

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La segnalazione spontanea nel 2021 nella Regione Veneto

Il sistema della segnalazione spontanea di reazione avversa a farmaco consente e richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse al responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della propria ASL/Azienda ospedaliera di riferimento.

Le segnalazioni raccolte vengono inserite dai RFV nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA (RNF) che è connessa a EudraVigilance, la banca dati europea di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazione avversa a farmaco coordinata dall'EMA, e a VigiBase, database mondiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), gestito dall'Uppsala Monitoring Centre.

Di seguito viene illustrata la situazione relativa alla segnalazione spontanea nel 2021 sia a livello nazionale sia a livello della Regione Veneto.

Il contesto italiano

Nel corso del 2021 sono state inserite 165.725 segnalazioni in RNF. L'inizio della campagna di vaccinazione anti COVID-19 alla fine del mese di dicembre 2020 ha impattato notevolmente sul numero delle segnalazioni del 2021 e l'aumento nazionale è stato del 297% rispetto al 2020 (**Figura 1**). Questo incremento è dovuto alle segnalazioni da vaccino, in particolar modo ai vaccini anti COVID-19: le segnalazioni nazionali da vaccino sono state 136.742 (83% sul totale), di cui 118.694 si riferiscono a vaccini COVID-19 (72% delle segnalazioni totali nazionali del 2021). Nel 2021 si è riscontrata una ulteriore decrescita delle segnalazioni da farmaco (-20%), per le quali già nel 2020 c'era stato un calo pari al 36%, mentre per le schede da vaccini non COVID-19 (18.048), si osserva un incremento pari al 230% (**Figura 2**).

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

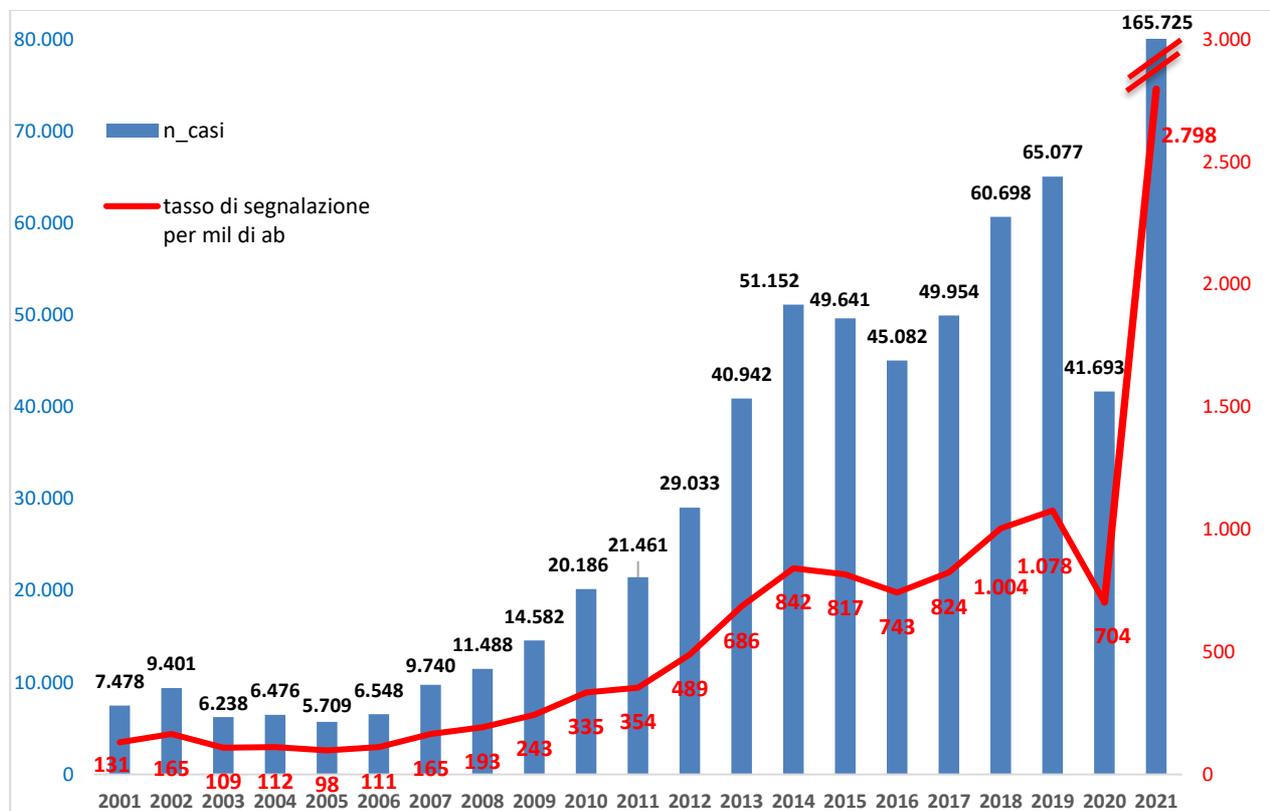


Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2001 al 2021 (numero e tasso).

