



A.S.L. VC

Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli

Corso M. Abbiate, 21 – 13100 VERCELLI

Tel. +39 0161 5931 fax +39 0161 210284

www.aslvc.piemonte.it

Posta certificata: aslvercelli@pec.aslvc.piemonte.it

P.I. / Cod. Fisc. 01811110020

Rapporto Farmacovigilanza 2019

A.S.L. VC

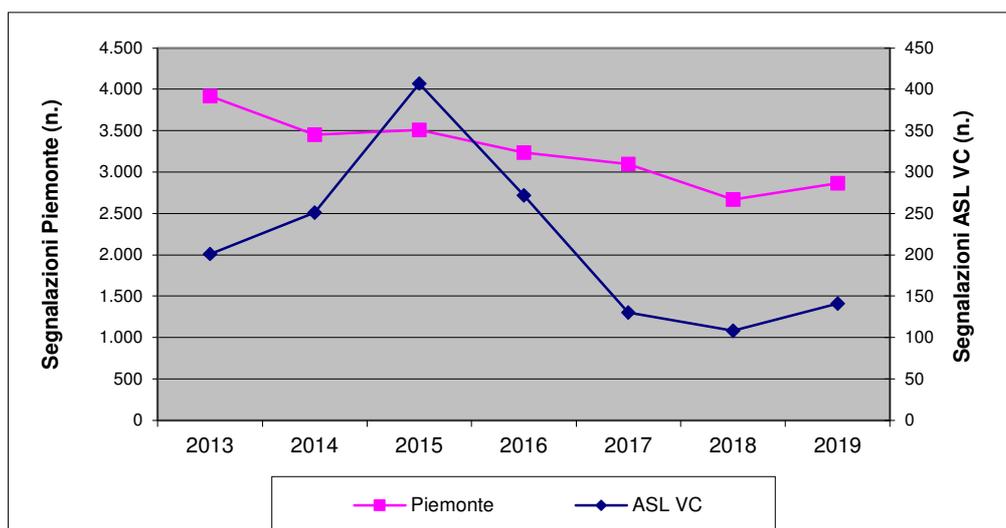
A cura del Responsabile aziendale di Farmacovigilanza

In Italia nel 2019 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 68.151 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci e vaccini; il numero di segnalazioni è aumentato del 6% rispetto al 2018. Il tasso di segnalazione nazionale per l'anno 2019 è stato pari a 1.131 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma) a fronte di un valore di 1.067 s/Ma registrato nel 2018. ¹

Nella Regione Piemonte le segnalazioni sono state 2.865, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 660 s/Ma ¹. Nella ASL VC le segnalazioni sono state 141, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 839 s/Ma.

Nel grafico sotto riportato (Fig. 1) vengono confrontati i dati della ASL VC con quelli regionali. Per quanto riguarda la Regione Piemonte si può notare come nel 2019 si è verificato un aumento del numero di segnalazioni (+7% rispetto al 2018) con un'inversione di tendenza rispetto ai 5 anni precedenti. Anche nell'ASL VC è stato osservato un aumento del numero delle segnalazioni (+30% rispetto al 2018) e un'analogia inversione di tendenza, dopo 3 anni consecutivi di riduzione.

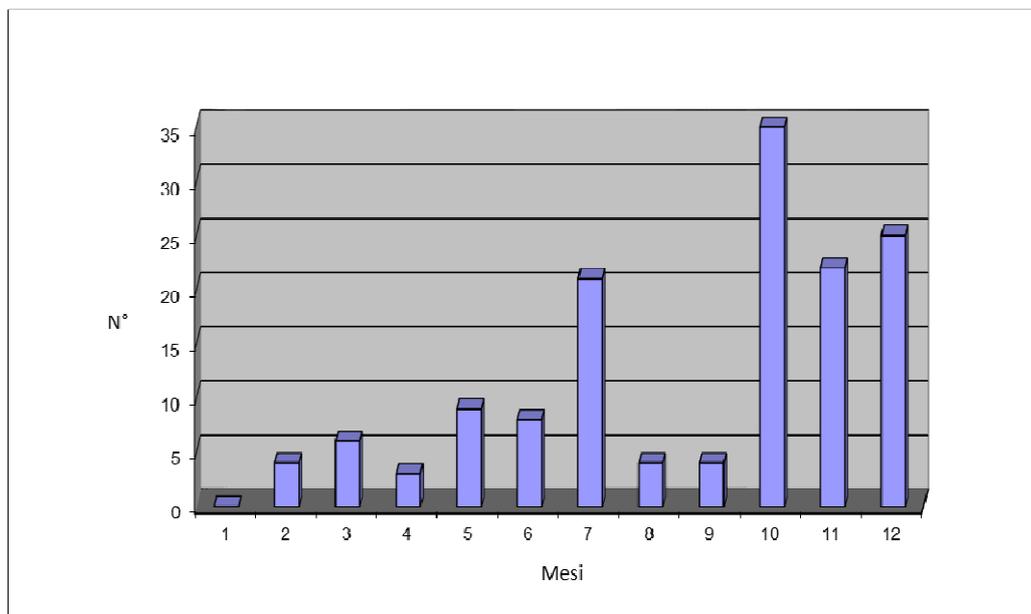
Figura 1. Distribuzione annuale del numero di segnalazioni.
Regione Piemonte e ASL VC - Anni 2013-2019.



