

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 2023 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 (RNF) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che è connessa a EudraVigilance (EV), 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 2023 sia a livello nazionale sia a livello della Regione Veneto.

Il contesto italiano

Nel corso del 2023 sono state inserite 47.222 segnalazioni in RNF. Dopo il picco registrato nell'anno 2021, dovuto alle schede da vaccini COVID-19, e il calo di segnalazioni nel 2022 il trend di decrescita è proseguito anche nel 2023 portando i livelli di segnalazione a valori molto al di sotto di quelli registrati nel periodo pre-pandemia (**Figura 1**). Il decremento complessivo registrato rispetto all'anno precedente è stato del 29% e la diminuzione è legata ai vaccini, principalmente per COVID-19. Infatti, le segnalazioni da farmaco (n=42.870), diminuite notevolmente nei precedenti anni, hanno registrato un incremento pari al 25% rispetto al 2022 anche se, tuttavia, non si è tornati ai numeri pre-pandemia dell'anno 2019.

Le segnalazioni nazionali da vaccino sono state 4.352 (9% sul totale) di cui 3.142 da vaccini non COVID-19 con un decremento del 72% rispetto al 2022 e 1.210 riferite a vaccini COVID-19 con un decremento del 94% rispetto al 2022 (**Figura 2**). Il calo delle segnalazioni da vaccini non COVID-19 è legato alla conclusione del progetto VigiFarmacovax, progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva, approvato e finanziato da AIFA e legato alla sorveglianza dei vaccini utilizzati nella popolazione pediatrica nei primi due anni di vita. Il progetto avviato nel corso del 2021 in molte regioni italiane aveva contribuito al buon numero di segnalazioni da vaccino negli anni 2021-2022 e si è concluso nel corso del 2022 in mesi differenti nelle regioni aderenti.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

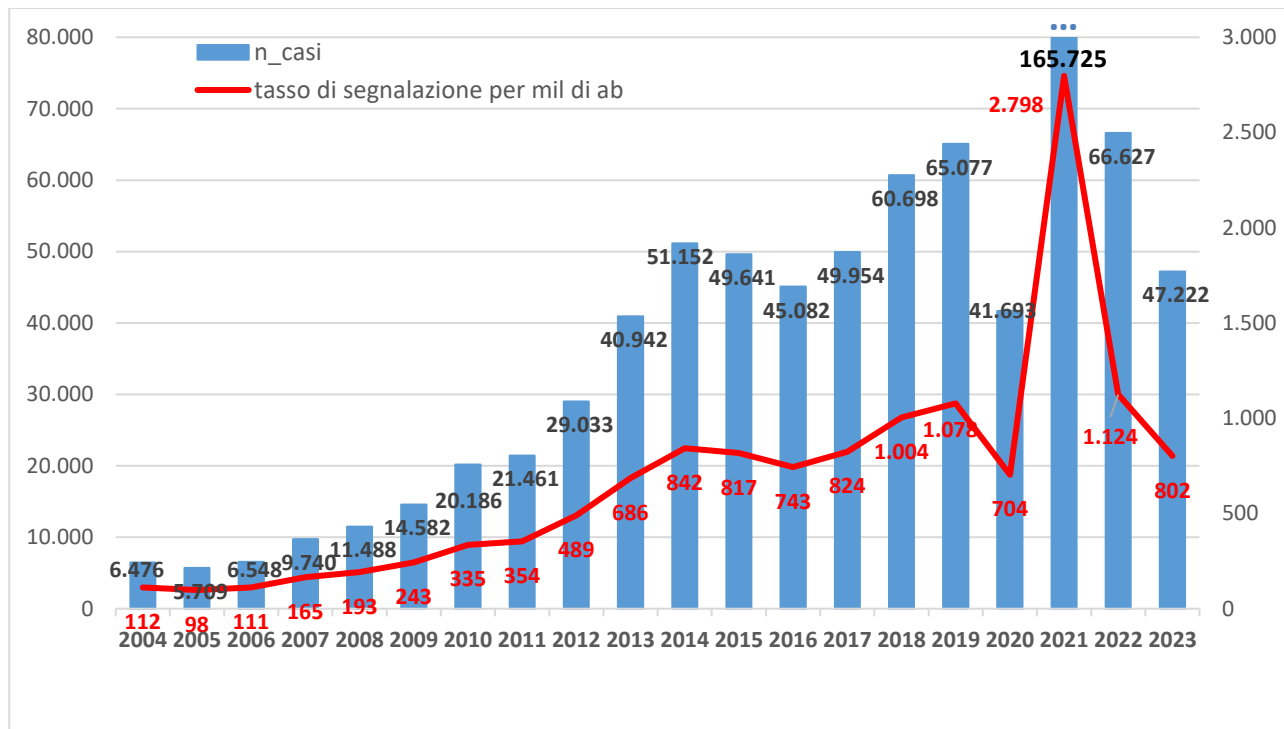


Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2004 al 2023 (numero e tasso).

