



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 2016

A.S.L. VC

A cura del Responsabile aziendale di Farmacovigilanza

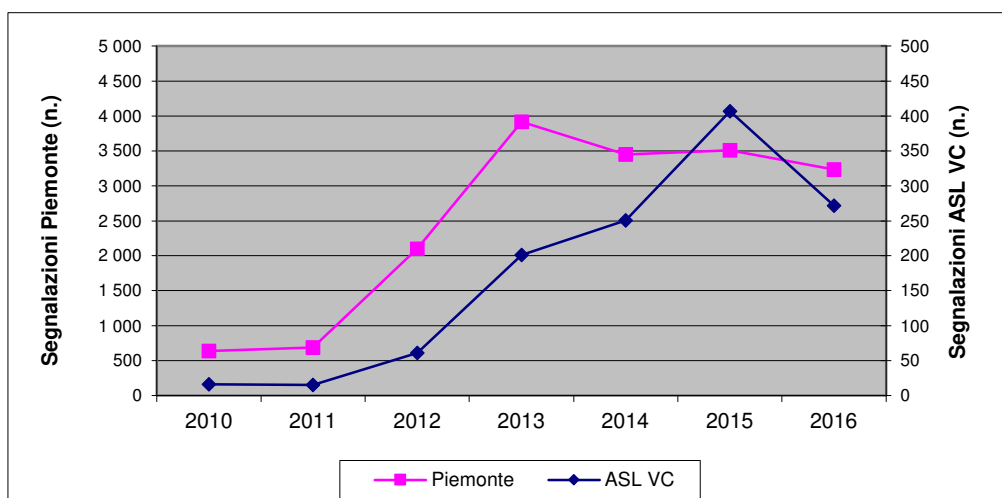
In Italia nel 2016 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 45.096 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci e vaccini, Oltre a queste, sono state inserite dalle Aziende farmaceutiche ulteriori 3.327 segnalazioni provenienti dalla letteratura per un totale complessivo quindi di 48.423 segnalazioni. Escludendo le segnalazioni provenienti dalla letteratura, il numero di segnalazioni è diminuito del -9% rispetto al 2015, con un decremento del -39,5% per i vaccini e del -3,4% per tutti gli altri farmaci. Il tasso di segnalazione nazionale per l'anno 2016 è stato pari a 743 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma).¹

L'Italia si conferma tra i paesi con il più alto tasso di segnalazione nel mondo. Nel database Vigibase dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è al primo posto tra i paesi europei (17,7% sul totale delle segnalazioni) nel numero di segnalazioni inviate dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2017.¹

Nella Regione Piemonte le segnalazioni sono state 3.235, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 736 s/Ma². Nella ASL VC le segnalazioni sono state 272, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 1.592 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 2016 si è verificato un calo del numero di segnalazioni (-9,5% rispetto al 2015) coerentemente con la flessione osservata a partire dal 2014. Anche nell'ASL VC, dopo un quadriennio 2012-2015 in continua ascesa, è stata registrata una riduzione del numero delle segnalazioni (-33% rispetto al 2015).

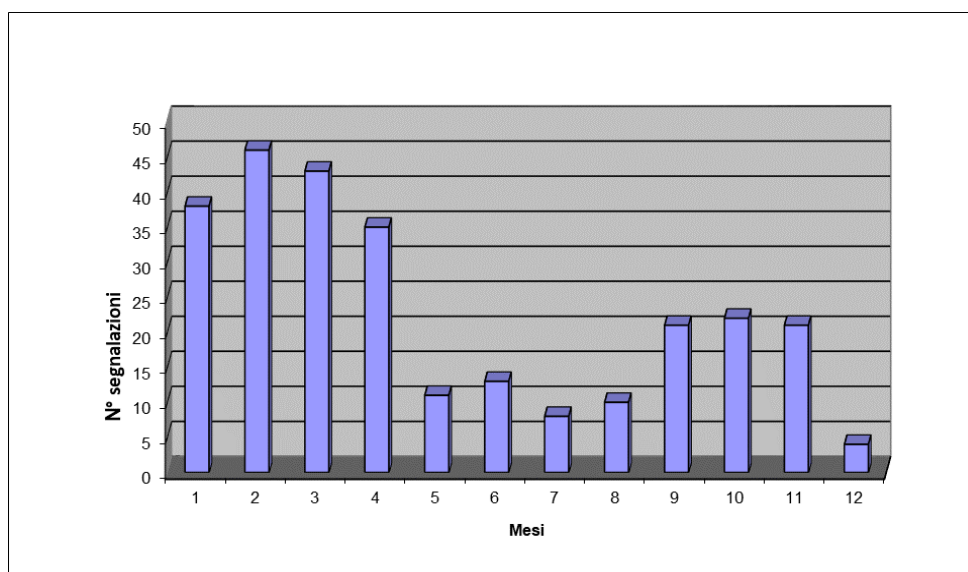
Figura 1. Distribuzione annuale del numero di segnalazioni.
Regione Piemonte e ASL VC - Anni 2010-2016.



