



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 2020

A.S.L. VC

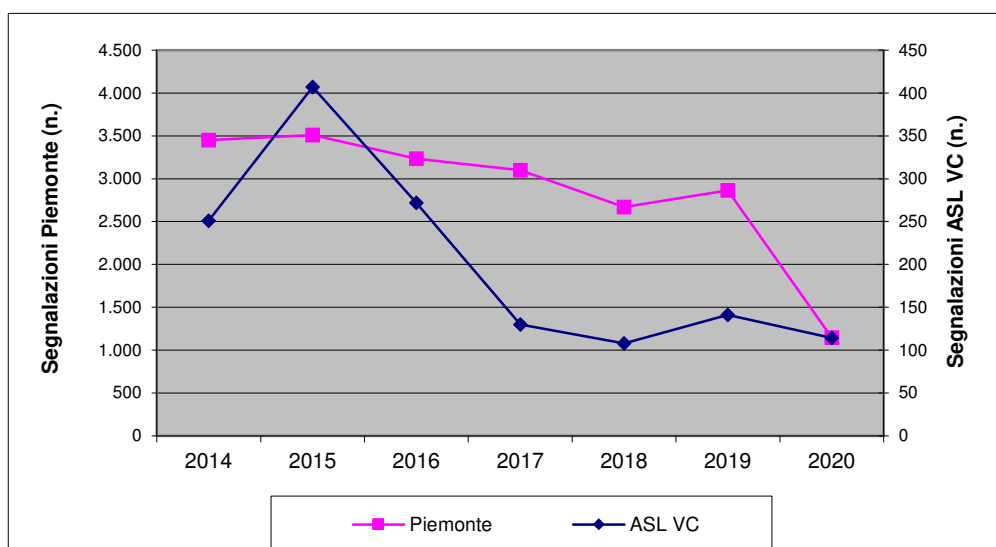
A cura del Responsabile aziendale di Farmacovigilanza

In Italia nel 2020 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 44.756 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci e vaccini; il numero di segnalazioni è diminuito del 34,3% rispetto al 2019. Il tasso di segnalazione nazionale per l'anno 2020 è stato pari a 755 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma) a fronte di un valore di 1.131 s/Ma registrato nel 2019. ¹

Nella Regione Piemonte le segnalazioni sono state 1.144, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 268 s/Ma ¹. Nella ASL VC le segnalazioni sono state 117, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 715 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 2020 si sia verificata una rilevante riduzione del numero di segnalazioni (-60% rispetto al 2019) non in linea con il trend degli ultimi 6 anni precedenti. Anche nell'ASL VC è stata osservata una riduzione del numero delle segnalazioni (-17% rispetto al 2019), decisamente più contenuta rispetto a Piemonte e a Italia, ma il valore non è sceso al di sotto di quello registrato nel 2018.

Figura 1. Distribuzione annuale del numero di segnalazioni.
Regione Piemonte e ASL VC - Anni 2014-2019.

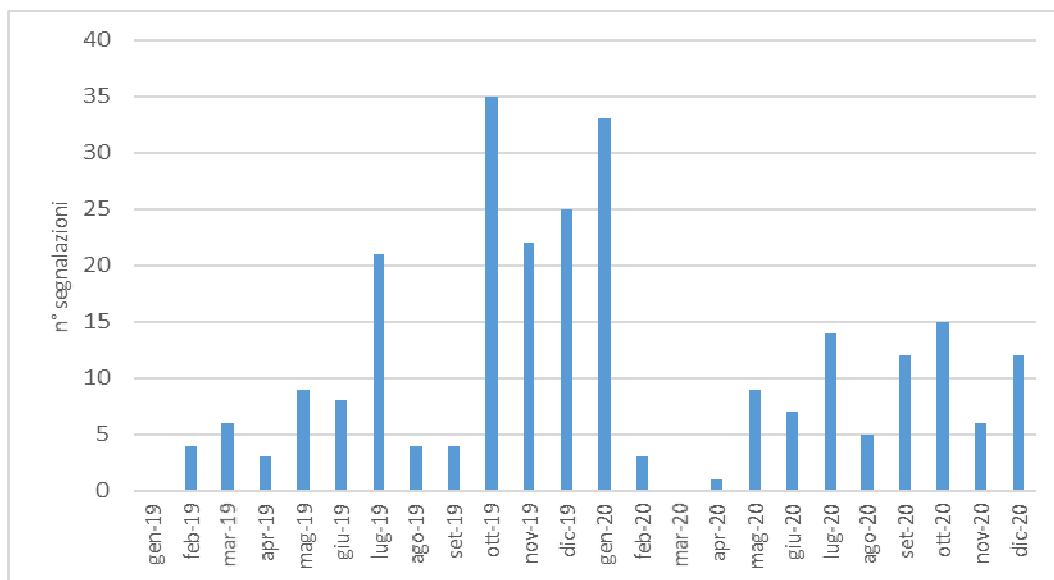


L'ASL di Vercelli si colloca al secondo posto, a livello regionale, nel ranking delle ASL/ASO per numero di segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di