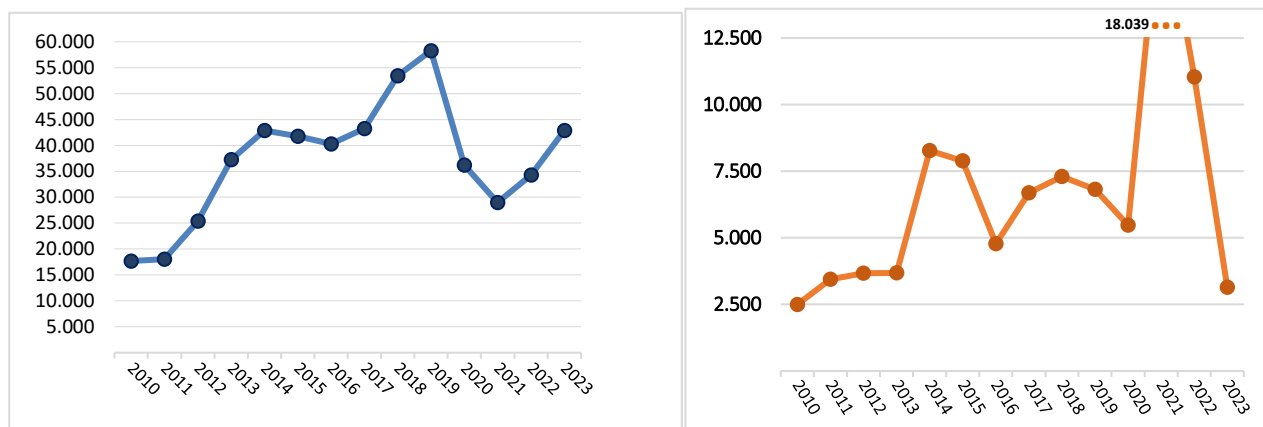


Figura 2. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Italia.

Considerando l'andamento nazionale, seppur il decremento delle segnalazioni complessive abbia interessato la maggior parte delle Regioni, la situazione è rimasta comunque diversificata e con realtà differenti. Nello specifico, solamente in tre regioni vi è stato un trend in crescita pari al 59% in Molise, 44% in Sicilia e 40% in Campania, mentre si osserva un trend di decrescita molto marcato in Piemonte (-79%) e Friuli Venezia Giulia (-70%).

L'analisi condotta per ogni regione distinguendo il tipo di prodotto (farmaco, vaccino COVID-19 o altri vaccini) ha infatti evidenziato situazioni diverse (**Tabella 1**).

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

In 2.344 segnalazioni la regione del segnalatore non è disponibile perché si tratta di casi inseriti direttamente dalle aziende farmaceutiche in EV e di cui è noto solo il Paese di provenienza del segnalatore e non la specifica regione.

Rapportando il numero delle segnalazioni alla popolazione italiana del 2023, si ottiene un tasso di segnalazione nazionale di 802 segnalazioni per milione di abitanti, in calo rispetto al valore di 1.124 registrato nel 2022, anno in cui le segnalazioni da vaccini COVID 19 avevano costituito il 32% delle totali italiane. Le Regioni Campania, Lombardia e Toscana hanno il più alto numero di segnalazioni, la Valle d'Aosta il numero più basso. Se guardiamo al tasso di segnalazione, al primo e terzo posto si sono collocate le Regioni Campania e Sicilia che hanno registrato un significativo aumento di segnalazioni da farmaco (+130% e +87%), mentre al secondo posto c'è la Toscana con incremento percentuale di segnalazioni da vaccini non COVID-19. Da considerare che in regione Toscana una percentuale elevata di schede da farmaci sono classificate per il 71% "da studio" e sono quindi schede provenienti da progetti di FV attiva.

Tabella 1. Segnalazioni in Italia nel 2023 e confronto con il 2022.

Regione	N° segnalazioni 2023	Tasso *	Rango	% Farmaci	% Vaccini Excl. COVID-19	% Vaccini COVID-19	Farmaci Δ% 2022-23	Vaccini Excl. COVID-19 Δ% 2022-23
Abruzzo	206	162	20	81%	14%	5%	13%	-74%
Basilicata	59	110	21	100%	0%	0%	2%	-100%
Calabria	450	244	17	95%	3%	2%	17%	-75%
Campania	10.248	1.833	1	97%	2%	1%	130%	-68%
Emilia-Romagna	2.866	647	8	88%	7%	4%	23%	-81%
Friuli-VG	975	818	6	82%	14%	4%	10%	-93%
Lazio	1.672	293	15	94%	4%	3%	30%	-7%
Liguria	344	229	18	80%	9%	11%	23%	-66%
Lombardia	6.804	684	7	92%	5%	3%	11%	-31%
Marche	419	283	16	82%	12%	6%	24%	-83%
Molise	243	838	5	84%	13%	3%	247%	24%
P.A Bolzano	178	334	13	57%	28%	15%	117%	108%
P.A Trento	188	345	12	71%	20%	9%	-7%	171%
Piemonte	1.371	321	14	76%	8%	16%	-16%	-97%
Puglia	1.993	511	9	65%	33%	3%	49%	-65%
Sardegna	548	348	11	89%	5%	6%	-12%	81%
Sicilia	5.400	1.125	3	97%	2%	1%	87%	1%
Toscana	5.931	1.624	2	95%	4%	1%	3%	72%
Umbria	303	355	10	91%	5%	4%	30%	7%
Valle d'Aosta	22	179	19	95%	0%	5%	24%	-100%
Veneto	4.658	963	4	80%	17%	3%	20%	53%
Regione non nota	2.344	-	-	99%	0%	1%	-52%	-74%
TOTALE	47.222	802	-	91%	7%	3%	25%	-72%

*Fonte dati: sito 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

Le segnalazioni italiane da farmaco hanno rappresentato il 91% del totale e sono aumentate in quasi tutte le regioni a parte P.A. di Trento, Piemonte e Sardegna. Le segnalazioni da vaccino non COVID-19 sono calate a livello nazionale del 72%, anche se in 8 regioni si è invece registrato un aumento. Il calo generale è legato in parte alla conclusione del progetto VigiFarmacoVax che ha influenzato soprattutto le regioni Friuli Venezia Giulia e Piemonte. Per le segnalazioni da vaccini, escludendo quelli per il COVID-19, si registra un continuo calo delle segnalazioni. Poche ormai le segnalazioni da vaccini COVID-19 che hanno rappresentato in totale il 3%, fatto sicuramente dovuto anche della bassa adesione nazionale alla campagna vaccinale.