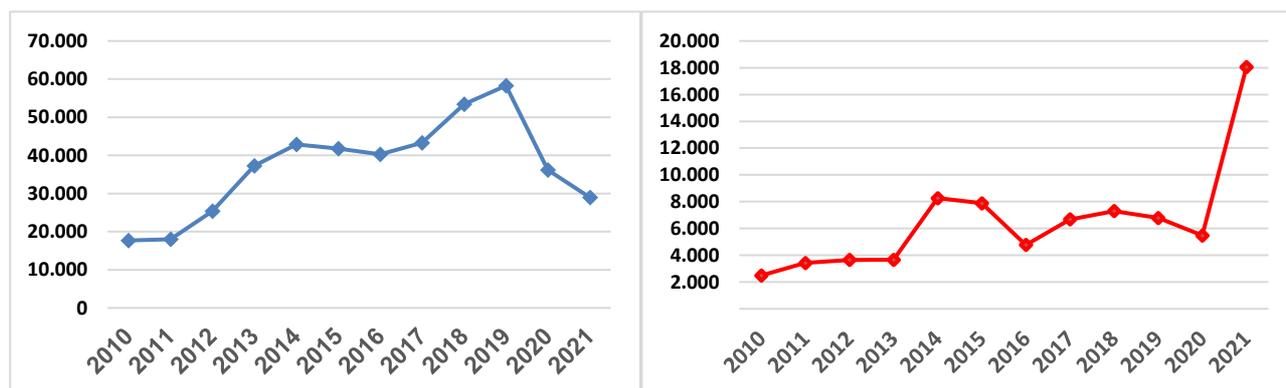


Figura 2. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Italia.

Considerando l'andamento nazionale, si nota che, seppur l'incremento delle segnalazioni sia evidente in tutte le Regioni, la situazione rimane comunque diversificata e vede realtà differenti (**Tabella 1**). In 6.809 segnalazioni la regione del segnalatore non è disponibile perché si tratta di casi

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

inseriti direttamente dalle aziende farmaceutiche in EV e di cui è noto solo lo Stato di provenienza del segnalatore e non la specifica Regione. Rapportando il numero delle segnalazioni alla popolazione italiana del 2021, si ottiene un tasso di segnalazione nazionale di 2.798 segnalazioni per milione di abitanti, anche questo aumentato notevolmente rispetto gli anni precedenti.

Lombardia, Veneto e Piemonte hanno il più alto numero di segnalazioni, la Valle d'Aosta il numero più basso. Se guardiamo al tasso di segnalazione il Friuli-Venezia Giulia ha il valore più alto, più del doppio della media nazionale, la Basilicata quello più basso.

Tabella 1. Segnalazioni in Italia nel 2021 e confronto con il 2020.

Regione	N° segnalazioni	Tasso *	Rango	% Farmaci	% Vaccini Excl. COVID-19	% Vaccini COVID-19	Farmaci Δ% 2020-21	Vaccini Excl. COVID-19 Δ% 2020-21
Abruzzo	1.038	810	20	18%	1%	81%	6%	-29%
Basilicata	343	629	21	21%	1%	78%	-45%	-71%
Calabria	1.811	973	19	18%	2%	80%	-37%	-57%
Campania	14.096	2.506	10	22%	3%	76%	-23%	209%
Emilia-Romagna	18.963	4.272	4	12%	5%	84%	-11%	165%
Friuli-Venezia Giulia	7.921	6.593	1	10%	44%	47%	-16%	974%
Lazio	8.411	1.468	14	11%	1%	88%	-20%	-20%
Liguria	2.110	1.390	16	10%	8%	82%	9%	332%
Lombardia	26.347	2.640	8	22%	4%	74%	-30%	140%
Marche	2.176	1.452	15	14%	2%	83%	-14%	-12%
Molise	878	2.983	7	7%	4%	89%	-36%	42%
P.A. Bolzano	1.208	2.258	11	3%	3%	94%	-30%	12%
P.A. Trento	1.865	3.440	5	6%	1%	92%	-9%	-13%
Piemonte	20.771	4.859	2	7%	44%	49%	44%	6986%
Puglia	7.399	1.881	13	10%	12%	78%	16%	-51%
Sardegna	3.021	1.900	12	9%	1%	90%	12%	-30%
Sicilia	6.406	1.325	17	28%	2%	69%	-18%	-52%
Toscana	9.265	2.509	9	36%	2%	62%	-31%	-15%
Umbria	2.714	3.136	6	9%	1%	90%	-29%	-54%
Valle d'Aosta	155	1.249	18	10%	3%	88%	-38%	33%
Veneto	22.018	4.521	3	8%	6%	85%	-26%	18%
Regione non nota	6.809	-	-	76%	1%	23%	-13%	-5%
TOTALE	165.725	2.798	-	17%	11%	72%	-20%	230%

*Fonte dati: Istat <https://demo.istat.it/>

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Come detto, la campagna vaccinale contro COVID-19 avviata a fine 2020 e che nel corso del 2021 ha riguardato quasi tutta la popolazione, ha fatto aumentare il numero delle segnalazioni generali da vaccino che hanno costituito l'83% del totale.

Le segnalazioni da farmaco rappresentano il 17% del totale e sono diminuite in quasi tutte le regioni italiane. Per le segnalazioni da vaccini non COVID-19, la situazione è diversificata nelle varie regioni italiane. L'incremento maggiore si è riscontrato in Piemonte (+6.896%) grazie a VigiFarmacoVax, progetto di FV attiva legato ai vaccini utilizzati nella popolazione pediatrica nei primi due anni di vita. Questo è un progetto multiregionale finanziato con i fondi di farmacovigilanza da AIFA, a cui hanno aderito oltre al Piemonte, anche altre undici regioni italiane, tra cui il Veneto che coordina il progetto. In Piemonte, il progetto ha maggiormente impattato sul numero delle segnalazioni regionali, poiché qui sono stati coinvolti più distretti vaccinali e quindi un maggior numero di soggetti vaccinati.

Ricordiamo che l'AIFA stanziava annualmente un fondo *ad hoc* da destinarsi ad attività di farmacovigilanza attiva (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/fondi-regionali-di-farmacovigilanza>). Alcuni progetti vanno ad aumentare le segnalazioni di reazioni avverse, o tramite attività di stimolo agli operatori sanitari e cittadini o tramite la raccolta attiva delle segnalazioni effettuata da monitor dedicati, di solito farmacisti.

