

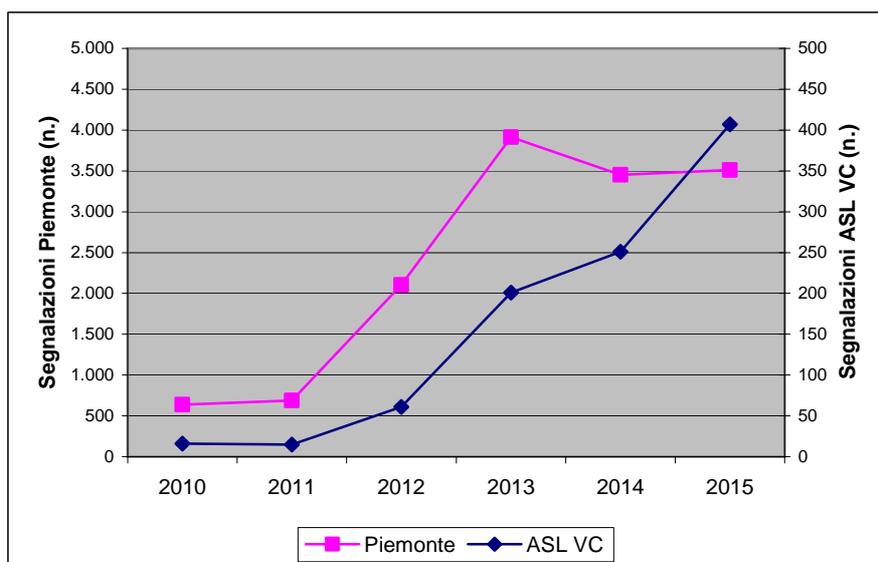
**Rapporto Farmacovigilanza 2015****A.S.L. VC****A cura del Responsabile aziendale di Farmacovigilanza**

In Italia nel 2015 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 49.655 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci e vaccini, equivalenti ad un tasso di 817 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma) <sup>1</sup>. Nella Regione Piemonte le segnalazioni sono state 3.510, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 791 s/Ma <sup>2</sup>. Nella ASL VC le segnalazioni sono state 407, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 2.366 s/Ma.

Nel grafico sottoriportato (fig. 1), in cui vengono confrontati i dati della ASL VC con quelli regionali, si può notare chiaramente come, dopo anni in cui l'andamento delle segnalazioni si era mantenuto pressoché costante, nel 2012 si è realizzata una linea di rottura con un netto aumento, tale da raggiungere e superare il *gold standard* dell'OMS (300 s/Ma).

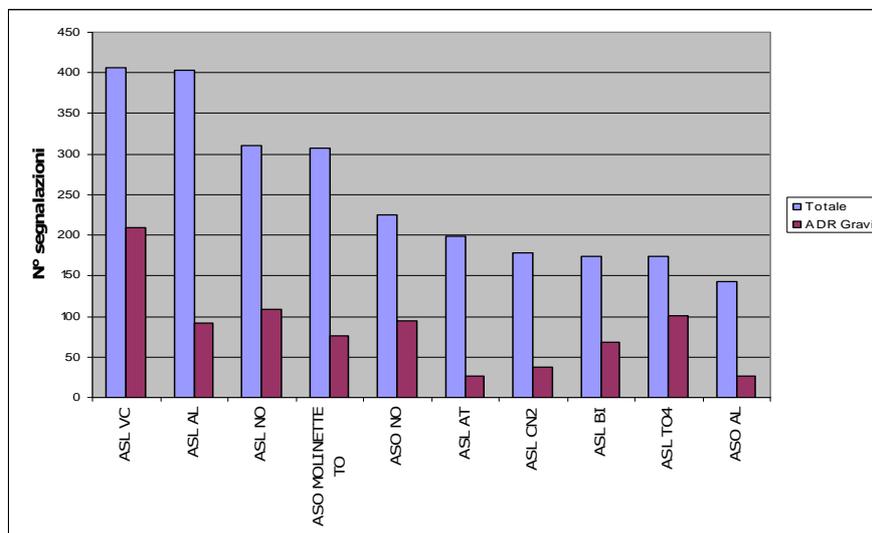
Se, per quanto riguarda la Regione Piemonte, nell'anno 2014 si è osservata una flessione nel numero delle segnalazioni, confermata anche per l'anno successivo, l'ASL VC ha fatto registrare un trend in continua ascesa per tutto il quadriennio 2012-2015. In modo particolare, nell'anno 2015 si è registrato un aumento del numero di segnalazioni pervenute alla ASL VC pari al 62%, tale da portarlo al primo posto, a livello regionale, nel ranking delle ASL/ASO per numero di segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni. Anni 2010-2015.