Il 64% delle segnalazioni italiane è stata inviata dai medici, prevalentemente da medici ospedalieri (45%), e quelle da paziente/cittadino sono state il 10% registrando un calo rispetto allo scorso anno in cui erano del 22%, anche se riguardavano per la maggior parte schede da vaccini COVID-19.

In Italia ci sono 262 RFV (Fonte sito AIFA: <https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza>) che operano all'interno di Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCSS) a cui si aggiungono 21 utenze di Centri Regionali di Farmacovigilanza che tra i compiti a loro preposti hanno anche quello di supporto ai RLFV nella gestione delle schede. Le strutture locali sono molto diverse per grandezza e per il numero di abitanti che includono, ma la variabilità nel numero di segnalazioni gestite è molto più elevata di quella regionale e può essere influenzata dalla presenza di progetti di farmacovigilanza attiva e/o di Monitor impegnati nel facilitare la raccolta di segnalazioni.

La **figura 3** mostra un confronto della suddivisione delle strutture di farmacovigilanza (CRFV esclusi) per numero di segnalazioni gestite nel 2023 rispetto al 2019, anno preso come riferimento per la situazione delle segnalazioni di farmacovigilanza prima della pandemia COVID-19. I dati mostrano un sistema molto (forse troppo) decentrato. Quasi la metà delle strutture gestisce 4-5 segnalazioni al mese o meno, alcune addirittura nessuna. Nel 2023 sono calate le strutture con un numero elevato di segnalazioni (>500) probabilmente a seguito di un minor numero di interventi di farmacovigilanza attiva.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

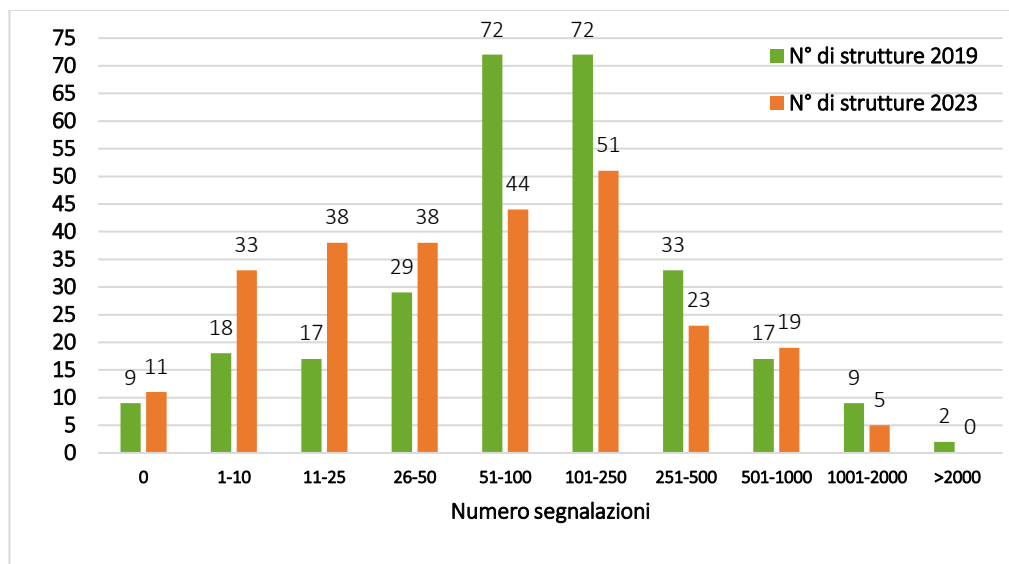


Figura 3. Confronto delle strutture di farmacovigilanza (CRFV esclusi) per numero di segnalazioni gestite negli anni 2019 e 2023.

Un sistema così decentrato e con così tante strutture locali è una peculiarità del contesto italiano. In altri Paesi, infatti, i centri nazionali si avvalgono della collaborazione di strutture regionali o macroregionali, ma certamente non con una suddivisione così capillare. La presenza di più operatori che si occupano di FV consente sicuramente una maggiore interazione con il personale sanitario e i cittadini, risulta più immediata la comunicazione e si possono prevedere dei corsi di formazione locali mirati alla divulgazione della cultura della farmacovigilanza e della segnalazione spontanea. D'altra parte, però, risulta più difficile tenere costantemente formati e aggiornati tutti i Responsabili locali, ed il costo della gestione di un sistema così fortemente decentrato è sicuramente elevato.

Le segnalazioni riferite ai vaccini saranno oggetto di un rapporto dedicato, sia a livello nazionale che regionale. Ci concentriamo quindi da qui in avanti sulle segnalazioni associate ai farmaci (42.870 segnalazioni nazionali nel 2023).

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni: la maggior parte di esse viene da operatori sanitari, solo il 9% proviene direttamente dai pazienti (**Figura 4**). Tra gli operatori sanitari, i medici sono la maggior parte e si tratta principalmente di medici ospedalieri (49%), poco rappresentati i medici di medicina generale (3%) e i pediatri (0,1%). Gli altri operatori sanitari includono quasi esclusivamente gli infermieri. Per quanto riguarda i farmacisti, il cui contributo (16,4%) è in linea con quello dell'anno precedente, va sottolineato che questi includono i monitor che nei progetti di farmacovigilanza attiva raccolgono attivamente le segnalazioni nei reparti ospedalieri, ma anche quelli in servizio presso le farmacie ospedaliere e quelli che collaborano con i RFV nelle attività di farmacovigilanza, 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