La maggior parte delle segnalazioni italiane sono state inviate dai medici (44%) e quelle da paziente/cittadino sono state il 27%; queste ultime sono aumentate rispetto l'8% registrato nel 2020 e tale aumento è dovuto principalmente alle segnalazioni da vaccini COVID-19.

La campagna vaccinale contro COVID-19 ha coinvolto in prima persona i cittadini, che quindi sono stati maggiormente sensibili alla segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse, sperimentate da loro stessi o da loro familiari/conoscenti. Infatti, se si considerano solo le segnalazioni nazionali da vaccini COVID-19, la percentuale di quelle compilate da cittadini è ancora più elevata e pari al 35% delle totali dell'anno in esame.

Per contro, escludendo le schede relative ai soli vaccini COVID-19, le segnalazioni da medico sono state il 64%, valore di poco inferiore rispetto a quello dell'anno precedente.

La forza di un sistema di segnalazione spontanea sta nel mantenere nel tempo uno stabile ed alto tasso di segnalazione, con un alto numero di operatori coinvolti. La **figura 3** mostra il numero di segnalatori, operatori sanitari o cittadini che hanno inviato almeno una segnalazione con prodotto sospetto diverso da vaccino COVID-19, in Italia dal 2010. Negli anni si è potuto osservare una crescita nel numero di segnalatori fino al 2020, anno in cui c'è stato un calo pari al 25%. Un ulteriore decremento del numero dei segnalatori coinvolti nel sistema, escludendo le schede da vaccino COVID-19, c'è stato nel 2021 ed è stato del 22%.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

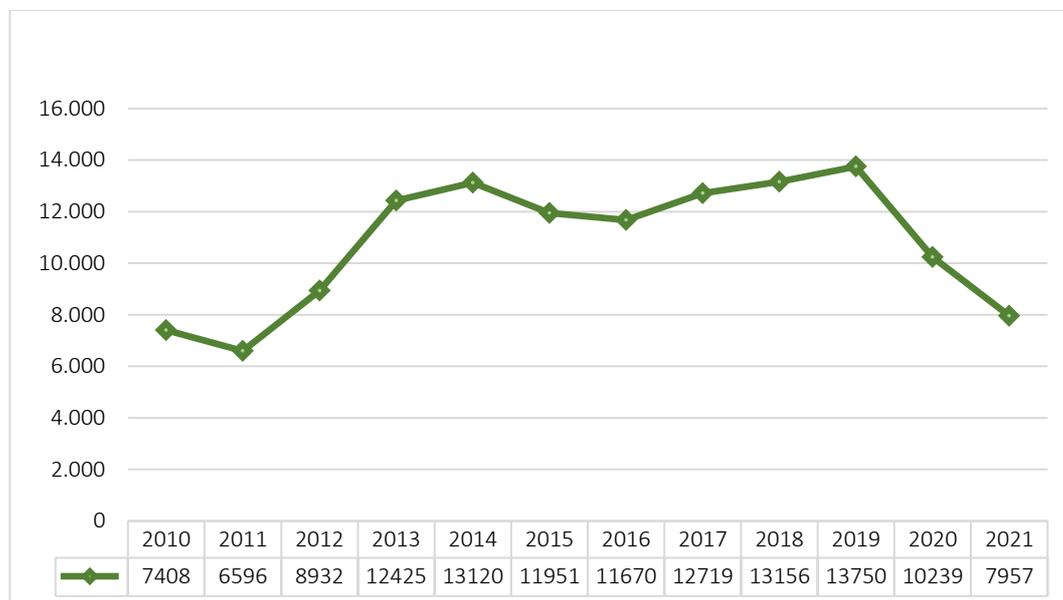


Figura 3. Numero di segnalatori in Italia dal 2010 (escludendo schede da vaccini COVID-19).

Nel corso del 2021 c'è stato un ulteriore miglioramento della digitalizzazione nel sistema italiano, con un sempre maggior ricorso alla modalità elettronica di segnalazione tramite la piattaforma nazionale VigiFarmaco, la quale è collegata tramite API a specifiche piattaforme regionali o ad altre appositamente sviluppate per progetti di farmacovigilanza attiva. Il numero di segnalazioni inviate tramite VigiFarmaco è cresciuto negli anni, in alcune Regioni tale metodologia è ormai diventata una pratica consolidata. Le segnalazioni effettuate tramite la modalità cartacea, che ha maggiore impatto sul carico di lavoro legato alla gestione di queste segnalazioni, sono state circa il 26% nel 2021, valore minore rispetto quello del 2020 (35%).

Le segnalazioni riferite ai vaccini saranno oggetto di un rapporto dedicato. Ci concentriamo quindi da qui in avanti sulle segnalazioni associate ai farmaci (28.983 segnalazioni nel 2021).

