 2022 al netto delle ADR relative ai vaccini anti-covid19 e al progetto vigifarmacovax.

Nel 2022 il tasso complessivo di segnalazioni in ASUGI è stato di 560 ogni 100.000 abitanti (popolazione residente 228.833, dati ISTAT 01.01.2022). Al netto delle segnalazioni per i vaccini anti-covid19 e il progetto Vigifarmacovax, il tasso annuo è stato di 148 segnalazioni ogni 100.000 abitanti, soddisfacendo i criteri dell'OMS, che ha fissato a 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti la soglia di riferimento da garantire.

Per quanto riguarda le schede di ADR da farmaco, si rileva un trend crescente nelle segnalazioni dal 2018, che riflette l'effetto delle iniziative promosse dal servizio aziendale di farmacovigilanza volte a informare i referenti di reparto e i coordinatori infermieristici riguardo al ruolo e agli

obiettivi di un monitoraggio continuo e attivo della sicurezza dei medicinali, e alla sollecitazione all'inserimento di reazioni avverse intercettate durante l'esercizio delle ordinarie funzioni della SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale – Area Giuliana. Nel 2021 si registra un incremento del 17% rispetto all'anno precedente, nel 2022 del 8,1%.

Relativamente alle schede di ADR da vaccini, invece, il trend negativo degli ultimi anni ha visto una controtendenza a partire dal 2021 con l'esordio della campagna vaccinale anti-covid19.

Nel complesso il trend di segnalazione dal 2020 è in crescita.

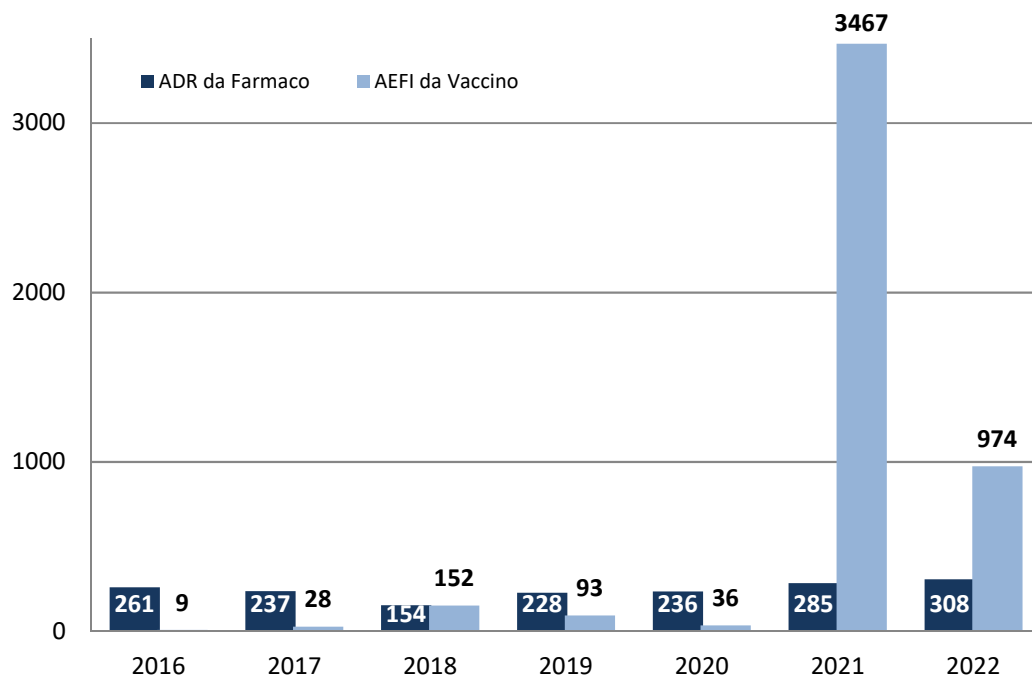


Figura 1.2 – Numerosità di ADR per anno distinte tra Farmaco e Vaccino rilevate in ASUGI dal 2016 al 2022.

La figura 1.3 riporta la proporzione tra le ADR da farmaci e da vaccini espressa in percentuale sul totale delle segnalazioni dell'anno considerato.

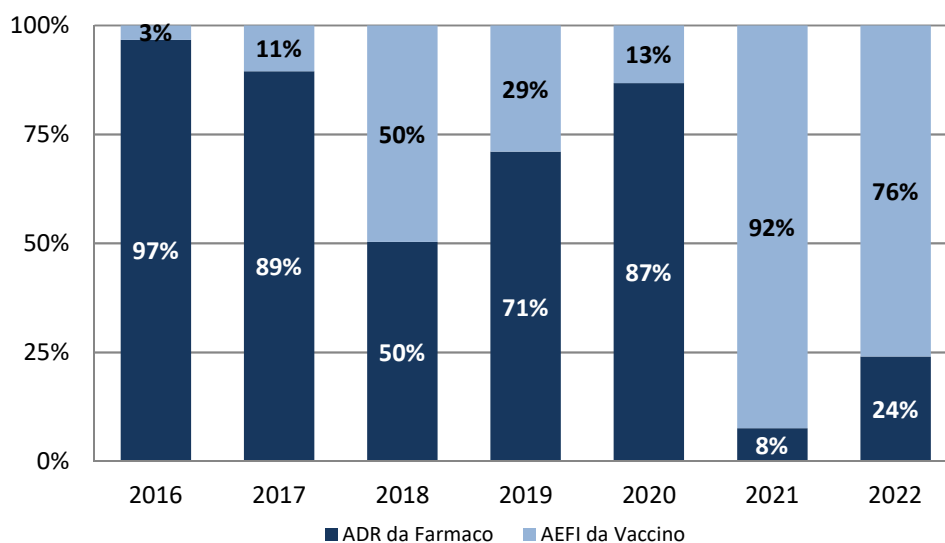


Figura 1.3 – Proporzione tra le ADR da farmaci e le AEFI da vaccini dal 2016 al 2022.

2. Provenienza delle segnalazioni

2.1 Fonti di segnalazione

La distribuzione delle fonti di segnalazione, ossia le figure segnalanti le schede di reazione avversa, è riportata nel seguente grafico. Complessivamente, si evidenzia l'importante contributo da parte di tutti gli operatori sanitari, oltre alla partecipazione dei cittadini nella segnalazione (prevalentemente di reazioni post immunizzazione) e dei medici di medicina generale. Nella categoria "Altro Operatore Sanitario" sono ricompresi tutti gli operatori sanitari diversi da medico e farmacista, quali ad esempio infermiere e assistente sanitario.