Farmacovigilanza (RNF); il primo posto è occupato dalla ASL Città di Torino con 127 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 come l'attività di reporting, che era ripresa nell'ultimo trimestre 2019, subisca un brusco stop in corrispondenza dell'inizio della pandemia COVID-19, per poi riprendere, con valori sostanzialmente dimezzati, a partire dal mese di maggio 2020.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni ASL VC per mese. Anni 2019 e 2020.



Delle 117 segnalazioni totali, 102 (87%) sono pervenute attraverso la modalità cartacea e 15 (13%) sono state inviate mediante la piattaforma di segnalazione on-line VIGIFARMACO.

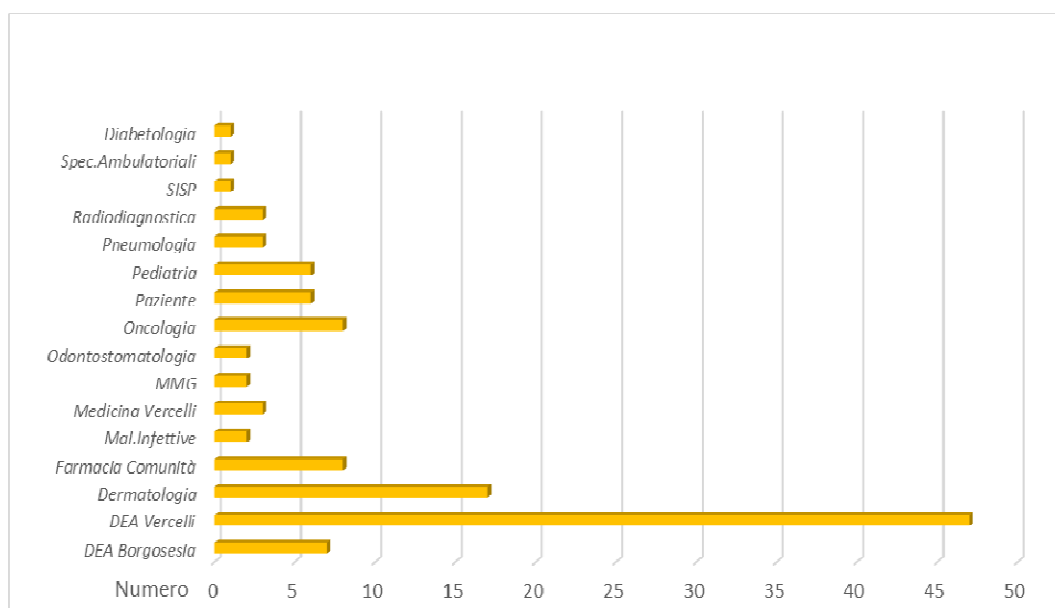
Nell'ambito dell'ASL VC, la principale fonte di segnalazione è costituita dai medici ospedalieri (84%), seguita dai farmacisti (7%) e dai pazienti (5%); risulta invece ridotto l'apporto da parte delle altre categorie di operatori sanitari. (Tab. 1).

Tabella 1. Segnalazioni per tipologia di segnalatore.

Fonte	Totale	%
Medico Ospedaliero	98	83,8
Farmacista	8	6,8
Paziente	6	5,1
Medico di Medicina Generale	2	1,7
Infermiere	2	1,7
Specialista ambulatoriale	1	0,9
TOTALE	117	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 Dermatologia, Oncologia e Pediatria.

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni ASL VC per provenienza.



La maggior parte delle segnalazioni sono state classificate **gravi** (66 su 117, pari al 56%), così suddivise in base ai diversi criteri di gravità:

- 21 casi in cui la ADR ha causato l'ospedalizzazione del soggetto colpito o ne ha prolungato la permanenza in ospedale;
- in 5 casi è stata messa in pericolo la vita del paziente;
- in 39 casi è stata individuata un'altra condizione clinica rilevante;
- 1 solo è stato il decesso.