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, si nota come la maggior parte di esse provenga da operatori sanitari, solo il 10,3% proviene direttamente dai pazienti (**Figura 4**). Tra gli operatori sanitari, i medici sono la maggior parte e si tratta principalmente di medici ospedalieri, poco rappresentati i medici di medicina generale e i pediatri. Gli altri operatori sanitari includono quasi esclusivamente gli infermieri. Per quanto riguarda i farmacisti (15,2%) va sottolineato che questi includono i monitor che nei progetti di farmacovigilanza attiva raccolgono attivamente le segnalazioni nei reparti ospedalieri ed anche quelli in servizio presso le farmacie ospedaliere, questo spiega l'alta percentuale.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

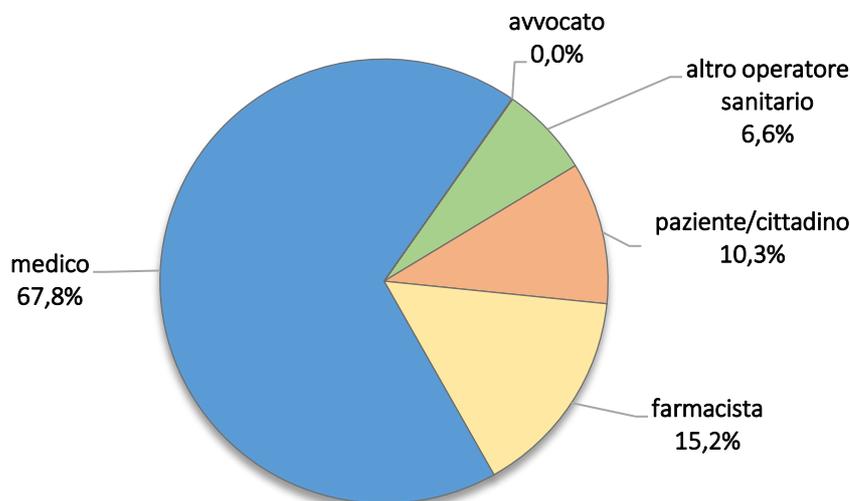


Figura 4. Provenienza delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2021.

In Italia il 40% delle segnalazioni viene riportato come grave, in genere per la presenza di una condizione clinicamente rilevante o per la presenza o il prolungamento dell'ospedalizzazione. I casi che riportano il decesso del paziente sono stati 326 e di questi 126 provengono da EudraVigilance. In 13 casi il decesso è stato valutato dal segnalatore come non collegato al trattamento farmacologico (**Tabella 2**).

Tabella 2. Gravità delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2021.

Gravità	N°	%
Non disponibile	32	0,1%
Non grave	17.295	59,7%
Grave	11.656	40,2%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	6.380	22,0%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	4.352	15,0%
<i>pericolo di vita</i>	426	1,5%
<i>decesso</i>	326	1,1%
<i>invalidità grave o permanente</i>	162	0,6%
<i>anomalie congenite/deficit del neonato</i>	10	0,0%
Totale	28.983	100,0%

Tra i principi attivi maggiormente riportati nelle schede con reazioni ad esito fatale ci sono l'acido acetilsalicilico, gli anticoagulanti orali diretti (dabigatran, apixaban), enoxaparina e warfarin, collegati in genere ad eventi di tipo emorragico. Il secondo e terzo principio attivo con più segnalazioni con esito fatale sono stati due anticorpi monoclonali, cioè eculizumab, utilizzato per il

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

trattamento di pazienti affetti da COVID-19 a partire dal 2020 e poi pembrolizumab, usato come antineoplastico. In 24 casi di decesso (7%) si è riscontrata un'emorragia cerebrale e in 22 (7%) c'è stato arresto cardiaco, molti decessi erano collegati alla concomitante presenza dell'infezione da coronavirus, per più della metà dei casi i pazienti erano anziani (>64 anni) e nel 23% dei casi ultraottantenni.

La **tabella 3** mostra i primi 20 principi attivi segnalati (vaccini esclusi) in Italia nel 2021.

I farmaci più segnalati sono quelli con un più elevato profilo di rischio come gli oncologici o gli anticoagulanti. Per questi farmaci la percentuale di segnalazioni gravi è più elevata della media e di farmaci come gli antibiotici, anche perché sono segnalati soprattutto da medici ospedalieri, che riportano spesso come conseguenza della reazione avversa un prolungamento dell'ospedalizzazione.

Il numero di segnalazioni è però influenzato anche da un diverso grado di sottosegnalazione. All'interno di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva, ad esempio, l'attenzione per la segnalazione si concentra su farmaci più recenti, come ad esempio gli anticorpi monoclonali dupilumab e pembrolizumab. Tra gli anticoagulanti il warfarin è stato anche nel 2021 più segnalato rispetto ai singoli anticoagulanti diretti come l'apixaban, il dabigatran o il rivaroxaban.

Tabella 3. Primi 20 farmaci segnalati in Italia nel 2021 (vaccini esclusi).

Principio attivo	N° casi	% gravi
PACLITAXEL	930	40%
ADALIMUMAB	790	22%
ACIDO ACETILSALICILICO	711	65%
WARFARIN	644	64%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	580	40%
CARBOPLATINO	484	60%
PEMBROLIZUMAB	435	54%
APIXABAN	431	59%
DABIGATRAN	424	84%
OXALIPLATINO	382	45%
RIVAROXABAN	357	61%
ETANERCEPT	344	17%
CLOPIDOGREL	321	56%
IOMEPROLO	299	35%
DUPILUMAB	297	13%
EDOXABAN	284	67%
NIVOLUMAB	283	36%
INFLIXIMAB	278	32%
GEMCITABINA	257	57%
IBUPROFENE	248	43%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La segnalazione spontanea in Veneto

Nel corso del 2021 sono arrivate in Veneto 22.018 segnalazioni di sospette reazioni avverse, che corrispondono ad un tasso di segnalazione di 4.521 segnalazioni per milione di abitanti. La nostra regione nel 2021 è al terzo posto in Italia con un tasso superiore al valore medio nazionale (2.798 segnalazioni/milioni di abitanti).

