



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 4, Speciale COVID.



## Antipertensivi e FANS nella COVID-19: il contributo della S.I.F.

Sono state riportate in alcuni editoriali ipotesi contrastanti in merito ai potenziali benefici/rischi associati ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, alla luce del coinvolgimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come porta di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio a livello polmonare. È pertanto necessario fare chiarezza sul ruolo potenziale di tali farmaci ed in particolare sul presunto razionale di sostituire ACE-inibitori/sartani (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) con altri anti-ipertensivi o viceversa, al fine di prevenire inappropriati comportamenti prescrittivi in pazienti in terapia con tali farmaci, non supportati da consistenti dati clinici.

Così esordisce il Documento Informativo della Società Italiana di Farmacologia (SIF) "Uso di Ace-Inibitori/Sartani ed infezione da COVID-19" redatto a cura del Prof. Gianluca Trifirò e della Sezione di Farmacologia Clinica della SIF e del Gruppo di Lavoro Cardiovascolare e Metabolico della SIF <sup>(1)</sup>.

Ad oggi non esistono evidenze scientifiche, derivate da studi clinici, in alcuna indicazione d'uso approvata, che sostituire l'ACE-inibitore o il sartano con altro anti-ipertensivo (o viceversa) in pazienti ben controllati farmacologicamente sia associato ad effetto protettivo o negativo verso l'infezione da SARS-CoV-2 e specificamente alla prognosi della malattia ad esso correlata (COVID-19).

In attesa che nell'immediato futuro nuove evidenze scientifiche siano pubblicate il documento ritiene opportuno ricordare che eventuali switch tra differenti classi di anti-ipertensivi, che sono terapie efficaci e consolidate nella prevenzione e trattamento di malattie croniche quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete e insufficienza renale, fatti allo stato attuale solo sulla base di ipotesi molecolari, verificate solo in vitro, espongono una popolazione di pazienti estremamente fragili ad un potenziale aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari quali ipertensione non controllata/ipotensione sintomatica e potenzialmente anche di aggravamento delle loro condizioni croniche.

Sullo stesso argomento, uno studio pubblicato su *Jama Cardiology* <sup>(2)</sup> suggerisce che i farmaci ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB o sartani) non siano associati alla gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 o alla mortalità legata alla malattia.

Sono stati analizzati 1.178 pazienti ricoverati con infezioni da SARS-CoV-2 confermata dal 15 gennaio al 15 marzo 2020 con età mediana di 55,5 anni, di cui il 46,3% uomini. La mortalità complessiva in ospedale è stata dell'11,0%. Nel gruppo erano presenti 362 pazienti con ipertensione (30,7% del gruppo totale) e 115 (31,8%) di questi assumevano un ACE o un ARB. La mortalità ospedaliera nei pazienti con ipertensione è stata del 21,3%. Analizzando i casi con infezioni gravi rispetto a quelli con infezioni non gravi, si è visto che la percentuale di pazienti con ipertensione che hanno assunto ACE o

In questo numero.

COVID-19: ACE-inibitori e FANS.	1
Idrossiclorochina e aritmie secondo FDA.	2
Idrossiclorochina: il parere dell'EMA.	2
Idrossiclorochina e retinopatia.	2
COVID-19: rischio tromboembolico.	3
Nuova scheda AIFA su idrossiclorochina.	3
Nuova scheda AIFA su azitromicina.	3
Reazioni avverse: come segnalarle.	4

ARB non è stata diversa tra i due gruppi (32,9% rispetto a 30,7%). Non è emersa differenza neppure tra non sopravvissuti e sopravvissuti (27,3% rispetto a 33,0%). Risultati simili sono stati osservati quando sono stati analizzati separatamente i dati per i pazienti che assumono i due diversi tipi di farmaco.

Un altro documento dal titolo "Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e aumento del rischio di complicanze in corso di patologie infettive: revisione della letteratura" <sup>(3)</sup> a cura della Sezione di Farmacologia Clinica della SIF affronta il problema dell'eventuale correlazione tra assunzione di ibuprofene e aumento del rischio di contrarre forme gravi di COVID-19.

Il Ministro della Salute francese ha raccomandato l'uso del paracetamolo per il trattamento della febbre in pazienti con sospetta malattia COVID-19, avvertendo che i FANS da banco possono peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti affetti da COVID-19.