Rispetto all'esito osservato, in 37 casi si è avuta la risoluzione completa dei sintomi, in 56 casi è stato segnalato un miglioramento, in 18 casi non è risultato disponibile l'esito e 5 sono casi di pazienti non ancora guariti al momento della segnalazione.

In Tabella 2 è rappresentata la distribuzione per sesso ed età della popolazione interessata. Prevalgono le femmine (n=73; 62%) rispetto ai maschi (n=44; 38%); la maggior parte dei soggetti interessati si concentra nella fascia di età adulta ma, per la prima volta, la popolazione anziana (dai 65 anni in poi) non è quella maggiormente colpita, ancorché 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	3	3	6
da 2 a 11 anni	0	0	0
da 12 a 17 anni	0	1	1
da 18 a 64 anni	36	21	57
65 e oltre	34	19	53
Totale	73	44	117

Il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR (Tab. 3) è a carico dei farmaci relativi alla classe "Antimicrobici generali per uso sistemico" (19%), dei "Farmaci antineoplastici e immunomodulanti" (16%), dei farmaci del "Sistema nervoso" (15%), e dei farmaci della classe del "Sistema cardiovascolare" (15%).

Nel gruppo relativo alla classe dei farmaci antimicrobici (J), 13 segnalazioni si riferiscono ad antibiotici per uso sistemico, 2 ad antivirali per uso sistemico e 8 a vaccini (35% della classe).

Nella classe terapeutica "V – Vari" sono ricomprese 3 segnalazioni inerenti mezzi di contrasto radiologici iodati.

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

<i>Classe Terapeutica ATC</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	23	18,8
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulanti	19	15,6
N - Sistema nervoso	18	14,8
C - Sistema Cardiovascolare	18	14,8
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	13	10,7
M - Sistema Muscolo-scheletrico	10	8,2
B - Sangue ed organi emopoietici	9	7,4
D - Dermatologici	7	5,7
V - Vari	3	2,4
H - Sistema endocrino	1	0,8
G - Apparato genito-urinario	1	0,8

Le segnalazioni pervenute hanno riguardato 144 farmaci sospetti diversi, per un totale di 104 principi attivi. Come illustrato in Tabella 4, i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni sono risultati: amoxicillina+acido clavulanico (2,8%), dupilumab (2,8%) e oxaliplatino (2,8%).

Tabella 4. Primi 9 principi attivi per numero di segnalazioni - ASL VC.

<i>Principio attivo</i>	<i>Segnal.(n.)</i>	<i>%.</i>	<i>% cumul.</i>	<i>Gravi (n.)</i>
Oxaliplatino	4	2,8	2,8	2
Amoxicillina + acido clavulanico	4	2,8	5,6	1
Dupilumab	4	2,8	8,3	1
Brodalumab	3	2,1	10,4	-
Furosemide	3	2,1	12,5	3
Ceftriaxone	3	2,1	14,6	2
Vaccino Difterite - Hemophilus Influenzae B - Pertosse - Poliomielite - Tetano - Epatite B	3	2,1	16,7	2
Vaccino Pneumococcico	3	2,1	18,8	2
Ketoprofene	3	2,1	20,4	1

Le segnalazioni relative ai vaccini (n=8, di cui 4 gravi) provengono dalla Pediatria (n=5), dal Servizio Vaccinazioni (n=1) e direttamente dei cittadini (n=2); riguardano l'esavalente DTPa/IPV/EpB/Hib (n=3), l'anti-Pneumococcico PCV (n=3), l'anti-Meningococcico C MenC (n=2), l'anti-Rotavirus (n=2), il trivalente MPR (n=1), il tetravalente MPRV (n=1) e l'anti-Meningococcico B MenB (n=1).

Entrando nel dettaglio degli apparati/organi colpiti (Tab. 5), le reazioni più segnalate riguardano le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (18%), le patologie dell'apparato gastrointestinale (13%), i disturbi del metabolismo e della nutrizione (13%) e le patologie del sistema nervoso (8%).

Tabella 5. Distribuzione delle ADRs per apparato.