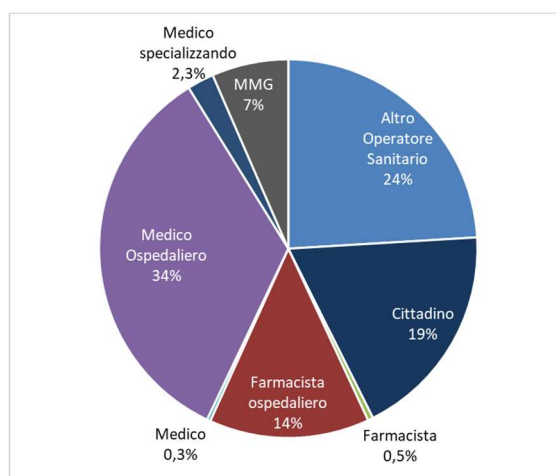


Figura 2.1 – Distribuzione delle segnalazioni in ASUGI nel 2022 distinte per fonte. (escluse le segnalazioni provenienti dal progetto di farmacovigilanza attiva Vigifarmacovax. Tot. = 657).

Di seguito vengono analizzate le segnalazioni di sospette ADR in relazione alle strutture aziendali da cui provengono. Considerando l'eterogeneità delle figure segnalanti, la seguente analisi si è focalizzata sulle figure professionali di medici, farmacisti e altri operatori sanitari aziendali. La tabella 2.2 riporta il numero di segnalazioni distinte per afferenza in area giuliana dal 2019 al 2022. La tabella 2.3 riporta il numero di segnalazioni distinte per afferenza in area isontina¹ dal 2021 al 2022.

Nel 2022 le segnalazioni di ADR sono pervenute da 29 strutture dell'area giuliana e 4 dell'area isontina. Le SC che maggiormente hanno segnalato sospette reazioni avverse sono SC Igiene e Sanità pubblica (TS), SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale (Area Giuliana) e SC Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (Monfalcone). Si registra un calo generale nel numero di segnalazioni, dovuto a una riduzione nelle segnalazioni da vaccino anti-covid19. Per contro, si registra un aumento delle segnalazioni complessive da farmaco. Si rileva un aumento nelle segnalazioni per le strutture di Cardiologia, Pneumologia, Clinica Patologie del Fegato, Gastroenterologia, Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Malattie Infettive, Nefrologia e Dialisi, Clinica Ortopedica e Traumatologica, Clinica Psichiatrica e Servizio Prevenzione e Protezione e Gestione Ambientale per l'area giuliana, Anestesia e Rianimazione, Pronto Soccorso Medicina d'Urgenza e Neurologia per l'area isontina. Si evidenzia, inoltre, l'assenza di segnalazioni negli ultimi due anni, anche da parte di strutture che gestiscono terapie dal complesso profilo beneficio-rischio (area giuliana: Distretto 4, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Chirurgia Toracica, Radiologia Osp. Maggiore, Radioterapia, Oncologia Senologica e dell'Apparato Riproduttivo Femminile, Radiologia interventistica endovascolare; area isontina: Anestesia e Rianimazione (Gorizia), Oculistica, Urologia, Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (Gorizia), Distretto Alto Isontino, Distretto Basso Isontino, Neuropsichiatria infantile).

¹ L'azienda sanitaria universitaria giuliano isontina è stata costituita nel 2020, ma è stato possibile tracciare il dato annuo completo relativo al numero di segnalazioni provenienti dall'area isontina (ex AAS 2 Bassa Friulana-Isontina) solo da gennaio 2021.

Dipartimenti e Strutture Area Giuliana	2019	2020	2021	2022
CUP				1
CUP				1
DAI Anestesia e Terapia Intensiva	3		7	3
Complesso operatorio-Sterilizzazione (Trieste)			4	2
Continuità assistenziale (Trieste)				1
SC Anestesia e Rianimazione (Trieste)	3		3	
DAI Cardiotoracovascolare	29	21	15	32
SC Cardiochirurgia (Trieste)	1	1	1	
SC Cardiologia (Trieste)	23	16	11	22
SC Cardiovascolare e Medicina dello Sport (Trieste)	2			
SC Pneumologia (Trieste)	3	4	3	10
DAI Chirurgia Area Giuliana	23	10	26	18
SC Clinica Chirurgica (Trieste)				13
SC Clinica Patologie del Fegato (Trieste)	11	4	7	13
SC Clinica Urologica (Trieste)	4	2	3	
SC Gastroenterologia (Trieste)	8	4	3	5
DAI Chirurgia Specialistica	17	5	14	4
Sc Clinica Di Chirurgia Maxillofacciale E Odontostomatologia (Trieste)	8	1	5	4
SC Clinica di Chirurgia Plastica (Trieste)		2	1	
SC Clinica Oculistica (Trieste)	5	1	6	
SC Clinica Otorinolaringoiatrica (Trieste)	2		2	
SC Neurochirurgia (Trieste)	2	1		
DAI Diagnostica per immagini	19	6	7	7
SC Medicina Nucleare (Trieste)	4		1	
SC Radiologia Diagnostica ed Interventistica (Trieste)	15	6	6	7
DAI Medico Area Giuliana	80	51	52	42
SC Clinica Medica (Trieste)	2	1	1	
SC Clinica Neurologica (Trieste)	18	21	17	8
SC Geriatria (Trieste)	15	7	9	6
SC Malattie Infettive (Trieste)	7	4	4	13
SC Medicina Clinica (Trieste)	19	10	4	4
SC Medicina Interna (Trieste)	12	6	16	6
SC Nefrologia e Dialisi (Trieste)	7	2	1	5
DAI Oncologia	23	49	37	8
SC Clinica Dermatologica e MST (Trieste)	10	6	13	1
SC Ematologia (Trieste)	5	3	8	5
SC Oncologia (Trieste)	8	40	16	2
DAI Ortopedia e Medicina Riabilitativa	15	5	3	4
SC Clinica Ortopedica e Traumatologica (Trieste)	8	3	2	3
SC Riabilitazione (Trieste)	7	2	1	1
DAI Servizi per la Sicurezza, Prevenzione e Sorveglianza Sanitaria				4
SC Medicina del Lavoro (Trieste)				2
SC Medicina Legale (Trieste)				2
Dipartimento Assistenza Distrettuale	2	13	10	2
Distretto 1	1	12	8	2
Distretto 2			1	
Distretto 3	1		1	
RSA San Giusto		1		
Dipartimento di Medicina Trasfusionale				3
SC Medicina Trasfusionale (Trieste)				3
Dipartimento di Prevenzione	85	15	818	169
Arruolamento per emergenza COVID		1	23	1
SC Igiene degli Alimenti e della Nutrizione				99
SC Igiene e Sanità pubblica (Trieste)	85	14	696	168
Dipartimento Emergenza e Accettazione	2	2	30	6
SC Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (Trieste)	2	2	30	6
Dipartimento Rischio Clinico, Qualità, Accreditamento, Igiene e Sviluppo Organizzativo	1	1	1	
SC Direzione medica di presidio (Cattinara)		1	1	
SC Direzione medica di presidio (Maggiore)	1			
Dipartimento Salute mentale e Dipendenze				2
Dipartimento delle dipendenze (sostanze illegali)				1
Dipartimento delle dipendenze (sostanze legali)				1
SC Clinica Psichiatrica				1
Dipartimento Specialistico Territoriale	3	5	6	1
SC Cardiovascolare e Medicina dello Sport (Trieste)	3	5	6	1
Direzione generale				2
SS Servizio di Prevenzione e protezione e gestione ambientale (SPPGA)				2
Direzione sanitaria	10	52	95	90
Direzione Sanitaria		1		
SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale - Area Giuliana	10	51	95	90
Totale complessivo	312	234	1129	393