La Figura 2 rappresenta la distribuzione delle segnalazioni totali e delle segnalazioni di ADR gravi per le prime 10 A.S.L./A.S.O. della Regione Piemonte del ranking per numero totale di segnalazioni.

Figura 2. Prime 10 ASL/ASO della Regione Piemonte per numero totale di segnalazioni. Anno 2015.



Per quanto riguarda la tipologia dei segnalatori (tab. 1), la maggior parte delle segnalazioni sono pervenute dai medici ospedalieri (85%), seguiti dai farmacisti monitor del progetto MEREAFaPS (8,9%) e dai medici di medicina generale (3,9%).

**Tabella 1. Segnalazioni per tipologia di segnalatore**

| Fonte                             | Totale     | %            |
|-----------------------------------|------------|--------------|
| Medico Ospedaliero                | 346        | 85,0         |
| Farmacista                        | 36         | 8,9          |
| Medico di Medicina Generale (MMG) | 16         | 3,9          |
| Infermiere                        | 6          | 1,5          |
| Specialisti                       | 2          | 0,5          |
| Cittadino                         | 1          | 0,2          |
| <b>TOTALE</b>                     | <b>407</b> | <b>100,0</b> |

La maggior parte delle segnalazioni sono state classificate **gravi** (209 su 407, pari al 51%), e 198 (49%) sono state non **gravi**. Oltre a 3 casi di decesso, in 194 casi la ADR ha causato l'ospedalizzazione del soggetto colpito o ne ha prolungato la permanenza in ospedale, in 4 casi ha messo il paziente in pericolo di vita, in 8 casi è stata individuata un'altra condizione clinica rilevante.

Rispetto all'esito osservato, in 277 casi si è avuta la risoluzione completa dei sintomi, in 1 caso la risoluzione è avvenuta con postumi e in 100 casi è stato segnalato un miglioramento; i decessi totali sono stati 5 (in 4 casi il farmaco può aver contribuito al decesso).

La popolazione interessata è composta da 407 soggetti (tab. 2), 178 maschi (44%) e 229 femmine (56%); 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 (60%), 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       | 1              | 1             | 2             |
| da 12 a 17 anni      | 2              | 1             | 3             |
| da 18 a 64 anni      | 90             | 66            | 156           |
| 65 e oltre           | 136            | 110           | 246           |
| <i>Totale</i>        | 229            | 178           | 407           |

Il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR è a carico dei farmaci relativi a sangue ed organi emopoietici (18%,) seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale (17%), dai farmaci dell'apparato gastrointestinale (17%), dai farmaci del sistema cardiovascolare (14%); i farmaci antimicrobici sistemici - che comprendono anche i vaccini - rappresentano l'11% (tab. 3).

All'interno della classe dei farmaci relativi al sangue e agli organi emopoietici, 77 segnalazioni riguardano i farmaci antitrombotici; nel dettaglio 37 segnalazioni si riferiscono agli antagonisti della vitamina k (27 warfarin e 10 acenocumarolo), 24 ad antiaggreganti piastrinici (19 acido acetilsalilico, 6 clopidogrel, 6 ticagrelor e 1 indobufene), 10 ad inibitori della trombina (dabigatran), 7 ad inibitori del fattore Xa diretto (6 rivaroxaban e 1 apixaban), 5 ad eparinici (4 enoxaparina e 1 parnaparina), 1 ad alteplasi e 1 a fondaparinux.

All'interno dei farmaci dell'apparato gastrointestinale, tra i farmaci usati nel diabete, 34 segnalazioni riguardano le insuline e 24 gli ipoglicemizzanti orali.

A livello nazionale prevalgono le segnalazioni relative ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori (25,1%), seguiti dai farmaci antimicrobici generali per uso sistemico (14,8%), da quelli inerenti il sangue e gli organi emopoietici (14,5%), da quelli del sistema nervoso centrale (14,3%) e da quelli del sistema cardiovascolare (8,0%)<sup>1</sup>. A livello regionale l'ordine è: farmaci del sistema nervoso (20%), antimicrobici generali per uso sistemico (19%), e farmaci del sangue e organi emopoietici (18%)<sup>2</sup>.