L'ASL di Vercelli si colloca al settimo posto, a livello regionale, nel ranking delle ASL/ASO per numero di segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF); il primo posto è occupato dalla ASL Città di Torino con 579 segnalazioni.

La Figura 2 illustra l'andamento mensile delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini pervenute alla ASL VC e mette in risalto la ripresa dell'attività di reporting nel secondo semestre e, in particolare, nell'ultimo trimestre dell'anno.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni ASL VC per mese. Anno 2019.



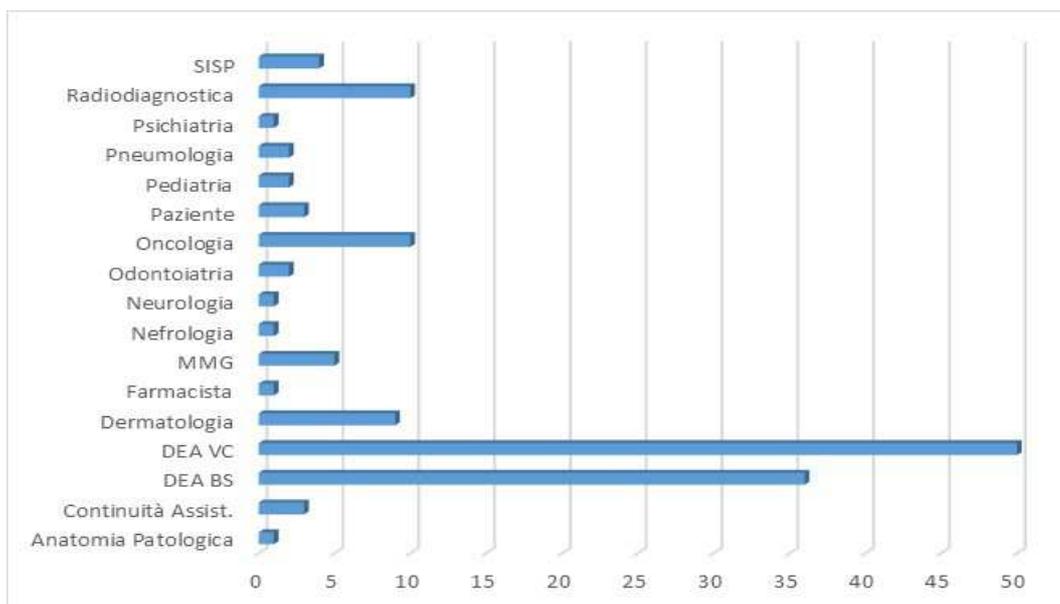
Nell'ambito dell'ASL VC, la principale fonte di segnalazione è costituita dai medici ospedalieri (87%), seguita dai medici di medicina generale (MMG) (4%), dai cittadini (3%), dai medici di continuità assistenziale e dai medici specialisti ambulatoriali (entrambi al 2%), dagli infermieri (1%) (Tab. 1).

Tabella 1. Segnalazioni per tipologia di segnalatore.

Fonte	Totale	%
Medico Ospedaliero	123	87,2
Medico di Medicina Generale	5	3,6
Paziente	4	2,9
Medico di Continuità Assistenziale	3	2,1
Specialista ambulatoriale	3	2,1
Infermiere	2	1,4
Farmacista	1	0,7
TOTALE	141	100,0

La Figura 3 illustra la distribuzione delle segnalazioni rispetto alla provenienza della fonte; oltre all'evidente ruolo dei medici del Pronto Soccorso, sia del presidio ospedaliero di Vercelli sia di quello di Borgosesia, emergono le segnalazioni provenienti dalle strutture di Oncologia, Radiodiagnostica e Dermatologia.

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni ASL VC per provenienza
Anno 2019.