L'Azienda si colloca al quinto posto, a livello regionale, nel ranking delle ASL/ASO per numero di segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dopo ASL TO2 (n=359), ASL AL (n=326), ASL NO (n=274) e ASO S. Croce e Carle (n= 272).

La Figura 2 illustra l'andamento mensile delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini pervenute alla ASL VC.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni ASL VC per mese - Anno 2016.



Nell'ambito dell'ASL VC, la principale fonte di segnalazione è costituita dai medici ospedalieri (79%), seguiti dai farmacisti (18%). (Tab. 1)

Tabella 1. Segnalazioni per tipologia di segnalatore.

Fonte	Totale	%
Medico Ospedaliero	216	79,4
Farmacista	50	18,4
Infermiere	3	1,1
Azienda Farmaceutica	2	0,7
Medico di Medicina Generale (MMG)	1	0,4
TOTALE	272	100,0

La maggior parte delle segnalazioni sono state classificate **non gravi** (143 su 272, pari al 53%). Sono state segnalate come **gravi** 129 ADR (47%), così suddivise in base ai diversi criteri di gravità:

- 1 caso di decesso (il farmaco può aver contribuito);
- 117 casi in cui la ADR ha causato l'ospedalizzazione del soggetto colpito o ne ha prolungato la permanenza in ospedale;
- in 7 casi è stata messa in pericolo la vita del paziente;

- in 4 casi è stata individuata un'altra condizione clinica rilevante.

Rispetto all'esito osservato, in 195 casi si è avuta la risoluzione completa dei sintomi, in 37 casi è stato segnalato un miglioramento, in 32 casi non è disponibile l'esito, 3 sono casi di pazienti non ancora guariti, in 1 caso la risoluzione è avvenuta con postumi. In 3 casi c'è stato il decesso ed il farmaco può aver contribuito alla sospetta reazione avversa.

In Tabella 2 è rappresentata la distribuzione per sesso ed età della popolazione interessata, composta per il 43% da maschi e per il 57% da femmine; 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 (63%), 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.

<i>Età</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Totale</i>
< 1 mese	0	0	0
da 1 mese a < 2 anni	0	0	0
da 2 a 11 anni	0	1	1
da 12 a 17 anni	3	0	3
da 18 a 64 anni	60	36	96
65 e oltre	91	80	171
non definito	0	1	0
<i>Totale</i>	154	118	272

Il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR è a carico dei farmaci relativi a sangue ed organi emopoietici (19%),) seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale (17%), del sistema cardiovascolare (16%) dell'apparato gastrointestinale (13%); i farmaci antimicrobici sistemici - che comprendono anche i vaccini - rappresentano il 13% (Tab. 3).

All'interno della classe dei farmaci relativi al sangue e agli organi emopoietici, 48 segnalazioni riguardano i farmaci antitrombotici; nel dettaglio 25 segnalazioni si riferiscono agli antagonisti della vitamina k (19 warfarin e 6 acenocumarolo), 15 ad antiaggreganti piastrinici (11 acido acetilsalicilico, 7 clopidogrel, 1 associazione clopidogrel/acido acetilsalicilico, 1 ticagrelor), 5 ad inibitori della trombina (dabigatran), 8 ad inibitori del fattore Xa diretto (4 rivaroxaban e 4 apixaban), 3 ad eparinici (enoxaparina) e 1 a fondaparinux.

All'interno dei farmaci dell'apparato gastrointestinale, tra i farmaci usati nel diabete, 18 segnalazioni riguardano le insuline e 14 gli ipoglicemizzanti orali.