**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              | 81               | 18,5             |
| N - Sistema nervoso centrale                  | 75               | 17,1             |
| A - Apparato gastrointestinale e metabolismo  | 73               | 16,6             |
| C - Sistema Cardiovascolare                   | 61               | 13,9             |
| J - Antimicrobici sistemici                   | 47               | 10,7             |
| M - Sistema Muscolo-scheletrico               | 46               | 10,5             |
| L - Farmaci antineoplastici e immunomodulanti | 25               | 5,7              |
| V - Vari                                      | 13               | 3,0              |
| H - Sistema endocrino                         | 6                | 1,4              |
| D - Dermatologici                             | 5                | 1,1              |
| R - Sistema respiratorio                      | 4                | 0,9              |
| G - Apparato Genito-urinario                  | 2                | 0,5              |
| S - Organi di senso                           | 1                | 0,2              |

Come illustrato in Tabella 4, i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni sono risultati: warfarin (n=27; 4,8%), insulina glargine (n=25; 4,4%), acido acetilsalicilico (n=20; 3,5%), l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (n=16; 2,8%), l'associazione metformina/glibenclamide (n=14; 2,5%) e diclofenac (n=14; 2,5%).

Warfarin è al primo posto per numero di segnalazioni anche a livello nazionale e con un'incidenza molto simile (5,0% vs. 4,8%), seguito dall'associazione amoxicillina/acido clavulanico e da acido acetilsalicilico - anch'esso con incidenza vicina a quella evidenziata nella ASL VC (3,0% vs. 3,5%); oxaliplatino è al sesto posto a livello nazionale e al nono nel ranking dell'ASL VC (incidenza 1,8% vs. 2,1%)<sup>1</sup>.

Per quanto riguarda la Regione Piemonte l'ordine è: warfarin (3,7%), amoxicillina/acido clavulanico (2,7%), acido acetilsalicilico, clopidogrel<sup>2</sup>.

**Tabella 4. Primi 20 principi attivi per numero di segnalazioni**

| <i>Principio attivo</i>          | <i>ADRs (n.)</i> | <i>% su tot.</i> | <i>Gravi (n.)</i> |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Warfarin                         | 27               | 4,8              | 17                |
| Insulina glargine                | 25               | 4,4              | 18                |
| Acido acetilsalicilico           | 20               | 3,5              | 12                |
| Amoxicillina e acido clavulanico | 16               | 2,8              | 7                 |
| Metformina e glibenclamide       | 14               | 2,5              | 12                |
| Diclofenac                       | 14               | 2,5              | 6                 |
| Insulina aspart                  | 12               | 2,1              | 10                |
| Insulina lispro                  | 12               | 2,1              | 9                 |
| Oxaliplatino                     | 12               | 2,1              | 2                 |
| Digossina                        | 11               | 2,0              | 10                |
| Metformina                       | 11               | 2,0              | 9                 |
| Iopromide                        | 11               | 2,0              | 1                 |
| Dabigatran                       | 10               | 1,8              | 8                 |
| Acenocumarolo                    | 10               | 1,8              | 6                 |
| Ketoprofene                      | 10               | 1,8              | 3                 |
| Clopidogrel                      | 8                | 1,4              | 6                 |
| Ossicodone e naloxone            | 8                | 1,4              | 5                 |
| Lorazepam                        | 8                | 1,4              | 5                 |
| Ibuprofene                       | 8                | 1,4              | 3                 |
| Doxazosina                       | 8                | 1,4              | 0                 |

Dall'analisi delle eventuali interazioni tra i farmaci sospetti e quelli concomitanti indicati nelle schede di segnalazione, attività introdotta a livello locale dal gennaio 2014, è emerso che 71 segnalazioni presentano almeno un'interazione che può aver causato la ADR segnalata, 169 almeno un'interazione con effetto differente rispetto alla ADR segnalata e 119 non presentano interazioni tra farmaci; rispettivamente, rappresentano il 23%, il 55% ed il 39% delle segnalazioni con più di un farmaco sospetto/concomitante e il 17%, il 42% ed il 29% delle segnalazioni totali.