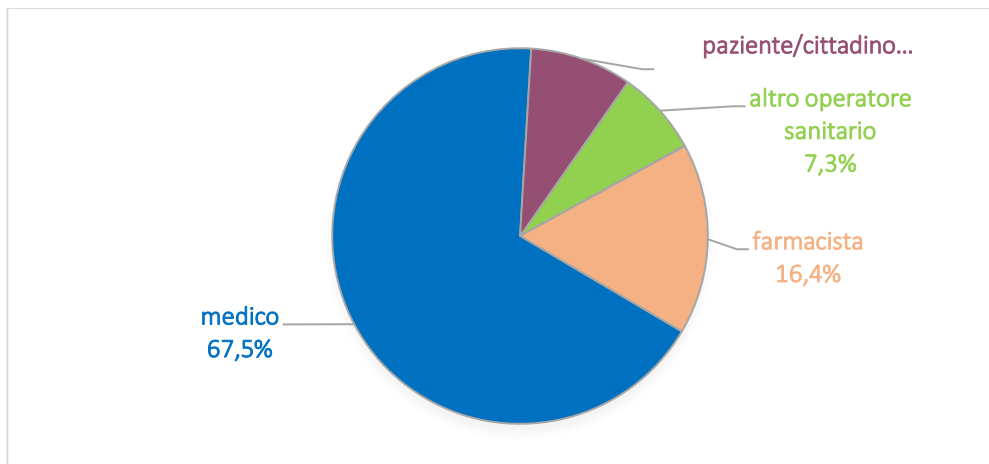


Figura 4. Provenienza delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2023.

In Italia il 36% delle segnalazioni è stato classificato come grave, poiché presentava almeno un evento avverso grave che nella maggior parte dei casi era riferito ad una “condizione clinicamente rilevante” o alla presenza o prolungamento di una ospedalizzazione.

I casi riportanti il decesso del paziente sono stati 370 e di questi 202 provengono da EudraVigilance (**Tabella 2**).

Tabella 2. Gravità delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2023.

Gravità	N°	%
Non grave	27.289	63,7%
Grave	15.581	36,3%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	8.265	19,3%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	6.195	14,5%
<i>pericolo di vita</i>	641	1,5%
<i>decesso</i>	370	0,9%
<i>invalidità grave o permanente</i>	101	0,2%
<i>anomalie congenite/deficit del neonato</i>	9	0,0%
Totale	42.870	100,0%

NB. la gravità è attualmente assegnata al singolo evento avverso. Nei dati in tabella la segnalazione è considerata grave se ha almeno un evento grave. In caso di eventi con diversa gravità nella stessa scheda, la gravità è stata assegnata alla segnalazione con la seguente gerarchia: decesso, pericolo di vita, invalidità grave o permanente, anomalie congenite e/o difetti alla nascita, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, altra condizione clinicamente rilevante.

Tra i principi attivi maggiormente riportati nelle schede con reazioni avverse ad esito fatale troviamo trastuzumab, axicabtagene ciloleucel e pembrolizumab utilizzati come antineoplastici. Al quarto posto c'è apixaban collegato ad eventi di tipo emorragico.

La **tabella 3** mostra i primi 20 principi attivi segnalati (vaccini esclusi) in Italia nel 2023.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Come nei due anni precedenti, il farmaco più segnalato è stato paclitaxel per il quale più di un terzo delle segnalazioni è stato “da studio” (provenienza soprattutto dalla Regione Campania e, come nel 2022, dalle Regioni Emilia Romagna e Lombardia). Al secondo posto si trova l’associazione amoxicillina con acido clavulanico ed al terzo l’anticorpo monoclonale adalimumab, utilizzato per il trattamento di molte malattie autoimmuni, per il quale sono quasi tutte segnalazioni spontanee (principalmente provenienti dalla Regioni Sicilia e Campania). I farmaci più segnalati sono stati quelli con un più elevato profilo di rischio come gli oncologici (oxaliplatino, carboplatino, fluorouracile, capecitabina) o gli anticoagulanti. Tra questi il warfarin è stato anche nel 2023 più segnalato rispetto ai singoli anticoagulanti diretti come l’apixaban, il rivaroxaban o edoxaban. Inoltre, il numero di segnalazioni più elevato per alcuni farmaci è legato principalmente alla presenza di progetti di farmacovigilanza attiva il cui obiettivo è monitorare il profilo di sicurezza di specifici farmaci o classi, alla presenza di Monitor in particolari reparti ospedalieri ed anche al consumo del farmaco nella popolazione italiana. Infatti tra i farmaci più segnalati a livello nazionale ci sono stati acido acetilsalicilico, l’ipocolesterolemizzante atorvastatina, gli antinfiammatori ibuprofene e ketoprofene; tutti questi sono di largo consumo nella popolazione (Rapporto OsMed 2022 L'uso dei farmaci in Italia, disponibile sul sito web AIFA: <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2022>). Tra i farmaci biologici, ci sono state anche segnalazioni da pembrolizumab, bevacizumab e nivolumab, anticorpi monoclonali utilizzati in ambito oncologico e da etanercept.

Tabella 3. Primi 20 farmaci segnalati in Italia nel 2023 (vaccini esclusi).