Il documento conclude che, ad oggi, non vi sono prove chiare a supporto di un peggioramento delle condizioni cliniche di pazienti affetti da COVID-19 e trattati con FANS. Nessuna Agenzia Regolatoria mondiale, ad eccezione fatta di quella francese, ha controindicato ad oggi l'uso di ibuprofene o altri FANS nel trattamento di sintomi influenzali. Tali farmaci vanno utilizzati in accordo alle indicazioni riportate in scheda tecnica e alla dose più bassa in grado di controllare i sintomi.

In attesa che il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'European Medicines Agency (EMA) concluda il referral su questo potenziale segnale, è importante, soprattutto per i pazienti sottoposti a trattamento cronico con ibuprofene o con altri FANS, non sospendere la terapia.

- (1) [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid\\_doc/link/6/UsodiACE-inibitori\\_Sartani....pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/6/UsodiACE-inibitori_Sartani....pdf)
- (2) <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765049>
- (3) [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid\\_doc/link/4/Documento\\_FANS\\_Finale.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/4/Documento_FANS_Finale.pdf)
- (4) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-I-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>

*Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.*



## Idrossiclorochina: stretto monitoraggio del paziente, secondo la FDA.

L'idrossiclorochina (HCQ) è stata originariamente approvata dalla Food and Drugs Administration (FDA) nell'aprile 1955. È stato uno dei primi potenziali agenti a mostrare la capacità di rallentare la SARS-CoV-2, il nuovo coronavirus, con studi condotti in laboratorio. Tali risultati, pur essendo un utile indizio scientifico, spesso non si traducono in efficacia nelle persone infette.

La FDA ha emesso una comunicazione in cui ribadisce la necessità di una stretta supervisione del paziente quando gli viene prescritta cloroquina (CQ) o HCQ come misura terapeutica per il trattamento della COVID-19. L'agenzia comunica che sono pervenute segnalazioni di "gravi problemi del ritmo cardiaco potenzialmente letali" quando questi farmaci antimalarici sono stati usati per trattare o prevenire la COVID-19, un'indicazione per la quale i due principi attivi non sono approvati.

CQ e HCQ possono causare ritmi cardiaci anormali come prolungamento dell'intervallo QT e tachicardia ventricolare. Questi rischi possono aumentare quando detti medicinali vengono combinati con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, incluso l'antibiotico azitromicina, che viene utilizzata in alcuni pazienti COVID-19 senza l'autorizzazione della FDA per questa condizione. I pazienti che hanno anche altri problemi di salute come malattie cardiache e renali sono probabilmente a maggior rischio di eventi avversi cardiaci quando sottoposti a terapia con questi medicinali.

Per ridurre il rischio di questi eventi cardiaci potenzialmente letali,



## Idrossiclorochina: interviene l'European Medicines Agency.

È noto che cloroquina (CQ) e idrossiclorochina (HCQ) possono causare disturbi del ritmo cardiaco e questi possono essere aggravati se il trattamento è combinato con altri medicinali che hanno effetti simili sul cuore. Recenti studi hanno riportato gravi disturbi del ritmo cardiaco, in alcuni casi fatali, con CQ o HCQ, in particolare se assunti a dosaggi alti o in associazione con l'antibiotico azitromicina.

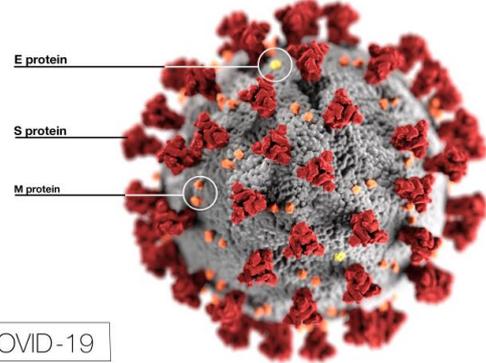
CQ e HCQ sono attualmente autorizzate per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni. Oltre agli effetti indesiderati a carico del cuore, sono medicinali noti per causare potenziali problemi al fegato e ai reni, danni alle cellule nervose che possono portare a convulsioni e riduzione dei livelli di glucosio nel sangue.