La **figura 5** mostra il numero di segnalazioni in Veneto dal 2008. Il picco del 2010 è legato ad un progetto di sorveglianza attiva delle segnalazioni dei cittadini nelle farmacie aperte al pubblico, mentre l'incremento tra il 2014 e il 2015 è legato a un progetto di sorveglianza attiva che riguardava i vaccini. Tra il 2016 e il 2019 il numero di segnalazioni è stato abbastanza stabile.

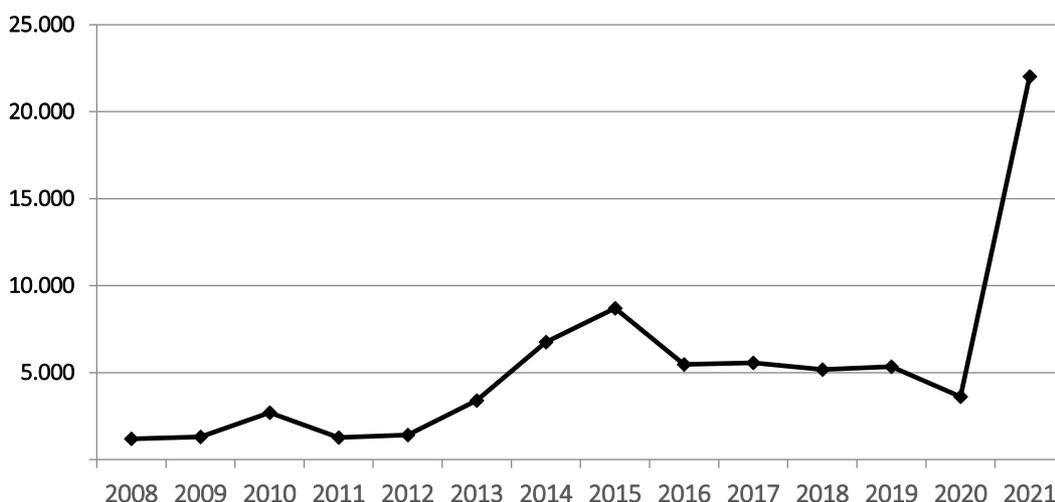


Figura 5. Numero di segnalazioni spontanee in Veneto dal 2008.

Dopo il decremento complessivo del 2020 dovuto all' emergenza sanitaria legata al COVID-19, nel 2021 c'è stato un incremento complessivo pari al 508%, superiore rispetto a quello nazionale (297%). Anche a livello regionale questo incremento è attribuibile alle segnalazioni da vaccini per COVID-19, le quali hanno rappresentato l'85% delle segnalazioni totali del Veneto nel 2021. Le segnalazioni da vaccino sono state 20.221, di cui 18.811 da vaccini anti COVID-19 e 1.410 da altri vaccini.

La **figura 6** mostra la situazione in Veneto separata per farmaci e vaccini, esclusi quelli per COVID-19. Le figure evidenziano chiaramente l'influenza dei progetti sopra citati. In particolare, nel biennio 2014-2015 il progetto sui vaccini ha più che triplicato le segnalazioni rispetto agli anni precedenti e successivi.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

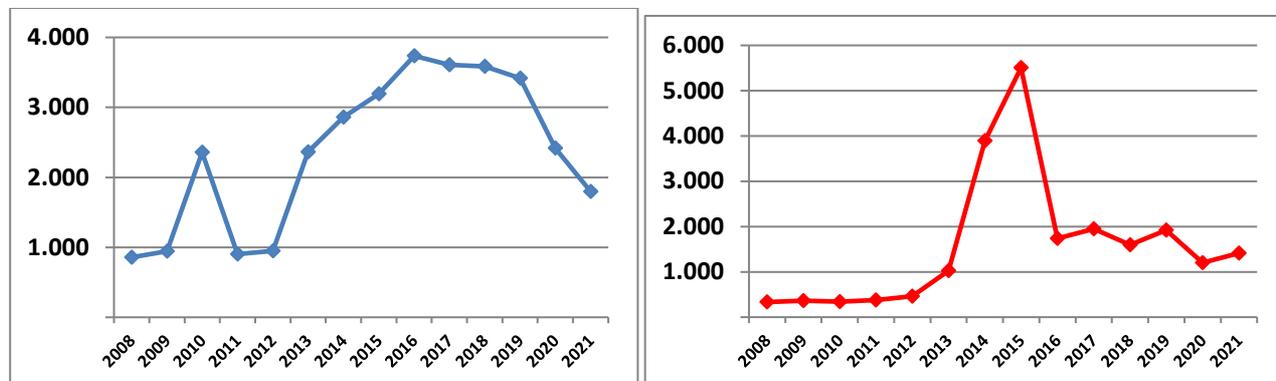


Figura 6. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Veneto.

Nel 2021 le segnalazioni da farmaci sono ulteriormente calate del 25,8%, mentre quelle da vaccini (esclusi quelli per COVID-19) hanno presentato un incremento del 17,5% rispetto al 2020. Quest'ultimo incremento è dovuto principalmente al progetto VigFarmacoVax, che ha coinvolto i distretti vaccinali della struttura sanitaria AULSS 7 – Pedemontana e al continuo collegamento dell'anagrafe vaccinale regionale con VigiFarmaco.

La **tabella 4** mostra la situazione della segnalazione spontanea nel 2021 nelle diverse strutture sanitarie del Veneto, mentre La **tabella 5** mostra la suddivisione delle segnalazioni del 2021 per provenienza.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 4. Segnalazione spontanea nelle diverse strutture sanitarie del Veneto nel 2021.