Tabella 2.2 - Numero di segnalazioni, distinto per strutture coinvolte, provenienti da Medici, Farmacisti e altri operatori sanitari aziendali dell'area giuliana dal 2019 al 2022.

Dipartimenti e Strutture Area Isontina	2020	2021	2022
DAI Anestesia e Terapia Intensiva			1
SC Anestesia e Rianimazione (Monfalcone)			1
DAI Cardiotoracovascolare	1	1	
SC Cardiologia (Gorizia/Monfalcone)	1	1	
DAI Diagnostica per immagini	1	1	
SC Radiologia (Gorizia/Monfalcone)	1	1	
DAI Oncologia			1
SS Dermatologia (Gorizia)			1
Dipartimento Assistenza Distrettuale			6
Distretto Alto Isontino			2
Distretto Basso Isontino			4
Dipartimento Chirurgia Area Isontina			4
SC Ortopedia e Traumatologia (Monfalcone)			1
SC Otorinolaringoiatria (Gorizia-Monfalcone)			3
Dipartimento di Prevenzione			1
Arruolamento per emergenza COVID			1
Dipartimento Emergenza e Accettazione	23	78	85
SC Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (Gorizia)			2
SC Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (Monfalcone)	23	76	85
Dipartimento materno infantile (Area Isontina)			2
SC Ostetricia e Ginecologia (Gorizia)			2
Dipartimento Medico Area Isontina	4	6	7
SC Medicina Interna (Gorizia)	1		
SC Medicina Interna (Monfalcone)	3	4	3
SC Neurologia (Gorizia/Monfalcone)		2	4
Dipartimento Specialistico Territoriale			2
SC Nefrologia e Dialisi (Gorizia/Monfalcone)			2
Direzione sanitaria	1	1	
SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale - Area Isontina	1	1	
Totale complessivo	30	103	93

Tabella 2.3 - Numero di segnalazioni, distinto per strutture coinvolte, provenienti da Medici, Farmacisti e altri operatori sanitari aziendali dell'area isontina dal 2021 al 2022.

3. Gravità ed esiti delle reazioni segnalate

La **gravità** in farmacovigilanza

Una ADR si definisce *grave* nel caso in cui:

- Ha provocato un decesso
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha provocato un'altra condizione clinicamente rilevante.
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita, in particolare riferiti a:
 - segnalazioni di anomalie congenite o ritardo dello sviluppo, del feto o nel bambino;
 - segnalazioni di morte fetale e aborto spontaneo;
 - segnalazioni di sospette reazioni avverse nel neonato classificate come gravi.
- La mancata efficacia di farmaci salvavita, contraccettivi e vaccini.

Relativamente ai farmaci, su 308 segnalazioni pervenute in ASUGI, 198 (64%) sono state qualificate *non gravi* e 110 (36%) *gravi*, una proporzione simile all'anno precedente (67% vs 33%) (fig. 3.1).

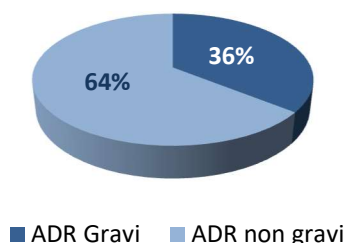


Figura 3.1 - Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse da Farmaci distinte per gravità. Dato riferito all'anno 2022 in ASUGI. Tot. = 308

Relativamente ai vaccini, su 974 segnalazioni pervenute in ASUGI, 910 (93%) sono state classificate come *non gravi* e 64 (7%) come *gravi*, una proporzione analogo all'anno precedente (fig. 3.2).

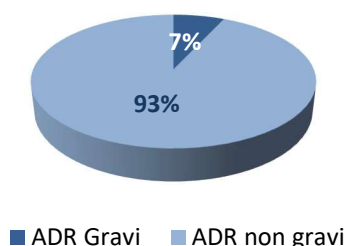


Figura 3.2 - Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse da Vaccini distinte per gravità. Dato riferito all'anno 2022 in ASUGI. Tot. = 974

I dati lasciano intravedere una tendenza, per i vaccini, a segnalare perlopiù eventi lievi, spiegabile anche con il fatto che molte segnalazioni riguardano il progetto VigifarmacoVax, che mappava sistematicamente le ADR attese, e i vaccini anti-covid19 sui quali vi è stata sin da subito molta attenzione alla segnalazione.

Sia per i farmaci che per i vaccini, le segnalazioni provengono soprattutto da medici e farmacisti aziendali. Per i farmaci, circa un terzo delle segnalazioni fatte da questi ultimi sono gravi, mentre per i vaccini la maggior parte delle segnalazioni riguarda ADR non gravi (93%).

Nella figura 3.3 si confronta la prevalenza degli esiti, distinguendo tra farmaci e vaccini. Si osserva una prevalenza di esiti favorevoli sia per i farmaci che per i vaccini. La quota di esiti non disponibili si riferisce a pazienti transitati per il pronto soccorso o altri presidi di emergenza dei quali non è stato possibile ottenere informazioni aggiornate. Per la quota dei decessi, 4 riguardano i farmaci di cui 3 sono anticoagulanti (edoxaban, warfarin) e 1 antitumorale (regorafenib). L'algoritmo per la definizione del nesso di causalità ha dato esito "possibile" per tutti e 4 i decessi. Relativamente ai vaccini, sono stati rilevati altri 4 decessi, che riguardano i vaccini anti-covid19. Il nesso di causalità è risultato in 3 casi "indeterminabile" e in 1 caso "non correlabile".