Entrando nel dettaglio degli apparati/organi colpiti (tab. 5), le reazioni più segnalate sono state le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (15%), seguite da quelle

gastrointestinali (15%), dai disturbi del metabolismo e della nutrizione (11%), dai disturbi psichiatrici (10%) e dalle patologie a carico del sistema nervoso (10%).

Le patologie della cute sono al primo posto per numero di segnalazioni anche a livello nazionale, con una proporzione di ADR pari al 25%, seguite da quelle sistemiche e relative alla sede di somministrazione (20%), da quelle gastrointestinali (20%), da quelle del sistema nervoso (14%) e da quelle respiratorie, toraciche e mediastiniche (11%)<sup>1</sup>. Le ADR a carico della cute sono prime anche nella Regione Piemonte (19%), seguite da patologie gastrointestinali (15%), patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione (11%) e patologie del sistema nervoso (9,4%).

**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                         | 86               | 15,1             |
| Patologie gastrointestinali                                   | 85               | 14,9             |
| Disturbi metabolismo e nutrizione                             | 62               | 10,9             |
| Disturbi psichiatrici   | 57               | 10,0             |
| Patologie sistema nervoso                                     | 55               | 9,6              |
| Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione | 44               | 7,7              |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche             | 36               | 6,3              |
| Patologie vascolari   | 34               | 6,0              |
| Patologie cardiache   | 26               | 4,6              |
| Esami diagnostici   | 19               | 3,3              |
| Disturbi sistema immunitario                                  | 14               | 2,5              |
| Patologie sistema emolinfopoietico                            | 12               | 2,1              |
| Patologie renali  | 10               | 1,8              |
| Patologie orecchio  | 8                | 1,4              |
| Patologie sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo     | 7                | 1,2              |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura      | 6                | 1,1              |
| Patologie occhio  | 4                | 0,7              |
| Patologie apparato riproduttivo                               | 3                | 0,5              |
| Infezioni e infestazioni                                      | 2                | 0,4              |

Tra le reazioni avverse più segnalate 50 casi hanno riportato ipoglicemia (7,7%), 29 sopore (4,4%), 17 prurito (2,6%), 17 eritema (2,6%), 17 abuso di farmaci (2,6%), 16 bradicardia (2,4%), 15 vomito (2,3%), 14 aumento dell'INR (2,1%) e 14 rettorragia (2,1%).

Dall'analisi dettagliata delle ADR che hanno riguardato un'emorragia gastrointestinale, sono emersi 7 casi, segnalati come gravi e di cui un decesso, inerenti farmaci a rischio di sanguinamento somministrati cronicamente a pazienti con età media di 81 anni; due casi hanno riguardato una doppia terapia antiaggregante e altri due casi avevano un farmaco concomitante che interagiva con il farmaco sospetto, aumentando il rischio di emorragie gastrointestinali. In tutti e 7 i casi non era presente all'anamnesi farmacologica un agente gastroprotettivo, ancorché fossero rispettate le condizioni previste dalla nota AIFA n° 1.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati ottenuti dalla ASL VC nel 2015 rappresentano un grosso successo, soprattutto se si considera che non solo è stato mantenuto il trend in crescita rispetto agli ultimi anni, in netta controtendenza rispetto a quello che si è verificato a livello regionale, ma è stato registrato un ulteriore incremento del numero di segnalazioni del 62% rispetto all'anno precedente. Il tasso annuo di segnalazione - 86 s/Ma nel 2011, decisamente al di sotto del gold standard OMS fissato a 300 - ha continuato la sua crescita, raggiungendo un valore (2.366 s/Ma) addirittura superiore a quello delle Regioni italiane considerate più virtuose (Veneto 1.770 s/Ma, Toscana 1.634 s/Ma e Lombardia 1.222 s/Ma).

Con una proporzione del 51% delle segnalazioni classificate come gravi è stato mantenuto anche l'obiettivo secondario del 30% di reazioni avverse gravi, definito dall'OMS come indice di un efficiente sistema di farmacovigilanza in grado di generare tempestivamente i segnali di allarme. Il fatto stesso che le segnalazioni siano pervenute da medici ospedalieri e che siano state classificate per la maggior parte gravi indica come, in realtà, 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 secondo posto, tra le Aziende che hanno un numero di segnalazioni maggiore a 100, per quanto riguarda la quota di ADR gravi (51%), dietro alla ASL TO4 (58% su 174 segnalazioni totali) e a pari merito con l'ASO Mauriziano (51% su 129).