Questi medicinali sono impiegati nel contesto della pandemia in corso per il trattamento di pazienti con COVID-19 e valutati in studi clinici in corso; alcuni di questi utilizzano dosaggi più elevati di quelli raccomandati per le indicazioni autorizzate. Considerato che possono verificarsi gravi effetti indesiderati anche con le dosi raccomandate, dosi più elevate possono aumentare il rischio di questi effetti indesiderati, inclusa un'anomala attività elettrica che influisce sul ritmo cardiaco (prolungamento del tratto QT).

Si raccomanda agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti con COVID-19 che ricevono CQ o HCQ e di tenere conto dei problemi cardiaci preesistenti; è necessario, inoltre, considerare attentamente la possibilità di insorgenza di effetti indesiderati, in particolare con i dosaggi più elevati e quando si associa il trattamento con altri medicinali.

Comunicazione EMA:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Comunicazione+EMA+su+cloroquina+e+idrossiclorochina.pdf/28bc224d-fa4b-78c1-f7df-8e57eb78c49b>



COVID-19



FDA avvisa il pubblico e gli operatori sanitari che CQ e HCQ, quando utilizzati per COVID-19 da soli o in combinazione con azitromicina, devono essere limitate alle sperimentazioni cliniche o per il trattamento di pazienti ricoverati in ospedale.

I pazienti che assumono CQ e HCQ per indicazioni approvate dalla FDA (malaria o condizioni autoimmuni) devono continuare ad assumere il farmaco come prescritto poiché i benefici superano i rischi, alle dosi raccomandate per queste condizioni.

Approfondimenti:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>



## Idrossiclorochina e rischio di retinopatia.

Il rischio di retinopatia tossica irreversibile associato all'impiego di idrossiclorochina (HCQ) è maggiore di quanto si pensasse; il dato era già emerso ma considerato raro negli utilizzatori a breve termine e per le forme gravi di maculopatia. Non c'erano però dati disponibili sull'uso a lungo termine del farmaco.

Uno studio pubblicato nel 2014 su *Jama Ophthalmology*, ha valutato i fattori di rischio della tossicità retinica di HCQ e cercato di determinare i livelli di dosaggio che facilitano l'uso sicuro del farmaco. Si tratta di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto su una banca dati sanitaria statunitense con 3,4 milioni di iscritti, che ha identificato 2361 pazienti trattati con HCQ continuativamente per almeno 5 anni, valutati con il test del campo visivo o la tomografia a coerenza ottica.

È emersa una prevalenza globale di assottigliamento della retina e danni ai fotorecettori o di perdita del campo visivo pari al 7,5% (circa tre volte superiore a quanto riportato in precedenza) che variava rispetto alla dose giornaliera (>5,0 mg/kg/die OR 5,67, IC<sub>95%</sub> 4,14-7,79) e alla durata d'uso (>10 anni OR 3,22, IC<sub>95%</sub> 2,20-4,70). Un dosaggio compreso tra 4,0 e 5,0 mg/kg/die si associava a un basso rischio dopo 10 anni di trattamento (<2%), che aumentava fino a quasi il 20% dopo 20 anni.

Tra i fattori di rischio di retinopatia sono emersi la presenza di nefropatia (OR 2,08, IC<sub>95%</sub> 1,44-3,01) e di terapia concomitante con tamoxifene (OR 4,59, IC<sub>95%</sub> 2,05-10,27).

Il dosaggio di HCQ da impiegare dovrebbe essere il più basso possibile e comunque inferiore ai 5 mg/kg die.

Approfondimento:

*JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.

*Curr Opin Rheumatol.* 2018 May;30(3):249-55.

**Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

## COVID-19: rischio tromboembolico.



Dati sempre più evidenti suggeriscono che l'infezione da Coronavirus può predisporre alla malattia trombotica arteriosa e venosa e che alcune delle terapie antivirali in esame possono avere interazioni con molti comuni farmaci antitrombotici.

L'argomento è stato affrontato da un'interessante revisione internazionale coordinata da Behnood Bickdeli, del Columbia University Irving Medical Center di New York, pubblicata recentemente sul Journal of American College of Cardiology, con l'obiettivo di sintetizzarne i dati disponibili.

La malattia da coronavirus 2019 può predisporre i pazienti alla malattia trombotica, sia venosa sia arteriosa, a causa di eccessiva infiammazione, attivazione piastrinica, disfunzione endoteliale e stasi.