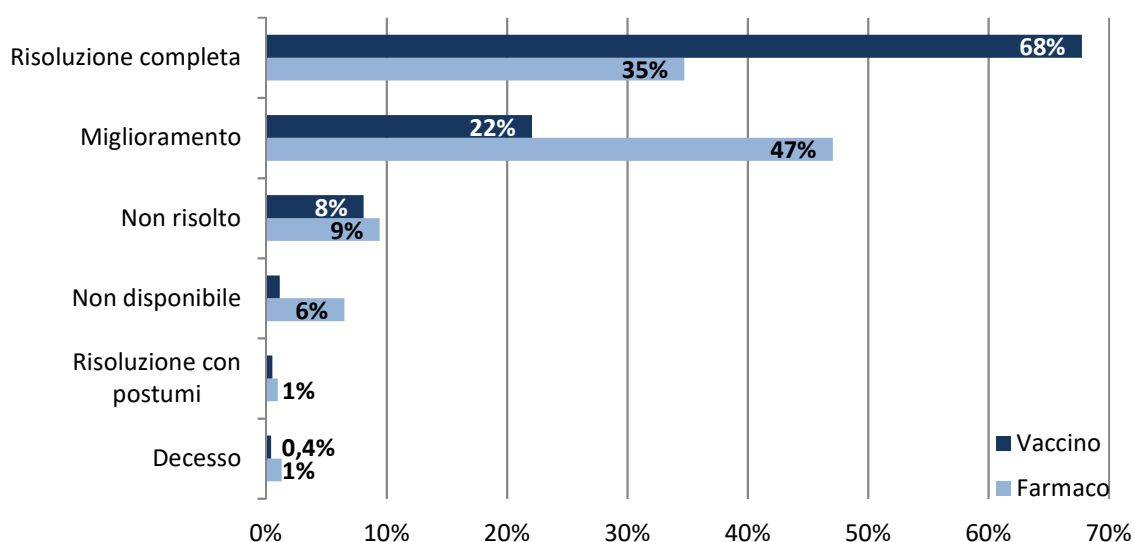


Figura 3.3 – Prevalenza degli esiti, distinguendo tra farmaci e vaccini. Percentuali espresse sul totale per categoria (Farmaci Tot. = 308, Vaccini Tot. = 974). Dato riferito all'anno 2022 in ASUGI.

4. I farmaci e i vaccini coinvolti

Le schede di sospetta ADR pervenute in ASUGI hanno coinvolto 180 principi attivi di cui 153 farmaci e 27 vaccini.

4.1 Farmaci segnalati

Nella tabella 4.1.1 sono riportati i principi attivi che hanno ricevuto almeno 4 segnalazioni, con le corrispondenti categorie farmacoterapeutiche e il numero di segnalazioni pervenute.

Principi attivi	Gruppo terapeutico	ADR	% su tot. ADR da farmaci
Iodixanolo	V	17	6%
Apixaban	B	17	6%
Dabigatran	B	12	4%
Warfarin	B	12	4%
Rivaroxaban	B	9	3%
Nintedanib	L	8	3%
Edoxaban	B	8	3%
Lenvatinib	L	5	2%
Furosemide	C	5	2%
Tramadolo	N	5	2%
Carbossimaltoso ferrico	B	4	1%
Nirmatrelvir / Ritonavir	J	4	1%
Lenalidomide	L	4	1%
Dabrafenib	L	4	1%
Oxaliplatino	L	4	1%
Acido acetilsalicilico	B	4	1%
Infliximab	L	4	1%

Tabella 4.1.1 - Principi attivi più frequentemente segnalati in ASUGI nell'anno 2022. Prevalenza espressa sul totale delle ADR da farmaci. Tot. = 308.

I principi attivi maggiormente segnalati nell'anno 2022 sono stati il mezzo di contrasto iodixanolo e gli anticoagulanti apixaban, dabigatran, warfarin e rivaroxaban, categoria che assieme all'edoxaban, rappresenta il 20% delle segnalazioni totali.

Tra i farmaci biologici, le segnalazioni più numerose sono a carico dell'infliximab.

4.2 Vaccini segnalati

Nel 2022 sono pervenute in ASUGI 974 segnalazioni di eventi avversi post immunizzazione (AEFI). Le segnalazioni hanno riguardato prevalentemente i vaccini del progetto VigifarmacoVax (64% delle AEFI, figura 4.2.2). Seguono le segnalazioni relative alle immunizzazioni anti-covid19 (33% delle AEFI, tabella 4.2.3). Le segnalazioni ordinarie (tabella 4.2.4) rappresentano il 3% del totale delle segnalazioni da vaccini, ed hanno riguardato 14 specialità.

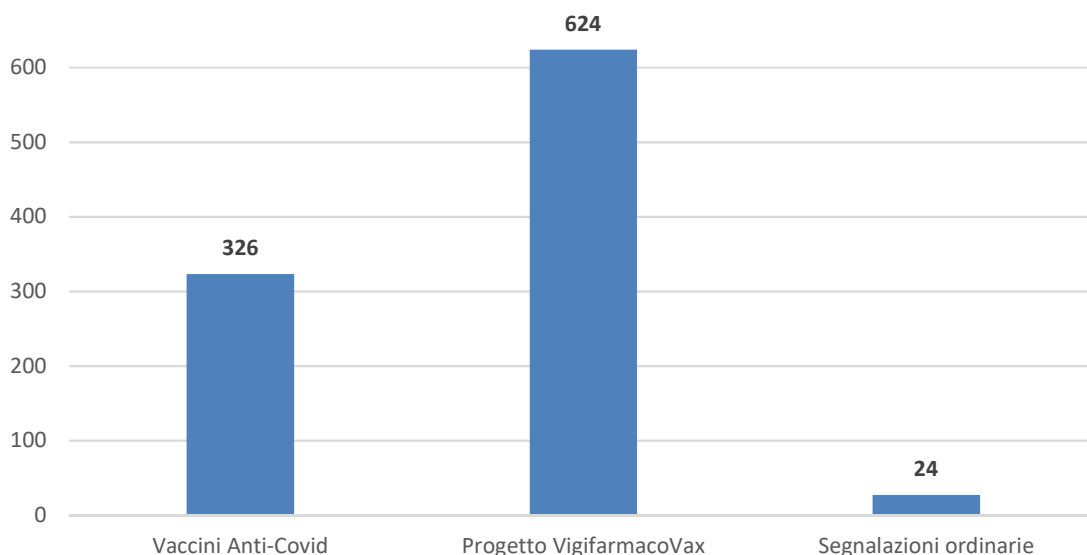


Figura 4.2.1 – Numerosità delle segnalazioni di AEFI nell'anno 2022 pervenute in ASUGI distinte per macrogruppo. Tot. = 974.