Struttura	N° segnalazioni	Abitanti \$	Tasso	% Farmaci	% Vaccini Excl. COVID-19	% Vaccini COVID-19	Δ% 2020-21 Farmaci	Δ% 2020-21 Vaccini Excl. COVID-19
ULSS 1 Dolomiti	679	201.972	3.362	4%	3%	93%	-56%	10%
ULSS 2 Marca Trevigiana	2.020	888.309	2.274	7%	6%	86%	-37%	5%
ULSS 3 Serenissima	1.881	623.334	3.018	4%	9%	88%	-30%	42%
ULSS 4 Veneto Orientale	408	228.329	1.787	4%	6%	90%	-52%	-66%
ULSS 5 Polesana	614	235.820	2.604	10%	1%	88%	-43%	-53%
ULSS 6 Euganea	4.385	937.238	4.679	6%	6%	88%	0%	-40%
ULSS 7 Pedemontana	1.393	365.923	3.807	9%	25%	66%	-23%	355%
ULSS 8 Berica	3.986	496.440	8.029	5%	1%	94%	3%	-16%
ULSS 9 Scaligera	4.153	930.339	4.464	4%	9%	87%	-31%	49%
AO di Padova	830	-	-	23%	1%	76%	-64%	14%
AOU di Verona	809	-	-	46%	1%	53%	6%	-38%
IRCCS-Ist.Oncol. Veneto	153	-	-	50%	0%	50%	-16%	0%
IRCCS Sacro Cuore Negrar	636	-	-	6%	0%	94%	192%	0%
Non disponibile	71	-	-	61%	1%	38%	-7%	-50%
TOTALE	22.018	4.907.704	4.486	8%	6%	85%	-26%	18%

\$Fonte dati: Regione del Veneto

Tabella 5. Provenienza delle segnalazioni in Veneto nel 2021.

Fonte	N°	%
Medico	9.329	42%
Altro operatore sanitario	6.236	28%
Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	5.003	23%
Farmacista	1.443	7%
Avvocato	7	0%
Totale	22.018	100%

Rispetto questi dati è possibile fare le seguenti considerazioni:

- come precedentemente ricordato, dopo un andamento del tasso di segnalazione stabile per circa 4 anni (2016-2019) e dopo il calo registrato nel 2020, in Veneto, come in Italia nel 2021, la segnalazione spontanea complessivamente ha avuto un notevole incremento, dovuto alle

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

schede da vaccini, in particolare quelli usati per COVID-19. Bisogna quindi distinguere le schede in base al prodotto sospetto, quindi quelle da farmaci, da vaccini per COVID-19 e da altri vaccini. Infatti, considerando solo le segnalazioni regionali da farmaco, c'è stato un calo del 26%, dopo che già nel 2020 si era registrato un calo del 30%. Questo ulteriore calo potrebbe essere dovuto alla pandemia COVID-19 che sia ha spostato l'attenzione sull'utilizzo dei nuovi vaccini per COVID-19 sia può aver provocato una minore possibilità di formazione e aggiornamento degli operatori sanitari in materia di farmacovigilanza. Il Veneto ha circa il 6% delle segnalazioni italiane da farmaci, nel 2020 questo valore era del 7%.

- Le segnalazioni da vaccini, escludendo quelli utilizzati per COVID-19, non hanno invece registrato un calo e sono anzi aumentate del 18% a livello regionale, anche se la situazione è diversificata tra le varie strutture sanitarie del Veneto. Probabilmente questo è dovuto alla presenza della piattaforma informatica dell'anagrafe vaccinale SIAVr (Sistema Informativo di Anagrafe Vaccinale Regionale) utilizzata nei distretti sanitari della regione. SIAVr raccoglie i dati del paziente e della vaccinazione ed in caso di sospetta reazione avversa insorta dopo l'immunizzazione, permette agli operatori sanitari dei centri vaccinali di inviare la segnalazione da vaccino alla piattaforma VigiFarmaco. La Regione è da sempre molto attiva nella sorveglianza degli eventi avversi da vaccino. Il CRFV del Veneto collabora sin dalla sua istituzione nei primi anni '90 con il Programma Regionale di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli Eventi Avversi a Vaccinazione "Canale Verde", diretto dalla dr.ssa Zanoni nell'AOUI Verona.
- Il numero di segnalatori è molto elevato, pur tenendo conto delle segnalazioni per i vaccini COVID-19, infatti il valore medio nazionale è aumentato di circa sei volte rispetto quello dell'anno precedente. Piemonte, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia e Veneto hanno il più alto numero di segnalatori rapportato alla popolazione. Ricordiamo che il numero di segnalatori è un criterio molto importante nella valutazione dell'efficienza del sistema di segnalazione;
- In tutta la Regione Veneto, la percentuale di segnalazioni on-line è pari al 95%, superiore alla media nazionale. Questo valore elevato è molto positivo, poiché la digitalizzazione migliora la qualità dei dati di segnalazione raccolti e riduce il carico di lavoro per i RFV e per coloro che devono gestire le schede di segnalazione. In questo ambito va ricordato che il Veneto è stata l'unica regione dove, in linea con quanto fatto in quasi tutti i paesi europei, è stata creata una web-app specifica (VigiCOVID) per la segnalazione di eventi avversi ai vaccini per COVID-19.
- La maggior parte delle segnalazioni del 2021 proviene da medici (42%) ed al netto delle schede da vaccino COVID-19, il loro contributo al sistema della segnalazione spontanea in Veneto risulta essere in linea con l'anno 2020 (intorno al 65%). Nel 2021 un effetto della campagna vaccinale contro COVID-19, è stato l'aumento delle segnalazioni provenienti da pazienti/cittadini a livello nazionale ed in Veneto circa il 23% delle schede provengono da questa categoria di segnalatori. Se si escludono le schede da vaccino COVID-19 il loro contributo regionale si riduce ed è stato pari al 5%, in linea con l'anno precedente.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La fonte “Altro operatore sanitario” comprende principalmente infermieri e assistenti sanitari dei distretti vaccinali e infermieri ospedalieri, e per questa categoria di segnalatori non si osserva una variazione nell’attività di segnalazione. La percentuale di segnalazione da farmacisti in Veneto è più bassa del dato nazionale e non ha subito modificazioni legate alla pandemia. In Italia molte delle segnalazioni da farmacista provengono da quelli che sono monitor in progetti di farmacovigilanza attiva in ospedale, nei distretti vaccinali e nel territorio. In Veneto non presenti monitor.