Principio attivo	N° casi	% gravi
PACLITAXEL	1.507	31,6%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1.357	39,9%
ADALIMUMAB	1.153	11,4%
ACIDO ACETILSALICILICO	940	59,6%
OXALIPLATINO	862	35,8%
CARBOPLATINO	814	52,7%
FLUOROURACILE	780	37,9%
PEMBROLIZUMAB	740	47,6%
WARFARIN	697	54,5%
BEVACIZUMAB	677	33,1%
IBUPROFENE	551	47,7%
ATORVASTATINA	541	14,0%
ETANERCEPT	482	16,8%
APIXABAN	476	68,1%
RIVAROXABAN	450	60,2%
NIVOLUMAB	438	49,8%
EDOXABAN	435	60,7%
KETOPROFENE	422	48,1%
CAPECITABINA	412	36,9%
CEFTRIAXONE	408	47,3%

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 2023 sono arrivate in Veneto 4.658 segnalazioni di sospette reazioni avverse, che corrispondono ad un tasso di segnalazione di 963 segnalazioni per milione di abitanti. La nostra Regione nel 2023 si è collocata al quarto posto in Italia con un tasso complessivo superiore al valore medio nazionale (802 segnalazioni/milioni di abitanti).

La **figura 5** mostra il numero di segnalazioni in Veneto dal 2013. Dopo il picco legato ai vaccini COVID-19, il numero complessivo delle segnalazioni è tornato quasi ai livelli pre-pandemici. Il numero di segnalazioni da vaccini COVID-19 è ormai molto basso, nel 2023 solo 146 segnalazioni (3% del totale).

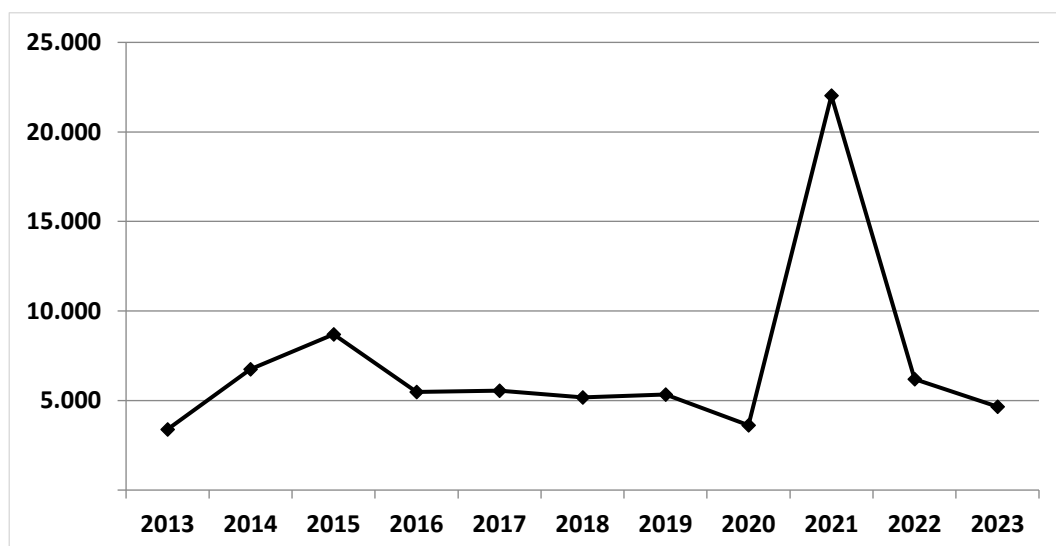


Figura 5. Numero di segnalazioni in Veneto dal 2013.

Le segnalazioni da vaccino sono state 943, di cui 146 da vaccini anti COVID-19 e 797 da altri vaccini.

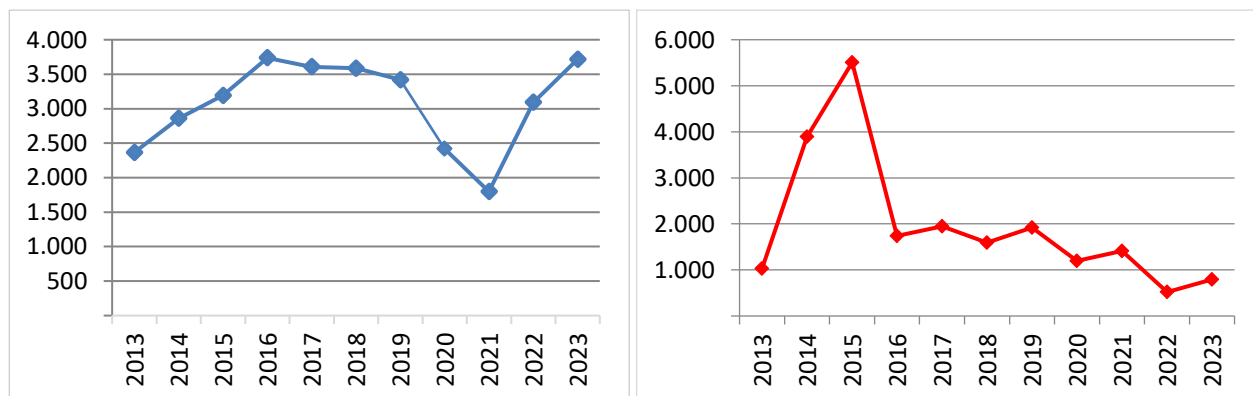


Figura 6. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Veneto.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La **figura 6** mostra la situazione in Veneto separata per farmaci e vaccini, esclusi quelli per COVID-19. Nel 2023 si conferma il trend di aumento delle segnalazioni da farmaci, che, a differenza di quanto avviene a livello nazionale, ha riportato il numero di segnalazioni agli anni pre-pandemia COVID-19. Per i vaccini va sottolineato che il 2023 include un gruppo di circa 300 segnalazioni dell'anno precedente, trasferite in ritardo dall'anagrafe vaccinale regionale. I dati mostrano quindi una continua diminuzione delle segnalazioni, che rischia di compromettere l'efficacia del sistema di vaccinovigilanza.

La **tabella 4** mostra la situazione della segnalazione spontanea nel 2023 nelle diverse strutture sanitarie del Veneto, mentre la tabella 7 la provenienza delle segnalazioni.