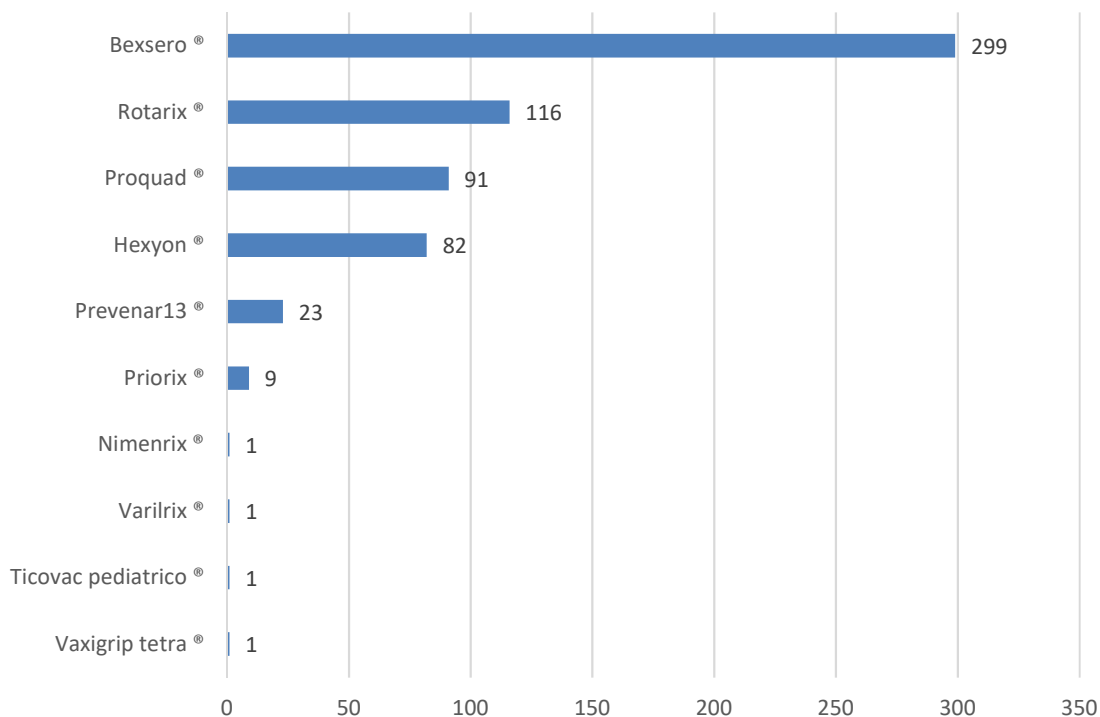


Figura 4.2.2 – Numerosità delle segnalazioni di AEFI nell'anno 2022 pervenute in ASUGI relativamente ai vaccini del progetto VigifarmacoVax. Tot. = 624.

	1a dose	2a dose	3a dose	4a dose	5a dose	n/d	Tot.
Astrazeneca	0	2	0	0	0	1	3
Comirnaty	25	58	124	2	0	6	215
Comirnaty Biv BA 4-5	0	0	1	3	1	0	5
Comirnaty Ped	1	0	0	0	0	0	1
CoronaVac	1	0	0	0	0	0	1
Janssen	1	0	1	0	0	0	2
Moderna	25	24	33	0	0	14	96
Nuvaxovid	3	0	0	0	0	0	3
Totale complessivo	56	84	159	5	1	21	326

Tabella 4.2.3 – Numerosità delle segnalazioni di AEFI nell'anno 2022 pervenute in ASUGI relativamente ai vaccini anti-covid19. Tot. = 326.

Vaccino	Numero di segnalazioni
Shingrix	8
Gardasil 9	2
Menveo	2
Vivotif	2
Boostrix	1
Engerix B	1
Flucelvax Tetra	1
Menjugate	1
Priorix	1
Proquad	1
Ticovac	1
Triaxis	1
Varivax	1
Vaxchora	1

Tabella 4.2.4 – Numerosità delle segnalazioni di AEFI nell'anno 2022 pervenute in ASUGI relativamente ai vaccini ordinari (provenienti da segnalazione spontanea, escludendo quelli anti-covid19 e quelli del progetto VigifarmacoVax). Tot. = 24.

4.3 Distribuzione per ATC

La classificazione ATC (Anatomico-Terapeutica-Chimica) è un sistema internazionale di classificazione che suddivide i principi attivi dei farmaci in una gerarchia di 5 livelli. I criteri di raggruppamento si basano sull'organo/apparato sul quale il principio attivo agisce, sulle sue caratteristiche farmacoterapeutiche e sulla sua identità chimica.

Nella tabella 4.3.1 sono riportate le definizioni dei 14 gruppi che identificano il primo livello di classificazione ATC e il numero di segnalazioni pervenute nel 2022 in ASUGI per ciascun raggruppamento, relativamente ai farmaci.

ATC	Definizione	N° ADR 2020	N° ADR 2021	N° ADR 2022
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	4	6	5
B	Sangue ed organi emopoietici	33	30	73
C	Sistema cardiovascolare	5	19	21
D	Dermatologici	1	1	2
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	1	3	2
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e insuline	2	4	3
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	31	36	41
L	Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	121	113	84
M	Sistema muscolo-scheletrico	3	18	12
N	Sistema nervoso	10	23	35
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0	0	3
R	Sistema respiratorio	1	1	5
S	Organi di senso	1	4	0
V	Vari	23	27	27
Tot.		236	285	308

Tabella 4.3.1 – Numerosità delle segnalazioni di ADR di farmaci pervenute nel 2020, 2021 e 2022 in ASUGI distinte per classificazione ATC primo livello.

Nell'anno 2022, il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i *Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori* (categoria L) con 84 segnalazioni. Questo dato, seppur diminuito del 35% rispetto all'anno precedente, riflette l'impegno della SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale (Area Giuliana) e dell'UFA nel monitoraggio dei farmaci ad uso oncologico ed ematologico (imputabili per il 58% alle segnalazioni effettuate dai farmacisti piuttosto che dagli specialisti onco-ematologici). A seguire i farmaci del *Sangue ed organi emopoietici* (categoria B) con 73 segnalazioni, gli *Antimicrobici generali per uso sistemico* (categoria J) con 41 segnalazioni, i *Farmaci del sistema nervoso* con 35 segnalazioni ed infine e i *Farmaci vari* (categoria V) con 27 segnalazioni riguardanti nella quasi totalità i farmaci iodati ad uso contrastografico.