La maggior parte delle segnalazioni sono state classificate **gravi** (72 su 141, pari al 51%), così suddivise in base ai diversi criteri di gravità:

- 36 casi in cui la ADR ha causato l'ospedalizzazione del soggetto colpito o ne ha prolungato la permanenza in ospedale;
- in 3 casi è stata messa in pericolo la vita del paziente;
- in 32 casi è stata individuata un'altra condizione clinica rilevante;
- 1 solo è stato il decesso (dovuto alla reazione avversa).

Rispetto all'esito osservato, in 40 casi si è avuta la risoluzione completa dei sintomi, in 76 casi è stato segnalato un miglioramento, in 15 casi non è risultato disponibile l'esito, 8 sono casi di pazienti non ancora guariti al momento della segnalazione e 1 il caso di un paziente in cui è avvenuta la risoluzione della reazione avversa con postumi.

In Tabella 2 è rappresentata la distribuzione per sesso ed età della popolazione interessata. Prevalgono le femmine (n=78; 55%) rispetto ai maschi (n=63; 45%); la maggior parte dei soggetti interessati si concentra nella fascia di età adulta e la popolazione anziana (dai 65 anni in poi) è quella maggiormente colpita (57%), in quanto maggiore utilizzatrice di farmaci e con un alto numero di pazienti in politerapia farmacologica.

Tabella 2. Distribuzione delle ADRs per età e sesso della popolazione interessata.

Età	Femmine	Maschi	Totale
< 1 mese	0	0	0
da 1 mese a < 2 anni	0	0	0
da 2 a 11 anni	1	1	2
da 12 a 17 anni	0	1	1
da 18 a 64 anni	32	26	58
65 e oltre	45	35	80
Totale	78	63	141

Il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR (Tab. 3) è a carico dei farmaci relativi alla classe "Sangue ed organi emopoietici" (18%) seguita dai farmaci del "Sistema nervoso" (17%), dai "Farmaci antimicrobici generali per uso sistemico" (15%), dai farmaci della classe del "Sistema cardiovascolare" (13%) e dai "Farmaci antineoplastici e immunomodulanti" (13%).

All'interno della classe dei farmaci relativi al sangue e agli organi emopoietici, 24 segnalazioni riguardano i farmaci antitrombotici; nel dettaglio 4 segnalazioni si riferiscono agli antagonisti della vitamina k (2 warfarin e 2 acenocumarolo), 4 ad antiaggreganti piastrinici esclusa eparina (2 acido acetilsalicilico, 1 clopidogrel, 2 ticagrelor), 3 ad inibitori della trombina (dabigatran), 15 ad inibitori del fattore Xa diretto (12 rivaroxaban e 3 apixaban) e 1 ad eparinici (parnaparina sodica).

Nel gruppo relativo alla classe dei farmaci antimicrobici (J), 12 segnalazioni si riferiscono ad antibiotici per uso sistemico e 9 a vaccini (42% vs. 54% in Regione Piemonte).

Nella classe terapeutica "V – Vari" sono ricomprese 11 segnalazioni inerenti mezzi di contrasto radiologici iodati.

A livello regionale prevalgono le segnalazioni relative ai farmaci antimicrobici generali per uso sistemico (J), seguiti dai farmaci inerenti il sangue e gli organi emopoietici (B) e dalla classe dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (L) ⁽¹⁾.

Tabella 3. ADRs per gruppo terapeutico ATC del farmaco sospetto.

<i>Classe Terapeutica ATC</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>
B – Sangue ed organi emopoietici	24	17,7
N – Sistema nervoso	23	16,9
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	21	15,4
C – Sistema Cardiovascolare	18	13,2
L – Farmaci antineoplastici e immunomodulanti	18	13,2
V - Vari	12	8,9
M – Sistema Muscolo-scheletrico	7	5,2
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	6	4,4
D – Dermatologici	2	1,5
P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	2	1,5
H – Sistema endocrino	1	0,7
G – Apparato genito-urinario	1	0,7
S – Organi di senso	1	0,7

Come illustrato in Tabella 4, i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni sono risultati: rivaroxaban (7%), amoxicillina+acido clavulanico (6%), iopromide (4%), sertralina (4%) e furosemide (3%).

Warfarin è al primo posto per numero di segnalazioni a livello regionale (6%), seguito dall'acido acetilsalicilico (4%), dall'associazione amoxicillina/acido clavulanico (4%) e da rivaroxaban (3%) ¹.

Tabella 4. Primi 5 principi attivi per numero di segnalazioni - ASL VC.