Tabella 4. Segnalazione spontanea nelle diverse strutture sanitarie del Veneto nel 2023.

Struttura	N° segnalazioni	Abitanti §	Tasso	% Farmaci	% Vaccini	Δ% 2022-23 Farmaci	Δ% 2022-23 Vaccini Excl. COVID
ULSS 1 Dolomiti	135	198.676	679	58%	42%	4%	219%
ULSS 2 Marca Trevigiana	493	877.890	562	68%	32%	7%	150%
ULSS 3 Serenissima	351	611.284	574	56%	44%	4%	100%
ULSS 4 Veneto Orientale	139	225.632	616	60%	40%	14%	96%
ULSS 5 Polesana	218	231.295	943	93%	7%	124%	-45%
ULSS 6 Euganea	677	926.805	732	72%	28%	22%	43%
ULSS 7 Pedemontana	185	361.564	512	72%	28%	15%	-51%
ULSS 8 Berica	262	490.575	734	73%	27%	10%	104%
ULSS 9 Scaligera	482	924.024	522	65%	35%	2%	34%
AO di Padova	447	-	-	99%	1%	33%	100%
AOUI di Verona	436	-	-	98%	2%	-12%	17%
IRCCS Ist.Oncol. Veneto	392	-	-	100%	0%	56%	0%
IRCCS Sacro Cuore Negrar	164	-	-	98%	2%	7%	0%
Non disponibile	277	-	-	100%	0%	96%	-100%
TOTALE	4.658	4.847.745	961	80%	20%	20%	53%

§Fonte dati: Regione del Veneto

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 5. Provenienza delle segnalazioni in Veneto nel 2023.

Fonte	N	%
medico	2.361	51%
medico ospedaliero	1.370	29%
medico non specificato	661	14%
medico di medicina generale	264	6%
medico distretto	47	1%
pediatra di libera scelta	19	0%
farmacista	864	19%
altro operatore sanitario	1.047	22%
infermiere	683	15%
non specificato	364	8%
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	385	8%
avvocato	1	0%
Totale	4.658	100%

A commento di questi dati è possibile fare le seguenti considerazioni:

- Il sistema di farmacovigilanza nella nostra regione mostra complessivamente un buono stato di salute, almeno per quel che riguarda i farmaci. Il numero di queste segnalazioni infatti, dopo il calo degli anni della pandemia, è velocemente risalito raggiungendo, anzi superando, i numeri degli anni precedenti al COVID-19. Tutte le strutture partecipano attivamente al sistema con un tasso che supera dappertutto le 500 segnalazioni per milione di abitanti, obiettivo che la Regione ha assegnato dal 2013 ai Direttori Generali (DG) delle ASL/Aziende Ospedaliere. Il tasso può evidentemente salire ulteriormente ma la presenza di un tasso di segnalazione uniformemente elevato nel Veneto è garanzia del buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza, in grado di identificare, se presenti, eventuali problemi di sicurezza in tutto il territorio regionale.
- In continuo calo sono invece le segnalazioni da vaccino. In questo caso è possibile che l'impegno dato alla situazione dei vaccini COVID-19 abbia diminuito l'attenzione alla segnalazione sulle altre vaccinazioni. Il calo è presente a livello nazionale anche in molte altre regioni. È sicuramente necessario intervenire per ricordare che un forte sistema di vaccinovigilanza è requisito essenziale per assicurare i genitori sulla sicurezza delle vaccinazioni. I calendari vaccinali poi possono inserire nuovi vaccini o inserire nuove co-somministrazioni di vaccini che è necessario sorvegliare per confermarne la sicurezza. Il Veneto è l'unica regione che ha un collegamento diretto tra anagrafe vaccinale e farmacovigilanza, bisogna che gli operatori sanitari dei centri vaccinali siano continuamente stimolati alla adesione al sistema di vaccinovigilanza. Inoltre, la nostra Regione è stata 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'AOU Verona. Il Canale Verde pubblica ogni anno, in

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

collaborazione con il CRFV, un rapporto dedicato alla sorveglianza dei vaccini nella Regione. Abbiamo quindi tutti i presupposti per tornare con le segnalazioni da vaccini alla situazione pre-pandemica.

- Non vi sono stati nel 2023 progetti di farmacovigilanza attiva che abbiano avuto un forte impatto sul numero di segnalazioni in tutta la regione. Un progetto di vigilanza in oncologia (rilevazione delle ADR nella popolazione di pazienti affetti da tumore del colon-retto, della mammella e del distretto testa-collo, in trattamento con fluoropirimidine (5-fluorouracile, capecitabina, tegafur), irinotecano o tamoxifene) era presente nell'Azienda Ospedaliera di Verona, nell'Istituto Oncologico Veneto e nell'ospedale di Rovigo. Al di là del progetto il numero di segnalazioni raccolte dalle due Aziende ospedaliere e dalle IRCSS è elevato, a conferma anche della attenzione e del buon lavoro delle persone che operano in farmacovigilanza in queste strutture. Ricordiamo che la letteratura mostra un aumento dei ricoveri ospedalieri collegati ad eventi avversi da farmaci (dal 5% dei ricoveri riportato negli studi più datati siamo passati di recente al 8-9%) e che la percentuale delle reazioni definite prevenibili (e quindi potenzialmente evitabili) è sempre elevata, almeno un quarto di questi casi.
- Poco più della metà delle segnalazioni regionali del 2023 proviene da medici (51%), principalmente ospedalieri (**tabella 5**). La percentuale di segnalazioni totali da "altro operatore sanitario", categoria che comprende principalmente infermieri e assistenti sanitari dei distretti vaccinali e infermieri ospedalieri, è stata pari al 22% e più alta rispetto all'anno 2022 (14%). Però al netto delle schede da vaccino, il loro contributo al sistema della segnalazione spontanea in Veneto è minore (9%). Si mantiene stabile il contributo da parte dei farmacisti (19%). L'8% delle schede provengono da pazienti/cittadini ed escludendo le schede da vaccini, il loro contributo regionale si riduce leggermente ed è stato pari al 6%, in linea con l'anno 2022.