A livello nazionale prevalgono le segnalazioni relative ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori (28%), seguiti da quelli inerenti il sangue e gli organi emopoietici (13%), dagli antimicrobici generali per uso sistemico (13%), dai farmaci del sistema nervoso centrale (11%) e da quelli del sistema cardiovascolare (7%)¹.

A livello regionale l'ordine è: farmaci del sangue e organi emopoietici (21%), farmaci del sistema nervoso (17%), antimicrobici generali per uso sistemico (16%)².

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	53	18,7
N – Sistema nervoso centrale	48	16,9
C – Sistema Cardiovascolare	45	15,8
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	38	13,4
J - Antimicrobici sistemici	36	12,7
L – Farmaci antineoplastici e immunomodulanti	22	7,7
M – Sistema Muscolo-scheletrico	16	5,6
R – Sistema respiratorio	9	3,2
V - Vari	8	2,8
G – Apparato Genito-urinario	3	1,1
H – Sistema endocrino	3	1,1
S – Organi di senso	2	0,7
P – Antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0,3
D - Dermatologici	0	0

Come illustrato in Tabella 4, i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni sono risultati: warfarin, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, insulina glargine e acido acetilsalicilico.

Warfarin è al primo posto per numero di segnalazioni anche a livello nazionale, con una quota del 4,1%, seguito da acido acetilsalicilico (3,1%), dall'associazione amoxicillina/acido clavulanico (2,8%) e dall'antiblastico paclitaxel (2,3%)¹.

Per quanto riguarda la Regione Piemonte l'ordine è: warfarin (6,6%), clopidogrel (4,3%), l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (3,9%), e acido acetilsalicilico (3,8%)².

Tabella 4. Primi 10 principi attivi per numero di segnalazioni - ASL VC.

<i>Principio attivo</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>	<i>Gravi (n.)</i>
Warfarin	19	5,4	10
Amoxicillina e acido clavulanico	13	3,7	7
Insulina glargine	12	3,4	7
Acido acetilsalicilico	12	3,4	8
Furosemide	10	2,9	5
Metformina e glibenclamide	8	2,3	6
Insulina lispro	7	2,0	3
Insulina aspart	7	2,0	3
Clopidogrel	7	2,0	4
Metformina	6	1,7	5

Dall'analisi delle eventuali interazioni tra i farmaci che compongono la terapia farmacologica del paziente che è andato in contro ad ADR - sospetti e concomitanti indicati nelle schede di segnalazione - è emerso che 36 segnalazioni presentano almeno un'interazione che può aver causato la ADR osservata, 110 almeno un'interazione con effetto differente rispetto alla ADR segnalata e 85 non presentano interazioni tra farmaci; rispettivamente, rappresentano il 13%, il 40% ed il 31% delle segnalazioni totali (18%, 54% e 42% delle segnalazioni che contengono più di un farmaco sospetto o concomitante).

Entrando nel dettaglio degli apparati/organi colpiti (Tab. 5), le reazioni più segnalate sono state le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (14,4%), seguite da quelle gastrointestinali (14,2%), dalle patologie a carico del sistema nervoso (11,9%), dai disturbi del metabolismo e della nutrizione (11,1%) e dai disturbi psichiatrici (8,9%).

Le patologie della cute sono al primo posto per numero di segnalazioni anche a livello nazionale, con una proporzione di ADR pari al 15%, seguite da quelle gastrointestinali (13%), da quelle sistemiche e relative alla sede di somministrazione (13%), da quelle del sistema nervoso (9%) e da quelle respiratorie, toraciche e mediastiniche (7%) ¹.

In regione Piemonte le ADR a carico del tratto gastrointestinale sono al primo posto (24,3%), seguite dalle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (23,6%), dalle patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione (19,6%) e dalle patologie del sistema nervoso (15,6%) ².

Tabella 5. Distribuzione delle ADRs per apparato.