<i>Principio attivo</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>	<i>Gravi (n.)</i>
Rivaroxaban	12	6,7	10
Amoxicillina + acido clavulanico	10	5,6	1
Iopromide	8	4,4	1
Sertralina	8	4,4	5
Furosemide	5	2,8	0

Entrando nel dettaglio degli apparati/organi colpiti (Tab. 5), le reazioni più segnalate sono a carico dell'apparato gastrointestinale (16%), seguite dalle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (13%), dalle patologie generali e relative alla sede di somministrazione (13%), dai disturbi del metabolismo e della nutrizione (10%) e dalle patologie del sistema nervoso (10%).

Le "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" sono al primo posto per numero di segnalazioni a livello della regione Piemonte, con una proporzione di ADR pari al 25%, seguite da quelle "generali e relative alla sede di somministrazione" (24%), da quelle "gastrointestinali" (23%) e da quelle del "sistema nervoso" (14%).

Tabella 5. Distribuzione delle ADRs per apparato.

<i>SOC (Systemic Organic Class)</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>
Patologie gastrointestinali	38	16,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	31	13,1
Patologie generali e relative alla sede di somministrazione	31	13,1
Disturbi metabolismo e nutrizione	25	10,5
Patologie sistema nervoso	24	10,1
Disturbi sistema immunitario	16	6,8
Patologie sistema emolinfopoietico	13	5,5
Patologie sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	10	4,2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9	3,8
Patologie renali e urinarie	7	3,0
Disturbi psichiatrici	7	3,0
Patologie vascolari	5	2,1
Patologie cardiache	5	2,1
Esami diagnostici	4	1,7
Patologie orecchio	4	1,7
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	3	1,3
Patologie occhio	3	1,3
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	2	0,8

Tra le reazioni avverse più segnalate 25 casi hanno riportato un eritema o un'eruzione cutanea (9,0%), 15 una reazione allergica (5,4%), 13 un'emorragia gastrointestinale (4,7%), 12 nausea (4,3%), 11 anemia (4,0%), 11 un episodio di vomito (4,0%), 8 uno stato di astenia (2,9%) e 3 prurito (1,1%).

Dall'analisi delle eventuali interazioni tra i farmaci che compongono la terapia farmacologica del paziente che è andato incontro ad ADR - sospetti e concomitanti indicati nelle schede di segnalazione - è emerso che 20 segnalazioni presentano almeno un'interazione che può aver causato la ADR osservata, 36 almeno un'interazione con effetto differente rispetto alla ADR segnalata e 34 non presentano interazioni tra farmaci; rispettivamente, rappresentano il 14%, il 26% ed il 24% delle segnalazioni totali (26%, 47% e 44% delle segnalazioni che contengono più di un farmaco sospetto o concomitante).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati di farmacovigilanza dell'ASL VC relativi all'anno 2019 evidenziano, dopo alcuni anni di trend negativo, un aumento del tasso di segnalazione rispetto all'anno precedente (838 vs. 643 s/Ma), dettato da una ripresa dell'attività di segnalazione soprattutto nei mesi finali dell'anno. Il tasso di segnalazione annuo, comunque, si è assestato ben al di sopra del gold standard OMS (fissato a 300 s/Ma) e al di sopra del tasso regionale (660 s/Ma), ma al di sotto del tasso di segnalazione nazionale (1131 s/Ma).

L'aumento dell'attività di segnalazione è in linea sia rispetto all'andamento regionale sia rispetto all'andamento nazionale, ma risulta nettamente maggiore in termini numerici rispetto a queste ultime realtà.

Con una proporzione del 51% delle segnalazioni classificate come gravi è stato mantenuto anche l'obiettivo secondario del 30% di reazioni avverse gravi, definito dall'OMS come indice di un efficiente sistema di farmacovigilanza in grado di generare tempestivamente i segnali di allarme. Il fatto stesso che le segnalazioni siano pervenute da medici ospedalieri e che siano state classificate per la maggior parte gravi indica come, in realtà, l'attività di segnalazione si sia consolidata ormai a livello di presidio ospedaliero, concentrandosi su eventi avversi di una certa rilevanza clinica.

Appare sempre molto lontano, invece, l'obiettivo di ricevere segnalazioni da almeno il 10% degli operatori sanitari; bassa è la quota di segnalazioni provenienti da professionisti sanitari esterni al Presidio Ospedaliero di Vercelli (12 segnalazioni su 137). Purtroppo, ridottissima è la quota di segnalazioni che proviene dai MMG e addirittura assente quella dei PLS. Ciò mette in risalto il fallimento del tentativo di coinvolgimento di queste categorie sanitarie, avvenuto con diverse modalità nell'ultimo decennio; professionisti che avrebbero, tra l'altro, un rapporto diretto e continuo con i pazienti e sarebbero, pertanto, privilegiati dal punto di vista del monitoraggio delle terapie farmacologiche.