Inoltre, molti pazienti in terapia antitrombotica per malattia trombotica possono sviluppare COVID-19; ciò può avere implicazioni per la scelta, il dosaggio e il monitoraggio di laboratorio della terapia antitrombotica.

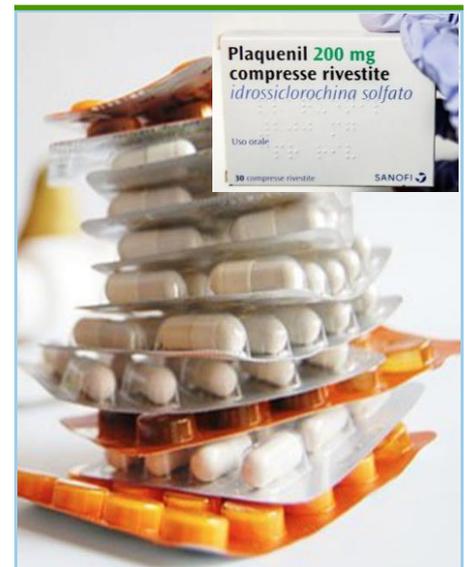
Per quanto riguarda la prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti con COVID-19 durante il ricovero e ritorno a casa, nonché la gestione ideale dei pazienti con

COVID-19 positivi con diagnosi di TEV, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è preferibile all'eparina non frazionata perché può essere somministrata sottocute e non richiede un monitoraggio frequente per garantirne l'efficacia.

Il lavoro fornisce anche un dettagliato elenco delle potenziali interazioni tra i farmaci antivirali attualmente in uso e gli anticoagulanti orali tra cui warfarin, l'inibitore diretto della trombina dabigatran e gli inibitori del fattore Xa apixaban, rivaroxaban, edoxaban e betrixaban

In particolare lopinavir/ritonavir è un inibitore della proteasi e inibisce il metabolismo del CYP3A4, enzima che gioca un ruolo importante nel metabolismo di clopidogrel e ticagrelor (prasugrel potrebbe essere somministrato con attenzione). Gli antagonisti della vitamina K e apixaban/betrixaban possono richiedere tutti un aggiustamento della dose, mentre edoxaban e rivaroxaban non dovrebbero essere somministrati in concomitanza con lopinavir / ritonavir.

Approfondimento:  
Bickdeli B. et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031



*Visto il rischio di carenza, risulta fondamentale il supporto degli operatori sanitari per la razionalizzazione dell'uso di idrossiclorochina, anche informando adeguatamente i pazienti sulla necessità di evitare inutili azioni di accaparramento che potrebbero aggravare la situazione.*

Comunicazione AIFA:  
<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-nuove-indicazioni-aifa-per-gestire-il-rischio-di-carenza-di-idrossiclorochina>

## Idrossiclorochina: scheda AIFA aggiornata.



AIFA ha aggiornato la scheda relativa all'utilizzo di idrossiclorochina (HCQ) nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 inserendo le ultime evidenze presenti in letteratura - riportando chiaramente dati dei test di efficacia e sicurezza attualmente disponibili - e fornendo ai clinici elementi utili a orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.

AIFA ponendo maggiore attenzione sui due trial controllati randomizzati (RCT) che coinvolgono gli antivirali e sui due studi retrospettivi che coinvolgono anche l'azitromicina, dichiara che i primi sono di scarsa qualità, presentando evidenti limiti intrinseci come la scarsa numerosità del campione, la mancanza delle condizioni di cecità, la mancanza di provata efficacia sul COVID-19 di numerosi farmaci utilizzati come standard di cura nei gruppi confrontati e la poca chiarezza nelle modalità di selezione dei partecipanti allo studio. In merito ai due studi retrospettivi basati sull'utilizzo di HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, il primo studio risulta robusto e di dimensioni rilevanti, mentre nel secondo la numerosità è molto limitata e non consente di trarre conclusioni definitive, suggerendo l'esecuzione di ulteriori studi randomizzati metodologicamente adeguati.

Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo ddi HCQ, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici. Poiché l'uso terapeutico di HCQ è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile l'esecuzione di studi clinici randomizzati che ne valutino la reale efficacia e il vero rapporto beneficio/rischio.