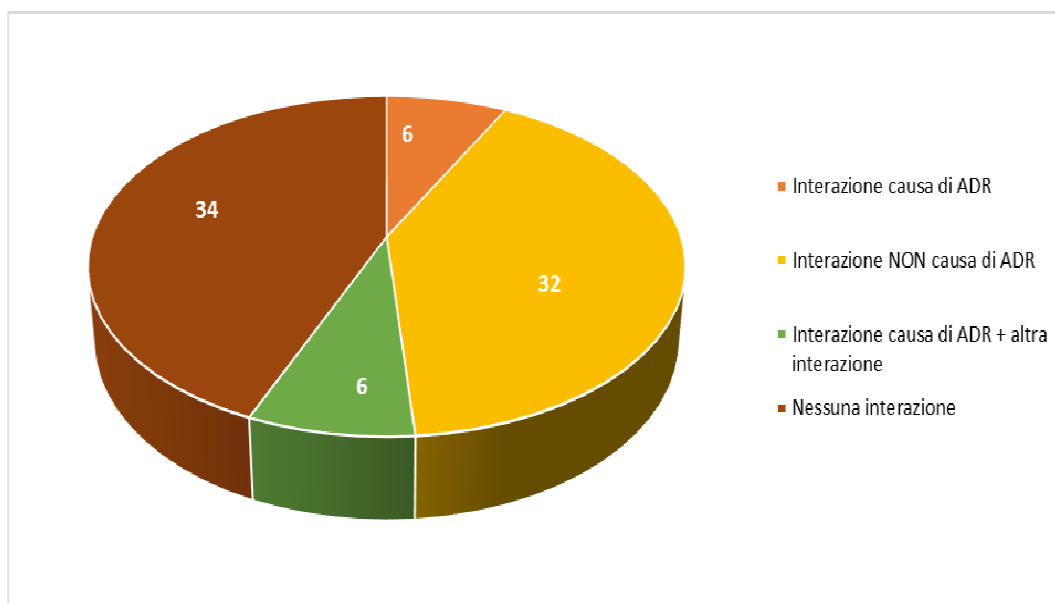
<i>SOC (Systemic Organic Class)</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	30	18,2
Patologie gastrointestinali	21	12,7
Disturbi metabolismo e nutrizione	21	12,7
Patologie sistema nervoso	14	8,5
Patologie sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	11	6,7
Disturbi sistema immunitario	10	6,1
Patologie generali e relative alla sede di somministrazione	10	6,1
Patologie sistema emolinfopoietico	8	4,9
Patologie vascolari	8	4,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	7	4,2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	6	3,6
Disturbi psichiatrici	4	2,4
Esami diagnostici	3	1,8
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	2	1,2
Infezioni e infestazioni	2	1,2
Tumori benigni, maligni e non specificati	2	1,2
Patologie cardiache	2	1,2
Patologie epatobiliari	2	1,2
Patologie occhio	1	0,6
Patologie orecchio	1	0,6

Tra le reazioni avverse più segnalate, 17 casi hanno riportato eritema/orticaria/eruzione cutanea (8,6%), 9 iponatriemia (4,6%), 9 prurito (4,6%), 9 una reazione allergica (4,5%), 7 diarrea (3,5%), 6 anemia (3,0%), 5 ipoglicemia (2,5%), 5 ipokaliemia (2,5%), 5 nausea (2,5%) e 5 vomito (5%).

Dall'analisi delle interazioni tra i farmaci che compongono la terapia farmacologica del paziente che è andato incontro ad ADR – medicinali sospetti e concomitanti indicati nelle schede di segnalazione - è emerso che 6 segnalazioni presentano almeno un'interazione che può aver causato la ADR osservata, 32 almeno un'interazione che potrebbe causare una ADR diversa da quella segnalata e 34 non presentano interazioni tra farmaci; rispettivamente, rappresentano il 5%, il 27% ed il 29% delle

segnalazioni totali (9%, 48% e 51% delle segnalazioni che contengono più di un farmaco sospetto o concomitante).

Figura 4. Distribuzione delle interazioni per tipologia rispetto alla ADR.



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati di farmacovigilanza dell'ASL VC rappresentano come, dopo un anno in cui si era osservato un incremento della segnalazione (2019), con l'anno 2020 si è tornati al trend negativo osservato a partire dal 2016. Il tasso di segnalazione è passato da 838 a 715 s/Ma, con una riduzione del 17% del numero di segnalazioni ricevute.

Il tasso di segnalazione annuo, comunque, si è assestato ben al di sopra del gold standard OMS (fissato a 300 s/Ma) e ampiamente al di sopra del tasso regionale (268 s/Ma), ma al di sotto del tasso di segnalazione nazionale (756 s/Ma).

La riduzione del numero di segnalazioni si è rivelata più contenuta rispetto all'ambito regionale (-60%) e nazionale (-34%).

Con una proporzione del 56% 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 (84%) 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.

Ancora una volta torna in evidenza la bassissima quota di segnalazioni che proviene dai Medici di Medicina Generale (2%) e l'assenza di quella in capo ai Pediatri di Libera Scelta; 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.