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 2023 sono state 3.715, di cui 1.069 (28,8%) classificate come gravi. La **tabella 6** riporta il dettaglio della gravità.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 6. Gravità delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2023.

Gravità	N°	%
Non grave	2.646	71,2%
Grave	1.069	28,8%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	533	14,3%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	376	10,1%
<i>pericolo di vita</i>	111	3,0%
<i>decesso</i>	35	0,9%
<i>invalidità grave o permanente</i>	14	0,4%
Totale	3.715	100,0%

NB la gravità è attualmente assegnata al singolo evento avverso. Nei dati in tabella la segnalazione è grave se ha almeno un evento grave. In caso di eventi con diversa gravità nella stessa scheda la gravità è stata assegnata alla segnalazione con la seguente gerarchia: decesso, pericolo di vita, invalidità grave o permanente, anomalie congenite e/o difetti alla nascita, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, altra condizione clinicamente rilevante.

Complessivamente la percentuale di segnalazioni gravi è stata inferiore al dato nazionale (28,8% vs 36,3%). 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 verosimilmente più concentrati alla segnalazione di eventi gravi.

Nella maggior parte dei casi, si è trattato di reazioni che sono stati ritenute gravi dal segnalatore perché indice di una situazione clinica importante (14,3%) o che hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione (10,1%). Considerando gli ultimi 5 anni, la percentuale di schede gravi è stata pressoché costante e non si sono rilevati picchi riferiti a una particolare situazione; i decessi sono stati in media 25 all'anno, nel 2023 sono stati 34, di cui ben 11 provenienti da EV. L'evento "morte" va considerato come esito e non come una sospetta reazione. I pazienti oggetto di tali segnalazioni sono quasi tutti anziani (25/34), l'età media è di 75 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, 11 casi sono riferiti a emorragie e/o sviluppo di ematomi, di cui 9 in corso di terapia anticoagulante e 2 in corso di terapia antiaggregante e antitrombotica.

La **tabella 7** riporta l'esito delle reazioni segnalate. Come per la gravità, l'esito viene riportato per ogni reazione avversa descritta nella segnalazione e nella presente analisi ne viene assegnato uno alla scheda secondo la presente classificazione gerarchica: decesso, non ancora guarito, risoluzione con postumi, miglioramento, risoluzione completa, non disponibile. Nella maggior parte dei casi la situazione si è completamente risolta senza sequele per il paziente (50,7%) e in molti altri c'è stato un miglioramento.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 7. Esito delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2023.

Esito	N°	%
risoluzione completa adr	1.884	50,7%
miglioramento	960	25,8%
non ancora guarito	400	10,8%
non disponibile	395	10,6%
risoluzione con postumi	41	1,1%
decesso	35	0,9%
Totale	3.715	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 RFV effettua un *follow-up* dei casi cercando di ottenere informazioni precise sull'esito delle reazioni segnalate.

I Centri Regionali di farmacovigilanza effettuano una valutazione del nesso di causalità (*causality assessment*) tra il farmaco sospetto e la reazione applicando l'algoritmo di Naranjo, largamente utilizzato nel contesto della segnalazione spontanea internazionale. Questa valutazione, in accordo alle indicazioni di AIFA, viene fatta dando la priorità alle segnalazioni 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 state, anche quest'anno, quelle maggiormente segnalate. Il 35% 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 2023 sulla base dell'apparato coinvolto (SOC MedDRA).

System Organ Class	N°	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1314	35,4%
Patologie gastrointestinali	883	23,8%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	685	18,4%
Patologie del sistema nervoso	481	12,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	317	8,5%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	262	7,1%
Patologie del sistema emolinfopoietico	228	6,1%
Patologie vascolari	210	5,7%
Esami diagnostici	198	5,3%
Disturbi psichiatrici	165	4,4%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	155	4,2%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	136	3,7%
Patologie cardiache	124	3,3%
Patologie dell'occhio	123	3,3%
Infezioni ed infestazioni	103	2,8%
Patologie renali e urinarie	103	2,8%
Disturbi del sistema immunitario	88	2,4%
Patologie epatobiliari	73	2,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	63	1,7%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	60	1,6%
Problemi di prodotto	35	0,9%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	26	0,7%
Patologie endocrine	16	0,4%
Circostanze sociali	7	0,2%

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

In Veneto le classi terapeutiche maggiormente segnalate sono simili a quelle mostrate a livello nazionale, cioè quelle dei farmaci oncologici, seguiti dagli antibiotici/antivirali e dai farmaci del sistema nervoso e dagli anticoagulanti/antiaggreganti.

Al quarto posto la classe che include i mezzi di contrasto e acido levofolinico con una percentuale di reazioni gravi molto bassa (14,4%) rispetto la media regionale di 26,7% calcolata considerando tutte le classi. Seguono subito dopo le segnalazioni da farmaci cardiovascolari e da farmaci anticoagulanti/antiaggreganti. Per quest'ultima classe di farmaci la percentuale di reazioni gravi si conferma elevata (53,1%). Complessivamente la percentuale di reazioni gravi è stata minore in Veneto per tutte le classi terapeutiche, ad eccezione di quella relativa ai farmaci dermatologici (N=31 in Veneto).