<i>SOC (Systemic Organic Class)</i>	<i>ADRs (n.)</i>	<i>% su tot.</i>
Patologie cute e tessuto sottocutaneo	52	14,4
Patologie gastrointestinali	51	14,2
Patologie sistema nervoso	43	11,9
Disturbi metabolismo e nutrizione	40	11,1
Disturbi psichiatrici	32	8,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	26	7,2
Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione	23	6,4
Esami diagnostici	23	6,4
Patologie vascolari	18	5,0
Patologie cardiache	14	3,9
Patologie sistema emolinfopoietico	7	1,9
Disturbi sistema immunitario	6	1,7
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	6	1,7
Patologie renali e urinarie	5	1,4
Patologie occhio	5	1,4
Patologie sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	3	0,8
Patologie apparato riproduttivo	2	0,6
Infezioni e infestazioni	2	0,6
Patologie endocrine	1	0,3
Patologie epatobiliari	1	0,3

Tra le reazioni avverse più segnalate 27 casi hanno riportato eritema (6,7%), 25 ipoglicemia (6,2%), 19 prurito (4,7%), 17 edema (4,2%), 17 sopore (4,2%), 14 iponatremia (3,5%), 12 aumento INR (3,0%), 12 emorragia del retto (3,0%), 12 epistassi (3,0%), 12 orticaria (3,0%), 12 ipotensione (3,0%).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati di farmacovigilanza dell'ASL VC relativi all'anno 2016 mostrano, in linea con quanto evidenziato a livello regionale e nazionale, un decremento del tasso di segnalazione rispetto all'anno precedente (1.592 vs. 2.366 s/Ma), dettato da una riduzione molto consistente del numero di segnalazioni pervenute, soprattutto a partire dal mese di maggio. Il tasso di segnalazione annuo, comunque, si è assestato ben al di sopra del gold standard OMS (fissato a 300 s/Ma), ma anche abbondantemente al di sopra dei tassi regionale e nazionale.

Con una proporzione del 47% 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, la segnalazione abbia preso piede principalmente a livello di presidio ospedaliero, concentrandosi su eventi avversi di una certa rilevanza clinica. Nel confronto a livello regionale, la ASL VC si trova al terzo posto, tra le Aziende che hanno un numero di segnalazioni maggiore a 100, per quanto riguarda la quota di ADR gravi, dietro alla ASL TO2 (57% su 359 segnalazioni totali) e alla ASL TO4 (52% su 258).

Molto lontano appare, invece, l'obiettivo di ricevere segnalazioni da almeno il 10% degli operatori sanitari; bassa è la segnalazione proveniente dai MMG (1 sola), dai farmacisti di comunità (1 sola - il 18,8% in quota ai farmacisti è rappresentato dai monitor del progetto Regionale di farmacovigilanza attiva MEREAFaPS) e dagli infermieri (3 segnalazioni), mentre medici specialisti ambulatoriali e pediatri di libera scelta (PLS) non hanno partecipato alla segnalazione. Tutto ciò malgrado i continui sforzi rivolti al coinvolgimento di queste professioni sanitarie.

Come più volte evidenziato dalla letteratura, i risultati dell'analisi delle segnalazioni pervenute dimostrano come siano maggiormente coinvolti farmaci d'uso comune e ormai consolidato. Se, da una parte, la prevalenza di reazioni a carico della cute (eritema, prurito, edema e orticaria) fa pensare ad ADR di Tipo B secondo Rawlins e Thompson, di natura allergica, immunologica o idiosincrasica e, quindi, per lo più imprevedibili, dall'altra la prevalenza di segnalazioni a carico di warfarin e l'elevato numero di ipoglicemie mettono anche in risalto il ruolo delle ADR che, in quanto prevedibili, possono essere anche prevenibili.

In particolare, emerge il problema legato all'efficacia del monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapie con farmaci a basso indice terapeutico. In correlazione all'alto numero di ADR segnalate relative a patologie gastrointestinali e alla prevalenza tra queste delle emorragie, si delinea il rischio legato alle doppie e triple terapie antiaggreganti e/o all'interazione tra farmaci potenzialmente gastrolesivi. A tale proposito emerge ancor a una volta la necessità di ampliare gli interventi di appropriatezza prescrittiva sin qui messi in atto, analizzando le aree di sottoprescrizione e considerando il rischio totale correlato alla terapia in atto, poiché i

costi di gestione correlati ad un accesso al DEA sono ampiamente superiori a quelli connessi ad una terapia gastroprotettiva.