Molto lontano appare, invece, l'obiettivo di ricevere segnalazioni da almeno il 10% degli operatori sanitari; bassa è la segnalazione proveniente dai MMG (4%) ed esigua quella dai medici specialisti (0,5%), mentre Pediatri di Libera Scelta e farmacisti di comunità non hanno partecipato alla segnalazione - l'8,1% in quota ai farmacisti è rappresentato dai monitor del progetto Regionale di farmacovigilanza attiva - ciò malgrado i continui sforzi rivolti al coinvolgimento di queste professioni sanitarie. Incoraggiante è, invece, la partecipazione da parte della figura professionale degli infermieri (1,3%).

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; 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 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 per il raggiungimento di un tale risultato, in modo particolare per quanto riguarda il Progetto multicentrico nazionale MEREAFaPS, che ha come setting operativo il Pronto Soccorso (PS). Tale progetto, partito nel settembre 2012 con il coinvolgimento del PS del presidio ospedaliero di Vercelli, è stato poi esteso al presidio ospedaliero di Borgosesia nel mese di ottobre 2014. Il Progetto MEREAFaPS ha contribuito nell'anno 2015 con 348 segnalazioni su 407 (85%), e ha rappresentato il 91% delle segnalazioni pervenute dai medici ospedalieri. Il progetto regionale Farmater non sembra, invece, in grado di raggiungere il suo obiettivo principale, vista la scarsa aderenza di MMG e PLS.

In aggiunta all'attività di in-formazione rivolta agli operatori sanitari, ruolo proprio del Responsabile di Farmacovigilanza, nel 2015 è stato sviluppato un percorso volto al miglioramento della sicurezza del paziente nell'ambito delle terapie farmacologiche, utilizzando le conoscenze acquisite dall'analisi degli eventi rilevati, al fine di supportare i professionisti sanitari e l'organizzazione con interventi finalizzati alla riduzione dei rischi e prevenzione degli errori. In particolare, sono stati elaborati i dati presenti nel database aziendale di farmacovigilanza e di incident reporting, individuati gli eventi sentinella e gli eventi caratterizzati da una discreta importanza clinica, utilizzati gli strumenti di analisi propri del risk management e adeguati alla tipologia dell'evento, identificate e implementate azioni di miglioramento mirate, monitorato gli eventi e valutato l'efficacia degli interventi realizzati.

Ne sono derivate le seguenti azioni:

- alert a MMG e PLS del paziente in caso di ADR che abbia causato accesso in PS con o senza ricovero e coinvolgimento degli stessi nell'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 198 operatori sanitari dell'Azienda;
- realizzazione di audit clinici (SEA – Significant Event Audit) che hanno avuto come tema alcuni casi di ADR la cui causa poteva essere un errore terapeutico individuato a livello di un percorso svolto all'interno dell'Azienda (es. intossicazione da digossina vs. PS/cardiologia e emorragia da acenocumarolo vs. centro trasfusionale).

Il trend delle segnalazioni di sospetta ADR in salita per il quarto anno consecutivo è un elemento favorevole per il consolidamento di un sistema di segnalazione efficace per l'individuazione di importanti segnali di sicurezza; in ambito locale tali informazioni devono essere utilizzate 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.

Lo sforzo deve essere convogliato sul mantenimento di questi livelli di segnalazione, con particolare riguardo alla continuità delle risorse impegnate nel settore ed alla corretta allocazione delle stesse; importante appare anche il consolidamento del percorso di integrazione tra farmacovigilanza e risk management attraverso l'applicazione degli strumenti propri dell'analisi-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.

Il Responsabile di Farmacovigilanza  
- Dr. Roberto CORGNATI -

---

Citare questo rapporto come: ASL VC – SS Risk Management – Rapporto di Farmacovigilanza 2015.  
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.

- <sup>1</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016- Sez. 8 Monitoraggio delle Reazioni Avverse a Farmaci. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2015\\_\\_AIFA.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf).
  - <sup>2</sup> Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità - Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica – Rapporto di Farmacovigilanza 2015. <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/farmacovigilanza>
-