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La **tabella 9** elenca i farmaci con almeno 10 segnalazioni in Veneto nel 2023, con la percentuale di segnalazioni gravi.

Il farmaco più segnalato è stato capecitabina, il cui elevato numero di segnalazioni, già osservato nel 2022, è collegato ad un progetto di sorveglianza attiva. Altri antitumorali con un numero maggiore di segnalazione sono stati: oxaliplatino, paclitaxel, fluorouracile, carboplatino.

L'amoxicillina in associazione con acido clavulanico è stato il terzo più segnalato nel 2023 per la Regione Veneto. Tra gli antibiotici, ci sono state segnalazioni anche per la piperacillina in associazione con tazobactam, per il ceftriaxone e per la vancomicina.

Come riportato nell'ultimo rapporto Osmed pubblicato da AIFA, nel 2022 in Italia si è assistito a una ripresa dei consumi degli antibiotici e la categoria a maggior utilizzo si conferma l'associazione amoxicillina+acido clavulanico seguiti dai macrolidi e lincosamidi e poi da cefalosporine di terza generazione.

Considerando gli altri farmaci segnalati in Veneto, da notare che ci sono state 66 e 40 segnalazioni rispettivamente da iodixanolo e gadobutrolo, entrambi mezzi di contrasto per radiodiagnostica; quasi tutte riportano reazioni avverse non gravi. Tra i farmaci più segnalati ci sono alcuni che sono tra i primi 20 per consumo in Italia (Rapporto Osmed 2022), cioè l'ipocolesterolemizzante atorvastatina, l'antinfiammatorio ibuprofene e il ramipril.

Tra i farmaci maggiormente segnalati, quelli con la percentuale più alta di reazioni gravi sono stati gli anticoagulanti edoxaban, apixaban e rivaroxaban, gli anticorpi monoclonali bevacizumab, pembrolizumab e l'antineoplastico amebaciclib.

Tabella 9. Elenco dei farmaci segnalati (almeno 10 segnalazioni) come sospetti in Veneto nel 2023.

Farmaco	Numero casi	% gravi
CAPECITABINA	217	32%
OXALIPLATINO	141	23%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	151	19%
PACLITAXEL	88	15%
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	79	20%
FLUOROURACILE	74	27%
IODIXANOLO	66	6%
CEFTRIAZONE	59	10%
INFLIXIMAB	52	25%
VANCOMICINA	52	29%
EDOXABAN	47	68%
APIXABAN	45	71%
RIVAROXABAN	44	66%
ATORVASTATINA	42	12%
IBUPROFENE	41	44%
BEVACIZUMAB	40	45%
CARBOPLATINO	40	23%
GADOBUTROLO	40	0%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Farmaco	Numero casi	% gravi
AMOXICILLINA	39	21%
IODIO	38	21%
RAMIPRIL	38	42%
SULFAMETOSSAZOLO/TRIMETOPRIM	38	13%
CARBIDOPA/LEVODOPA	36	17%
IRINOTECAN	36	33%
ENOXAPARINA	33	33%
METFORMINA	33	33%
ADALIMUMAB	32	22%
IOEXOLO	32	13%
KETOPROFENE	32	19%
ABEMACICLIB	30	57%
CIPROFLOXACINA	29	21%
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	27	0%
LEVOFLOXACINA	27	33%
PARACETAMOLO	26	42%
PEMBROLIZUMAB	26	58%
CALCIO LEVOFOLINATO	24	21%
CLARITROMICINA	21	10%
DOCETAXEL	21	10%
AZITROMICINA	19	5%
CEFAZOLINA	19	0%
GADOTERIDOLO	19	21%
MEROPENEM	19	21%
WARFARIN	19	79%
DAPAGLIFLOZIN	18	6%
DICLOFENAC	18	22%
LINEZOLID	18	61%
ROSUVASTATINA	18	17%
UPADACITINIB	18	17%
ALLOPURINOLO	17	41%
EZETIMIBE/ROSUVASTATINA	17	6%
USTEKINUMAB	17	35%
ACIDO ZOLEDRONICO	15	73%
AMIODARONE	15	53%
RITUXIMAB	15	40%
SEMAGLUTIDE	15	20%
CLINDAMICINA	14	7%
CODEINA/PARACETAMOLO	14	29%
DOXORUBICINA	14	7%
DULAGLUTIDE	14	7%
DUPILUMAB	14	21%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

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

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Farmaco	Numero casi	% gravi
ELEXACAFITOR/IVACAFITOR/TEZACAFITOR	14	0%
ETORICOXIB	14	29%
EZETIMIBE	14	14%
IOBITRIDOLO	14	7%
DULOXETINA	13	23%
EMPAGLIFLOZIN	13	23%
FENTANIL	13	54%
IMMUNOGLOBULINA A UMANA	13	0%
IVACAFITOR	13	0%
LANSOPRAZOLO	13	23%
PANTOPRAZOLO	13	23%
NIRMATRELVIR/RITONAVIR	13	15%
ACIDO ACETILSALICILICO	12	75%
DOXICICLINA	12	42%
GEMCITABINA	12	50%
NIVOLUMAB	12	83%
SERTRALINA	12	50%
CISPLATINO	11	27%
LACOSAMIDE	11	64%
OCRELIZUMAB	11	91%
TRAMADOLO	11	0%
DABIGATRAN ETEXILATO	10	70%
IBRUTINIB	10	60%
IMATINIB	10	0%
IOMEPROLO	10	20%
KETOROLAC	10	40%
LENALIDOMIDE	10	40%
METRONIDAZOLO	10	0%
ROCURONIO BROMURO	10	60%
TEMOZOLOMIDE	10	50%

Verona, 11 marzo 2024

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