L'assenza di segnalazione da parte dei PLS pone il problema della sorveglianza sulla sicurezza dei vaccini. Nella ASL VC il tasso di segnalazione relativo ai vaccini nel 2019 è stato di 4,8 per 100.000 abitanti (42% della classe ATC J), a fronte di un tasso di 8,5 per 100.000 abitanti osservato nella Regione Piemonte (54% della classe ATC J). Le 8 segnalazioni inserite nella RNF sono pervenute: 6 da medici ospedalieri o del servizio vaccinazioni dell'ASL, 1 da farmacista e 1 da cittadino. Altro spunto di discussione potrebbe essere l'insufficiente attenzione ai farmaci utilizzati in pediatria, ancora troppo spesso non specificamente approvati per l'età pediatrica, quindi di tipo "off-label" (ovvero al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate), che potenzialmente potrebbero generare problemi nei piccoli pazienti e, pertanto, ne richiederebbero una maggior sensibilità al monitoraggio post-marketing.

Qualche novità per quel che riguarda i farmaci più segnalati. Se la costante presenza di amoxicillina e acido clavulanico tra i primi cinque principi attivi dimostra come siano maggiormente coinvolti farmaci d'uso comune e ormai consolidato, elemento di novità

riguarda il principio attivo più segnalato, sempre del gruppo degli antitrombotici, ma appartenente alla classe degli inibitori del fattore Xa diretto (rivaroxaban). Questo in controtendenza rispetto ai dati regionali, dove permane la leadership dell'antagonista della vitamina K (warfarin).

Attenzione va posta alle segnalazioni inerenti il principio attivo sertralina (che compare tra i primi cinque segnalati), in modo particolare per quanto riguarda il suo utilizzo in associazione con un antitrombotico; condizione per la quale è noto (e riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) l'aumento del rischio di sanguinamento, rispetto al solo agente antitrombotico. L'accoppiata sertralina/warfarin era presente in una segnalazione di aumento del valore di INR, l'accoppiata sertralina/rivaroxaban compariva in due casi di anemia e melena e l'associazione sertralina/ticagrelor era presente in un'altra segnalazione di anemia e melena.

Il valore consistente di potenziali interazioni farmacologiche rilevate richiama alla necessità di effettuare in maniera puntuale e rigorosa la riconciliazione terapeutica in ogni fase di transizione di cura e, qualora si osservi un aumento del rischio di ADR, diventa indispensabile sottoporre il paziente ad un accurato programma di follow-up, anche istruendo il paziente stesso ad informare tempestivamente un sanitario qualora osservi alcuni segni e sintomi caratteristici delle ADR stesse.

Il ruolo dei progetti di farmacovigilanza attiva, finanziati da AIFA e svolti dalla ASL, continua a dimostrarsi fondamentale per il raggiungimento dei risultati positivi osservati, in modo particolare il Progetto multicentrico nazionale MEREAFaPS, che ha come setting operativo il Pronto Soccorso (PS). Quest'ultimo ha contribuito nell'anno 2019 con 86 segnalazioni su 141 (61%). L'andamento temporale delle segnalazioni (fig. 2) fa coincidere il netto aumento con la ripresa del progetto MEREAFaPS, avvenuta nel terzo trimestre 2019.

Nell'anno 2019 sono stati redatti otto numeri del bollettino di farmacovigilanza "newFarmacovigilanza Flash", strumento che si pone l'obiettivo di fornire informazioni clinicamente rilevanti per gli operatori sanitari riguardanti i rischi connessi all'utilizzo dei farmaci e dei prodotti erboristici. Il bollettino è stato inviato a mezzo e-mail a circa 1.500 operatori sanitari (dipendenti, MMG, PLS, medici di continuità assistenziale, specialisti ambulatoriali, farmacie e parafarmacie) della ASL VC e pubblicato sulla pagina dedicata del sito web aziendale (<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza/news-di-farmacovigilanza>).

La stesura del presente rapporto è stata curata da:

Roberto CORGNATI – Farmacista responsabile aziendale farmacovigilanza

Damiana MAZZEI – Farmacista borsista Progetti Regionali di farmacovigilanza attiva.

Citare questo rapporto come: ASL VC – SS Risk Management – Rapporto di Farmacovigilanza 2019.

I dati di questo rapporto sono stati estratti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dall'archivio delle segnalazioni di ADR della ASL VC.

¹ Rapporto di Farmacovigilanza Regione Piemonte 2019

<https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/farmaci/farmacovigilanza>