Nella figura 4.3.2 è riportata la numerosità delle segnalazioni di farmaci relativamente a ciascuna categoria ATC distinguendole per gravità. Si evidenzia che per il gruppo B sono state segnalate prevalentemente ADR gravi, per i gruppi J, L, M, N, V prevalentemente ADR non gravi, mentre per i gruppi D, G, H vengono segnalate esclusivamente ADR non gravi.

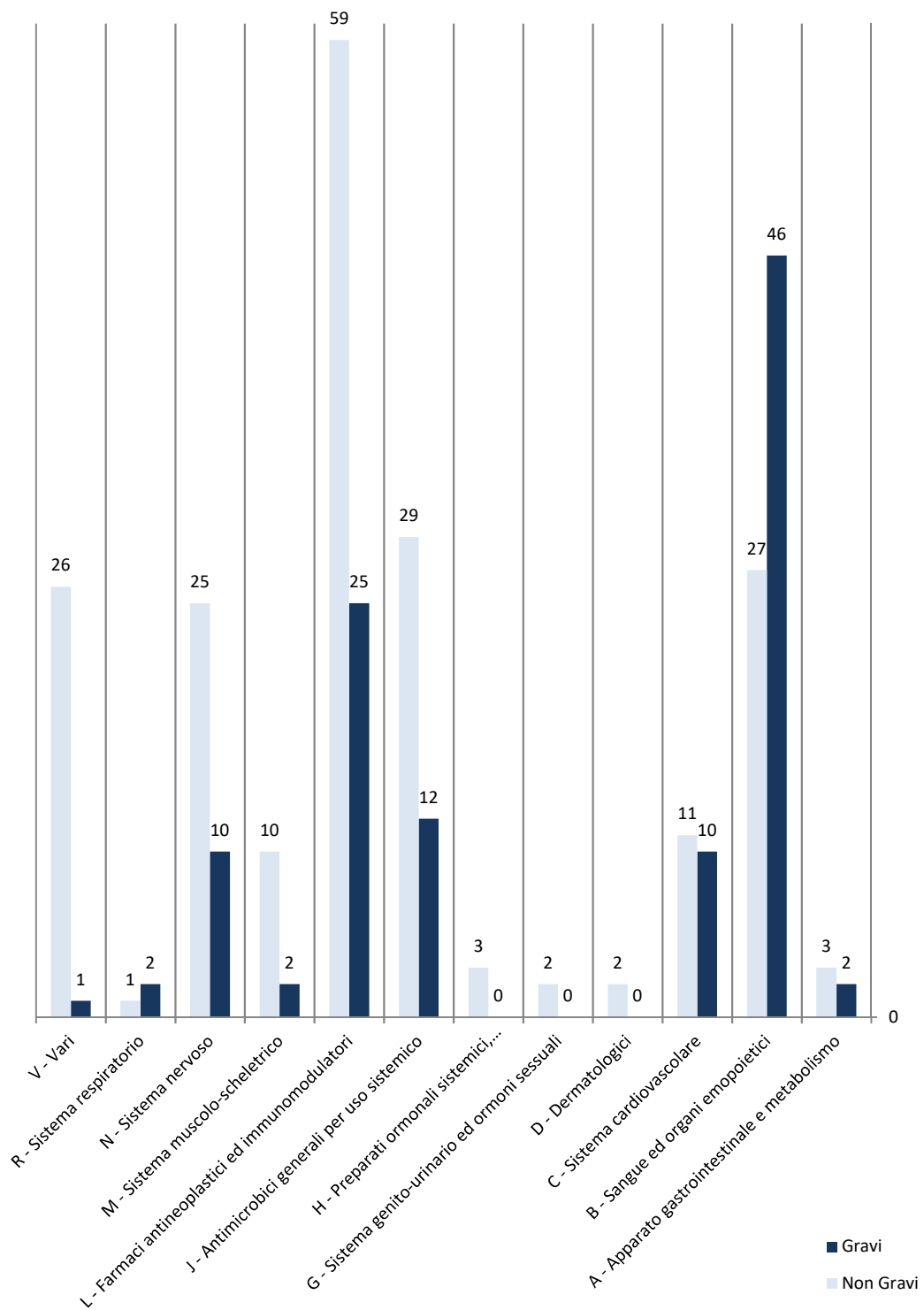


Figura 4.3.2 - Distribuzione delle segnalazioni di ADR da farmaci per classificazione ATC nel 2022 distinte per gravità.
Tot. = 308.

Nella figura 4.3.3 si evidenzia la proporzione tra i macrogruppi di segnalazioni pervenute per i vaccini e la loro gravità.

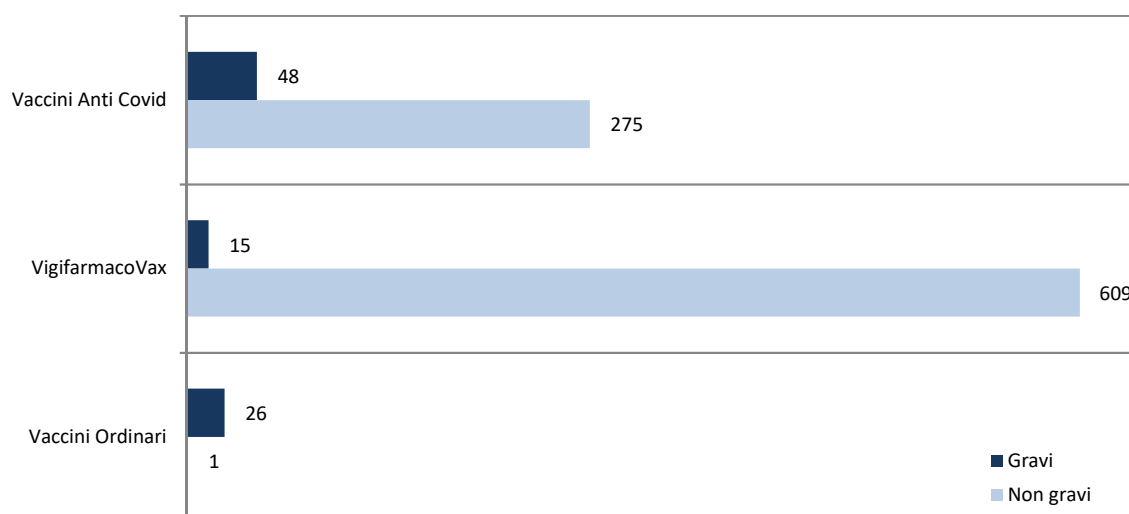


Figura 4.3.3 - Distribuzione delle segnalazioni di ADR da vaccini per macrogruppo distinguendo per gravità. Tot. = 974.