Scheda Informativa AIFA:  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina\\_29.04.2020.pdf/f386d6ea3-c79b-6437-f457-23d33df74256](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_29.04.2020.pdf/f386d6ea3-c79b-6437-f457-23d33df74256)

## Azitromicina: scheda AIFA aggiornata.



Ad oggi risulta indispensabile definire il rapporto rischio/beneficio dei farmaci utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, soprattutto in considerazione del fatto che non esiste una terapia che si è dimostrata efficace per trattare la COVID-19.

Sulla base di questa premessa, il 5 maggio 2020, AIFA ha pubblicato un aggiornamento sulla scheda di sicurezza dell'azitromicina, inserendo le informazioni provenienti da sei studi osservazionali retrospettivi sull'utilizzo in emergenza dell'HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, dai quali sono emerse evidenze da non trascurare.

Ognuno di questi studi presenta una serie di limiti e caratteristiche diverse: uno è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, osserva una realtà sostanzialmente extraospedaliera, ma non comprende pazienti COVID; altri presentano una numerosità molto limitata, si riferiscono a setting ospedalieri diversi e osservano pazienti COVID; un altro è una raccolta di segnalazioni spontanee di eventi avversi e non comprende pazienti COVID. Pertanto, nessuno studio consente di trarre conclusioni definitive, da cui ne proviene l'urgente necessità di ulteriori studi randomizzati.

Nell'attesa, a fronte delle incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale di prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione HCQ e azitromicina e non si raccomanda l'utilizzo di azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

Scheda Informativa AIFA:  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina\\_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28fo-805f096ae4d3](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28fo-805f096ae4d3)

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*



## Reazioni avverse a farmaci: come segnalarle.

In questa situazione di emergenza, dove non esiste una terapia specifica per il trattamento della malattia COVID-19, ed i farmaci utilizzati non hanno una provata efficacia, gioca un ruolo fondamentale la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR). Come ben sappiamo, le segnalazioni di sospette ADR costituiscono un'importante fonte d'informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale.

La Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, medici prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, istituzioni ed accademia e la segnalazione può essere effettuata non solo dall'operatore sanitario ma anche dai cittadini.

Il 26 aprile con una nota informativa l'Agenzia europea per i Medicinali (EMA), ricorda ai pazienti confermati positivi al nuovo coronavirus (SARS-COV2) o con sospetta infezione di segnalare le sospette reazioni avverse che dovessero riscontrare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale.

EMA informa che è possibile segnalare le sospette reazioni avverse direttamente alla propria autorità nazionale competente o all'azienda farmaceutica produttrice dei medicinali seguendo le istruzioni presenti nel foglio illustrativo.

I pazienti possono effettuare una segnalazione anche al proprio medico, infermiere o farmacista, che a sua volta inoltrerà i dati all'Agenzia Regolatoria, attraverso il Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

La nota informativa, inoltre, ricorda le informazioni minime necessarie che devono essere riportate nella segnalazione:

- informazioni sulla persona che ha manifestato la reazione avversa (iniziali), inclusi età e sesso;

**#IoRestoaCasa** - *Il presente numero di <sup>new</sup>Farmacovigilanza Flash è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.*

**ASL VC**  
S.S. Risk Management  
Responsabile dr. Germano Giordano  
c.so M. Abbiate, 21  
13100 VERCELLI

**Telefono:**  
+39 0161 593120

**Fax:**  
+39 0161 593501

**Posta elettronica:**  
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

**Responsabile Farmacovigilanza:**  
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



- se l'infezione da nuovo coronavirus è confermata tramite test o se si basa su sintomi clinici;
- una descrizione degli effetti indesiderati;
- il nome del medicinale sospettato di aver causato la reazione avversa (nome commerciale e principio attivo);
- la dose e la durata del trattamento con il medicinale;
- il numero di lotto del medicinale (presente sulla confezione);
- eventuali altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi medicinali senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi);
- qualsiasi altra condizione di salute relativa alla persona che ha manifestato la reazione avversa.

Nel segnalare sospette reazioni avverse, i pazienti e gli operatori sanitari sono incoraggiati a fornire informazioni quanto più accurate

Comunicazione EMA:

<https://www.aifa.gov.it/-/segnalazione-di-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali-nei-pazienti-con-covid-19>.

*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*