Positivo il contributo dei farmacisti delle farmacie di comunità (7%) e degno di nota anche quello dei cittadini (5%); questi ultimi cominciano a segnalare direttamente le reazioni avverse a cui sono andati incontro durante la terapia farmacologica, partecipando direttamente al monitoraggio della sicurezza dei farmaci.

L'anno 2020 è stato caratterizzato dall'esplosione della pandemia COVID-19 e, sicuramente, questo elemento ha pesato molto sull'attività di segnalazione; ciò è evidente dalla distribuzione delle segnalazioni per mese, che evidenzia un brusco calo in coincidenza della prima e della seconda "ondata" di casi.

Per quanto attiene i farmaci più segnalati, è il primo anno in cui si osserva un'elevata dispersione delle segnalazioni rispetto ai farmaci sospetti; i tre farmaci più frequenti contano solamente quattro segnalazioni ciascuno, con una quota percentuale che non raggiunge il 3%. Nel 2019 i primi 5 farmaci segnalati costituivano una quota cumulativa del 24% a fronte di una quota del 12,5% nel 2020. Comunque, tra i farmaci più segnalati si osserva la costante presenza negli anni dell'associazione amoxicillina e acido clavulanico, si riconferma la furosemide e ritorna dopo alcuni anni di assenza il ceftriaxone; oxaliplatino è sempre costante negli anni con 3-4 segnalazioni, l'elevata dispersione del 2020 l'ha portato al vertice della classifica. Da notare che si osservano principi attivi come dupilumab e brodalumab - anticorpi monoclonali utilizzati rispettivamente per psoriasi a placche e dermatite atopica, asma grave, rinosinusite cronica con poliposi nasale - ad indicazione dell'attenzione dei segnalatori per i farmaci biologici sottoposti a monitoraggio addizionale.

Analizzando le reazioni avverse più riportate, emerge il fenomeno della disionia nelle sue varie forme (iponatriemia la più segnalata, seguita da ipopotassiemia e iperpotassiemia), spesso quale condizione determinante il ricovero; ciò in linea con i dati emergenti dalla letteratura (Studio GARDA Geriatric Adverse Reaction Drug Assumption presso l'Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona). Interessante osservare che anche le interazioni evidenziate riportano spesso potenziali rischi di squilibri elettrolitici.

Quanto osservato in relazione alle interazioni farmacologiche reali e potenziali mette in risalto l'importanza di effettuare in maniera puntuale e rigorosa la riconciliazione terapeutica in ogni fase di transizione di cura; qualora si osservi un aumento del rischio di ADR, diventa indispensabile sottoporre il paziente ad un accurato programma di follow-up, istruendolo a contattare tempestivamente un sanitario qualora osservi alcuni segni e sintomi caratteristici.

Il ruolo dei progetti di farmacovigilanza attiva, con la presenza di farmacisti monitor e il coinvolgimento diretto di alcuni setting clinico-assistenziali specifici, continua a dimostrarsi fondamentale per il raggiungimento di risultati positivi. Ne è la prova l'andamento della distribuzione delle segnalazioni mensili del biennio 2019-2020 (fig. 2) che riporta un aumento dell'attività in due momenti ben definiti: a luglio 2019, data di ripartenza del progetto di rilevamento delle sospette ADR presso il DEA della ASL VC (già progetto multicentrico nazionale MEREAFaPS) e a ottobre 2019, mese in cui si è aggiunta la disponibilità di un farmacista monitor che ha supportato l'attività dei segnalatori all'interno del Presidio Ospedaliero di Vercelli. Il Pronto Soccorso, malgrado le difficoltà correlate all'andamento della pandemia COVID-19 ha, comunque, contribuito in maniera consistente al totale di segnalazioni con una quota percentuale del 46%. Importante anche il contributo della Dermatologia con una quota del 15%, seguita dall'Oncologia con il 7% delle segnalazioni totali, reparti supportati dalla presenza del farmacista monitor, che ha contribuito alla ripresa dell'attività di reporting successivamente alla prima ondata pandemica.

Nell'anno 2020 sono stati redatti 10 numeri del bollettino di farmacovigilanza "new Farmacovigilanza 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

Citare questo rapporto come: ASL VC – SS Risk Management – Rapporto di Farmacovigilanza 2020.

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 I valori dei tassi di segnalazione, in assenza di pubblicazioni ufficiali di AIFA e/o della Regione Piemonte, sono stati calcolati considerando il numero di segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), escluse quelle provenienti dalla letteratura, e i dati ISTAT della popolazione residente al 31/12/2020.