5. Analisi delle sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini

5.1 Tipologia di ADR - Focus su ADR gravi da farmaci

Al fine di analizzare le tipologie di ADR, sono considerate solo le segnalazioni di reazioni avverse gravi.

Per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo sono segnalati eventi di ipoglicemia dopo l'assunzione di insulina e di disturbi genitourinari da gliflozine. L'uso di farmaci del sangue ed organi emopoietici è associato a reazioni avverse attese come sanguinamenti maggiori, anemie, edemi. Tra i farmaci del sistema vascolare, gli antiipertensivi/diuretici determinano squilibri elettrolitici, insufficienze renali acute, mentre i farmaci per insufficienza cardiaca/aritmie episodi di bradicardia. Gli antimicrobici generali provocano, oltre a reazioni di ipersensibilità, insufficienze renali causate dal loro meccanismo diretto o immunologico. I farmaci antineoplastici ed immunomodulatori causano principalmente disturbi del sistema emolinfopoietico, tossicità renali e midollari. Per quanto riguarda il sistema muscolo-scheletrico, sono segnalate reazioni di insufficienza renale da acido zoledronico ed eritroderma da allopurinolo. Le reazioni avverse da abuso riguardano prevalentemente i farmaci del sistema nervoso, in particolare la classe delle benzodiazepine che causano alti rischi di dipendenza. Per il sistema respiratorio, reslizumab ha causato insufficienza respiratoria. I mezzi di contrasto provocano principalmente reazioni di ipersensibilità immediata.

La maggior parte delle ADR raccolte sono sovrapponibili a quelle riportate nelle schede tecniche dei medicinali, tuttavia sono da segnalare alcuni casi di sospette reazioni avverse non rilevate durante gli studi registrativi. Ad esempio: un caso di encefalopatia epatica a seguito della somministrazione di warfarin; balanite causata da furosemide; un caso di meningite asettica da Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid); disfunzione ventricolare, svenimento da Sofosbuvir/Velpatasvi (Epclusa), Ictus ischemico da Ocrelizumab (Ocrevus); occlusione intestinale complicante un'ernia da Paracetamolo/codeina fosfato; aborto da cetirizina.

A - APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

Dapaglifozin	Balanite, incontinenza urinaria
Insulina lispro	Ipoglicemia, sopore, ottundimento

B - SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI

Acido acetilsalicilico	Anemia, emorragia
Alteplasi	Edema, pomfi
Apixaban	Anemia, emorragia, ematuria, emianopia, insuf. respiratoria, ipocinesia
Clopidogrel	Ematuria, emorragia
Dabigatran	Anemia, ematuria, emorragia, instabilità emodinamica
Edoxaban	Anemia, ematuria aggravata, emiplagia, emorragia, gastrite erosiva
Fondaparinux	Ematuria, emorragia
Rivaroxaban	Emorragia, Ematuria
Warfarin	Dispnea, Edema declive, emorragia, <u>Encefalopatia epatica</u>

C - SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Bisoprololo	Bradycardia, Vertigine
Digossina	Bradycardia
Flecainide	Asistolia, bradycardia
Furosemide	Alcalosi metabolica, <u>Balanite</u> , Disidratazione, incontinenza urinaria, IRA, Squilibrio elettrolitico
Idroclorotiazide	Iponatriemia
Olmesartan/ Idroclorotiazide	Iponatriemia
Ramipril	Angioedema, IRA
Spironolattone	Disidratazione, IRA, Squilibrio elettrolitico
Valsartan/ Idroclorotiazide	Ipokaliemia, Iponatriemia

J - ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

Amoxicillina/Clavulanato	IRA
Ciprofloxacina	IRA
Clindamicina	Reazione cutanea allergica, Reazione vasovagale, Sfogo cutaneo
Gentamicina	Shock allergico
Immunoglobulina umana normale	Brivido febbrile, Distress respiratorio, Pressione arteriosa aumentata, Tachicardia sinusale
Meropenem/ Vaborbactam	Leucopenia, Neutropenia
Molnupiravir	Diarrea
Nirmatrelvir / Ritonavir	<u>Meningite asettica</u>
Piperacillina/Tazobactam	IRA, Nefrite tubulo interstiziale
Sofosbuvir /Velpatasvi	<u>Disfunzione ventricolare, Svenimento, Tachicardia ventricolare</u>
Teicoplanina	Esantema generalizzato
Vancomicina	IRA, Nefrite tubulo interstiziale
Voriconazolo	Eruzione orticarioide

L - FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI

Atezolizumab	Aggravamento di disturbo preesistente, dispnea, Insufficienza respiratoria acuta su cronica, Polmonite immuno-mediata
Azacidina	Neutropenia
Brentuximab Vedotin	Anemia, Piastrinopenia, Sincope
Cabazitaxel	Anemia, leucopenia, Piastrinopenia, Pielonefrite settica
Cabozantinib	Perforazione intestinale, Encefalopatia epatica, INR aumentato
Carboplatino	Neutropenia
Cetuximab	Broncospasmo
Cisplatino	Anemia, leucopenia, Neutropenia, Piastrinopenia
Citarabina	Piastrinopenia
Dabrafenib	Ipertransaminasemia
Dacarbazina	Anemia
Epirubicina	Anemia
Etoposide	Neutropenia
Fluorouracile	Enterite, Neutropenia, Sepsi
Gemcitabina	Anemia, leucopenia, Neutropenia, Piastrinopenia
Irinotecan	Neutropenia
Lenalidomide	Eritema multiforme, IRA, Tossicità renale
Nintedanib	Colite ulcerosa, Gastroenterite
Nivolumab	Disfagia, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, Sindrome miastenica da farmaci
Ocrelizumab	<u>Ictus ischemico</u>
Oxaliplatino	Enterite, Neutropenia, Piastrinopenia, Sepsi
Paclitaxel	Anemia, Neutropenia
Pomalidomide	Neutropenia
Regorafenib	Perforazione diverticolare
Ribociclib	IRA, leucopenia
Trametinib dimetilsulfossido	Ipertransaminasemia
Venetoclax	Neutropenia
Vinorelbina	Neutropenia

M - SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO

Acido alendronico	Autolesionismo intenzionale, Intossicazione da farmaco
Acido zoledronico	IRA
Allopurinolo	Eritroderma

N - SISTEMA NERVOSO

Buprenorfina	Vomito
Clomipramina	Abuso di farmaco o sostanza d'abuso, sopore, Tentato suicidio
Clonazepam	Sovradosaggio da farmaci multipli intenzionale
Delorazepam	Sovradosaggio da farmaci multipli intenzionale
Fluoxetina	Autointossicazione, sopore, Tossicità da farmaci multipli
Flurazepam	Autointossicazione, sopore, Tossicità da farmaci multipli
Metadone	Abuso di farmaco o sostanza d'abuso, Arresto respiratorio
Olanzapina	Abuso di farmaco o sostanza d'abuso, sopore, Sovradosaggio da farmaci multipli intenzionale, Tentato suicidio
Ossicodone	Crampi degli arti superiori, Miosi, sopore, stato confusionale
Paracetamolo	Autolesionismo intenzionale, Intossicazione da farmaco, Paracetamolo aumentato
Paracetamolo/codeina fosfato	<u>Occlusione intestinale complicante un'ernia</u> , vomito
Promazina	Sovradosaggio da farmaci multipli intenzionale
Sertralina	Sopore

R - SISTEMA RESPIRATORIO

Cetirizina	<u>Aborto</u>
Reslizumab	Arresto respiratorio

V – VARI

Ioversolo	Orticaria acuta
Iopromide	Bradycardia, Ipotensione acuta

5.2 Tipologia di ADR - Focus su ADR gravi da vaccini

Per quanto riguarda i vaccini, sono segnalate patologie del sistema nervoso come parestesia, disturbi della coagulazione, reazioni correlate all'ansia, come da schede tecniche.

J - ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

Vaccino a mRNA anti-COVID-19	Neuropatia periferica, miocardite, pericardite, ischemia, insufficienza respiratoria, mialgia, parestesia, svenimento
Vaccino Encefalite da zecca purificato e inattivato (ceppo Neudoerlf)	Parestesia

6. Modalità di segnalazione e referenti aziendali di farmacovigilanza

Come segnalare una sospetta reazione avversa?

Una sospetta reazione avversa può essere segnalata secondo una delle seguenti modalità:

- Compilazione online del form di segnalazione sulla piattaforma dedicata dell'Agenzia Italiana del Farmaco.
- Compilazione della scheda di segnalazione cartacea di sospetta reazione avversa reperibile sul portale dell'AIFA da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza dell'Azienda di appartenenza via e-mail.

Come da indicazioni dell'AIFA, l'utilizzo del form online è da preferire in quanto consente una qualità del dato migliore rispetto a quello cartaceo, inoltre facilita la validazione e la gestione delle segnalazioni. Attualmente il 99% delle segnalazioni sono effettuate attraverso il portale online.

La segnalazione come obbligo di legge

La segnalazione di reazione avversa da medicinale si configura, per il sanitario, come un obbligo di legge (Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015).

La normativa prevede un tempo limite entro il quale inserire gli eventi avversi di cui il sanitario viene a conoscenza:

- 48 ore per i farmaci;
- 36 ore per i vaccini e i farmaci biologici.

Inoltre, sono invitati a segnalare, senza precisazione di limiti temporali, anche i cittadini che sperimentano una reazione avversa verificatasi durante o dopo una terapia farmacologica.

I referenti di farmacovigilanza per ciascuna struttura aziendale sono disponibili direttamente nel sito internet aziendale ASUGI al link https://asugi.sanita.fvg.it/it/schede/moduli/mod_servizio_farmacovigilanza.html.

Si chiede di segnalare eventuali errori o variazioni tramite mail a farmaco.vigilanza@asugi.sanita.fvg.it.

7. Discussione

Le attività di farmacovigilanza sono finalizzate a valutare se il rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio varia nel tempo, ad individuare fattori di rischio predisponenti la comparsa di reazioni avverse e stimare l'incidenza di queste ultime, di migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse già note e di comunicare le informazioni sia agli operatori sanitari (per migliorare la pratica clinica) che ai cittadini.

Complessivamente, il trend di segnalazione in ASUGI è in crescita dal 2020 e soddisfa i criteri dell'OMS. Le classi di farmaci prevalentemente segnalate sono: B - sangue ed emopoietici, J – antimicrobici generali per uso sistemico e L- farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, visto il loro largo uso nella pratica clinica o la loro tossicità intrinseca.

La maggior parte delle segnalazioni raccolte riportano reazioni avverse attese ed indicate nelle schede tecniche dei medicinali, come sanguinamenti da anticoagulanti e tossicità emolinfopoietica da antineoplastici, reazioni di ipersensibilità immediata da vaccini. Tuttavia, sono stati inseriti in Rete Nazionale di farmacovigilanza degli eventi avversi non rilevati durante gli studi registrativi dei medicinali, come meningite asettica da Nirmatrelvir/Ritonavir.

In conclusione, l'analisi delle segnalazioni del 2022, oltre a confermare i dati di sicurezza dei farmaci nella pratica clinica, ha permesso di evidenziare nuove sospette reazioni avverse, le quali possono contribuire a rilevare dei "segnali" in farmacovigilanza.

La farmacovigilanza dovrebbe essere vista come parte integrante della consueta pratica clinica, in quanto può contribuire a migliorare il percorso terapeutico e assistenziale del paziente e di conseguenza l'uso corretto delle risorse disponibili.

Il mantenimento e il miglioramento dei risultati fino ad oggi ottenuti richiedono, tuttavia, che le iniziative di formazione/informazione sulla farmacovigilanza non siano limitate nel tempo, ma continuate e progressivamente implementate, coinvolgendo non solo gli operatori sanitari, ma anche i cittadini, al fine di sensibilizzare maggiormente la popolazione generale sul tema della sicurezza da farmaci.

8. Conclusioni

Si osserva una grande variabilità tra le diverse strutture aziendali nell'impegno alla segnalazione (vedi tabelle 2.2 e 2.3), con assenza di segnalazioni anche da parte di strutture che gestiscono terapie dal complesso profilo beneficio-rischio. Si auspica, pertanto, anche per quanto riportato in discussione, un maggiore interessamento e coinvolgimento nella segnalazione da parte di tutte le strutture aziendali.

SC FARMACIA OSPEDALIERA E TERRITORIALE
Servizio aziendale di Farmacovigilanza

farmaco.vigilanza@asugi.sanita.fvg.it | 040 399 4142
040 399 4755