Le segnalazioni riferite ai vaccini saranno oggetto di un rapporto specifico curato dal Canale Verde, in collaborazione con il CRFV del Veneto (<https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>).

Vengono, quindi, di seguito analizzate nello specifico le sole segnalazioni riferite ai farmaci. Le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci in Veneto nel 2021 sono state 1.797, di cui 465 (25,8%) gravi. La **tabella 6** riporta il dettaglio della gravità.

Tabella 6. Gravità delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2021.

Gravità	N°	%
Non grave	1.332	74,1%
Grave	465	25,9%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	207	11,5%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	162	9,0%
<i>pericolo di vita</i>	58	3,2%
<i>decesso</i>	24	1,3%
<i>invalidità grave o permanente</i>	14	0,8%
Totale	1.797	100,0%

Complessivamente la percentuale di segnalazioni gravi è inferiore al dato nazionale (25,9% vs 40,2%). Il motivo è legato principalmente alla presenza in Italia di molti progetti di farmacovigilanza che si svolgono negli ospedali, rivolti spesso alla sorveglianza attiva di specifiche classi di farmaci (es. anticoagulanti o antitumorali). In questo contesto i monitor sono più concentrati alla segnalazione di eventi gravi.

Nella maggior parte dei casi, si tratta di reazioni che sono stati ritenute gravi dal segnalatore perché indice di una situazione clinica importante (11,5%) o che hanno provocato o prolungato l’ospedalizzazione (9,0%). Considerando gli ultimi 5 anni, la percentuale di schede gravi è pressoché costante e non si sono rilevati picchi riferiti a una particolare situazione; i decessi sono stati in media 23 all’anno, nel 2021 sono stati 24.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

I pazienti oggetto di tali segnalazioni sono quasi tutti anziani (22/24), l'età media è di 77 anni e nella prevalenza dei casi sono presenti in terapia molti farmaci. In 9 casi i pazienti erano in trattamento con farmaci per malattia oncologica e altri quattro casi si riferiscono a emorragie e/o sviluppo di ematomi in corso di terapia anticoagulante.

La **tabella 7** riporta l'esito delle reazioni segnalate. Nella maggior parte dei casi la situazione si è completamente risolta senza sequele per il paziente (49,2%) e in molti altri c'è stato un miglioramento.

Tabella 7. Esito delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2021.

Esito	N°	%
risoluzione completa adr	885	49,2%
miglioramento	397	22,1%
non ancora guarito	247	13,7%
non disponibile	205	11,4%
risoluzione con postumi	39	2,2%
decesso	24	1,3%
Totale	1.797	100,0%

Va ricordato che l'esito riportato in tabella è quello descritto dal segnalatore al momento dell'invio della segnalazione. Questo spiega l'alta percentuale di schede con esito "non disponibile" o "non ancora guarito". Per tutte le segnalazioni gravi il Centro Regionale, in collaborazione con il responsabile di Farmacovigilanza effettua un *follow-up* dei casi cercando di ottenere informazioni precise sull'esito delle reazioni segnalate. Infatti, tra le 205 segnalazioni con esito non disponibile, solo il 16,6% di queste si riferiscono a casi gravi.

La **tabella 8** mostra la suddivisione delle reazioni segnalate sulla base dell'apparato coinvolto (System Organ Class – SOC nella classificazione MedDRA).

Le reazioni cutanee sono anche quest'anno quelle maggiormente segnalate. Quasi il 40% delle segnalazioni, infatti, riportava almeno una reazione cutanea. Dopo le cutanee le reazioni più segnalate si riferiscono alle patologie gastrointestinali, patologie generali e relative alla sede di somministrazione e patologie del sistema nervoso.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 8. Suddivisione delle reazioni segnalate per i farmaci in Veneto nel 2021 sulla base dell'apparato coinvolto (SOC MedDRA).

System Organ Class	N°	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	712	39,6%
Patologie gastrointestinali	383	21,3%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	327	18,2%
Patologie del sistema nervoso	205	11,4%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	174	9,7%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	108	6,0%
Patologie vascolari	106	5,9%
Esami diagnostici	102	5,7%
Patologie del sistema emolinfopoietico	95	5,3%
Disturbi psichiatrici	87	4,8%
Patologie dell'occhio	61	3,4%
Patologie cardiache	60	3,3%
Infezioni ed infestazioni	60	3,3%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	49	2,7%
Disturbi del sistema immunitario	47	2,6%
Patologie renali e urinarie	46	2,6%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	40	2,2%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	38	2,1%
Patologie epatobiliari	35	1,9%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	32	1,8%
Problemi di prodotto	13	0,7%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	12	0,7%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	11	0,6%
Procedure mediche e chirurgiche	6	0,3%
Patologie endocrine	5	0,3%
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	0,1%
Circostanze sociali	1	0,1%

NB: Schede con più reazioni appartenenti allo stesso SOC sono state contate singolarmente