Il consolidamento dei progetti di farmacovigilanza, finanziati da AIFA e svolti dalla ASL, è stato fondamentale, negli ultimi anni, per il raggiungimento dei risultati positivi osservati (quadriennio 2012-15 – cfr. tab 1), in modo particolare il Progetto multicentrico nazionale MEREAFaPS, che ha come setting operativo il Pronto Soccorso (PS). Quest'ultimo ha contribuito nell'anno 2016 con 237 segnalazioni su 272 (87%), con il 79% delle segnalazioni pervenute dai medici ospedalieri. Il progetto regionale FarmaTerr non sembra, invece, apportare alcun contributo in termini di segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, così come gestito presso questa Azienda.

Per contro, in una lettura inversa dei dati, la quota del 13% delle segnalazioni "extra-MEREFaPS", indica, purtroppo, un'insufficiente cultura della sicurezza e, di conseguenza, della "segnalazione spontanea" delle sospette reazioni avverse che continua a regnare tra gli operatori sanitari, atteso che le segnalazioni provenienti dai progetti possono essere definite "sollecitate" dal farmacista monitor.

La situazione osservata potrebbe apparire particolarmente preoccupante se si considera il continuo sforzo che il responsabile di farmacovigilanza proferisce nel tentativo di coinvolgere gli operatori sanitari nella valutazione della sicurezza dei farmaci, attraverso:

- invio di alert al MMG o PLS che ha in carico il paziente in caso di ADR che abbia causato accesso in PS con o senza ricovero e coinvolgimento degli stessi medici nella raccolta dell'anamnesi farmacologica completa del paziente;
- informazione specifica ai MMG e PLS in merito al rischio delle interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti nei pazienti per i quali è stata segnalata una ADR dal PS;
- formazione e sensibilizzazione dei professionisti sanitari sui temi della sicurezza del farmaco e sulla utilità della segnalazione di ADR, sia attraverso una newsletter mensile di farmacovigilanza sia mediante la prosecuzione di un percorso di formazione aziendale più ampiamente dedicato al tema dei rischi e degli errori correlati alla terapia farmacologica, contenente un modulo specifico inerente la farmacovigilanza, a cui hanno partecipato 65 operatori sanitari dell'Azienda.

Considerato, inoltre, che la distribuzione mensile delle segnalazioni rispecchia l'andamento della disponibilità delle risorse assegnate al progetto MEREAFaPS piuttosto che ad altre attività farmaceutiche all'interno dell'Azienda e che le risorse assegnate al progetto FarmaTerr non portano alcun risultato in termini di segnalazioni da parte di MMG e PLS, è evidente che una corretta allocazione delle stesse risulta la condizione indispensabile per il mantenimento di livelli di segnalazione efficaci.

Il consolidamento di un sistema di segnalazione adeguato per l'individuazione di importanti segnali di sicurezza può fornire, in ambito locale, utili informazioni per il miglioramento delle cure e della sicurezza dei pazienti; se si considera che in più della metà delle segnalazioni la sospetta ADR ha richiesto l'ospedalizzazione o ha addirittura messo il paziente in pericolo di vita, è evidente come la possibilità di prevenire reazioni avverse che sono di fatto prevedibili comporti un'importante risparmio di eventi avversi e, quindi, di risorse impiegate per il trattamento degli stessi.

Considerato che quasi un quarto delle segnalazioni che contengono una politerapia hanno un'interazione tra farmaci come probabile causa della ADR stessa, tale da classificare l'evento tra quelli attesi e quindi prevedibili, emerge la necessità di inserire

la problematica delle interazioni farmacologiche tra gli argomenti di formazione continua dei professionisti sanitari.

Altrettanto importante appare anche il consolidamento del percorso di integrazione tra farmacovigilanza e risk management attraverso l'applicazione degli strumenti propri dell'analisi e della gestione del rischio clinico (audit clinico, RCA, trigger tools) e l'implementazione del sistema di segnalazione dei near misses, quale strumento per l'ampliamento della visione della patient safety, all'interno del processo terapeutico; tutto ciò è realizzabile all'interno di un percorso di corretta allocazione delle risorse disponibili.

La stesura del presente rapporto è stata curata da:

Roberto CORGNATI – Farmacista responsabile aziendale farmacovigilanza

Anna GIRALDI – Farmacista monitor progetto regionale MEREAFaPS

Citare questo rapporto come: ASL VC – SS Risk Management – Rapporto di Farmacovigilanza 2016.
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 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016.
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf

² Rapporto di Farmacovigilanza Regione Piemonte 2016
<http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/farmacovigilanza>