Le classi terapeutiche maggiormente segnalate sono le stesse mostrate a livello nazionale ossia i farmaci oncologici, seguiti in Veneto dagli antibiotici/antivirali, dai farmaci del sistema nervoso e dagli anticoagulanti/antiaggreganti. Circa un quinto delle segnalazioni in Veneto è associato ad antibatterici/antivirali, percentuale più che doppia rispetto al dato nazionale (20,9% vs 9,8%), ma con una minore percentuale di reazioni gravi (23,8% vs 36,1%). Le segnalazioni da farmaci

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

cardiovascolari e da anticoagulanti/antiaggreganti si sono dimezzate in Veneto nel 2021, con valori percentuali rispettivamente di 7,4 e 7,0. A livello nazionale invece i farmaci anticoagulanti/antiaggreganti sono la seconda classe più segnalata dopo i farmaci oncologici, e con una percentuale di reazioni grave molto elevata (60,6%). Complessivamente la percentuale di reazioni gravi è minore in Veneto per tutte le classi terapeutiche.

Tutte queste differenze possono essere spiegate dalla differente situazione della segnalazione spontanea in Veneto, in un contesto più legato alla segnalazione spontanea che a segnalazioni stimolate o mediate da monitor, come avviene in molti progetti di farmacovigilanza attiva.

La **tabella 9** elenca i farmaci con almeno 5 segnalazioni in Veneto nel 2021, con la percentuale di segnalazioni gravi. Il farmaco più segnalato, anche nel 2021, è l'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico, seguito da un'altra penicillina, cioè piperacillina in associazione con tazobactam. La percentuale di reazioni gravi è però bassa. Tra gli antibiotici, ci sono anche segnalazioni per la vancomicina, per i fluorochinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina) per i quali la percentuale di schede gravi è leggermente più alta rispetto a quella delle penicilline usate in associazione. Infine, ci sono le cefalosporine (ceftriazone, cefazolina). Il rapporto Osmed 2020 pubblicato da AIFA mostra una riduzione del consumo degli antibiotici rispetto al 2019 del 21,7%. Tra i farmaci maggiormente segnalati ci sono gli o ed immunosoppressori (rituximab, paclitaxel, infliximab, pembrolizumab). Tra i farmaci maggiormente segnalati, quelli con la percentuale più alta di reazioni gravi sono l'anticorpo monoclonale pembrolizumab usato come antitumorale, l'allopurinolo e gli anticoagulanti (enoxaparina, dabigatran), classe di farmaci per la quale, come detto in precedenza c'è stato un calo delle segnalazioni, rispetto al 2021, ma anche al 2020 quando il loro numero si era stabilizzato.

Conclusioni

La segnalazione spontanea nel 2021 in Italia ha risentito fortemente della campagna vaccinale contro COVID-19 che ha coinvolto quasi l'intera popolazione. I vaccini contro COVID-19 disponibili in Italia sono stati autorizzati all'immissione in commercio con una procedura centralizzata dall'Unione Europea (UE), dopo aver ottenuto dall'EMA il parere positivo al rilascio di una autorizzazione condizionata. In questo contesto di maggiore attenzione sull'uso dei vaccini utilizzati in tutta la popolazione nazionale, il Veneto si conferma tra le prime d'Italia come numero generale di segnalazioni. Si è anche osservata una maggiore partecipazione dei cittadini al sistema della segnalazione spontanea. Il forte incremento delle segnalazioni, avvenuto non solo in Italia ma anche nel resto del mondo, ha portato alla identificazione di nuovi rischi (es. trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino - VITT) in tempi molto rapidi confermando l'efficacia dei sistemi di farmacovigilanza. In Veneto la sorveglianza dei vaccini per COVID-19 è stata molto proficua, anche grazie all'introduzione della web-app VigiCOVID, strumento che ha permesso di raccogliere segnalazioni di migliore qualità e meglio gestibili. Inoltre, la presenza dell'anagrafe vaccinale SIAVr ha permesso di continuare ad avere un buon numero di segnalazioni da tutti i vaccini nella nostra regione. In Veneto, per le segnalazioni da farmaci nel 2021 c'è stato un ulteriore calo e in due anni

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

sono state perse più della metà delle segnalazioni da farmaco situazione comune a quasi tutte e regioni italiane.

Tabella 9. Elenco dei farmaci segnalati (almeno 15 segnalazioni) come sospetti in Veneto nel 2021.

Farmaco radice	Numero casi	% gravi
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	56	17,86%
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	50	16,00%
RITUXIMAB	41	21,95%
PACLITAXEL	40	12,50%
IODIXANOLO	34	2,94%
VANCOMICINA	24	25,00%
RIVAROXABAN	23	34,78%
CIPROFLOXACINA	22	31,82%
DICLOFENAC	22	4,55%
KETOPROFENE	22	22,73%
LEVOFLOXACINA	20	30,00%
CEFTRIAXONE	19	0,00%
INFLIXIMAB	19	31,58%
IOEXOLO	19	21,05%
MEROPENEM	19	36,84%
TRAMADOLO	19	10,53%
PEMBROLIZUMAB	18	55,56%
ACIDO GADOTERICO	17	17,65%
ENOXAPARINA	17	52,94%
IOPROMIDE	17	23,53%
OXALIPLATINO	17	17,65%
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	17	23,53%
CARBOPLATINO	16	18,75%
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	16	12,50%
PARACETAMOLO	16	6,25%
ALLOPURINOLO	15	46,67%
IBUPROFENE	15	13,33%
RAMIPRIL	15	13,33%

Verona, 04/11/2022

Il Responsabile del Centro Regionale di FV del Veneto
Prof. Ugo Moretti