



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 8, No. 2, Febbraio 2025.



## Antimicrobico resistenza: il Manifesto civico di Cittadinanzattiva.

Cittadinanzattiva da molti anni è impegnata sui temi della qualità e della sicurezza delle cure, sulla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e sul contrasto all'antimicrobico-resistenza (AMR) attraverso iniziative di sensibilizzazione, attività di advocacy e interventi a livello istituzionale.

Il progetto "Antimicrobico-resistenza: insieme ai pazienti per conoscerla e contrastarla" si inserisce all'interno di questo programma pluriennale, in continuità con gli obiettivi della "Carta della qualità e della sicurezza delle cure. Focus: lotta alle infezioni correlate all'assistenza e contrasto all'antibiotico-resistenza" e della "Roadmap per l'Antimicrobico-resistenza", per implementare le azioni previste. In particolare, attraverso il coinvolgimento attivo delle Associazioni che aderiscono al Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici e rari (CnAMC di Cittadinanzattiva), è stato realizzato un Manifesto sull'AMR, con l'obiettivo di proporre, dal punto di vista dei cittadini e dei pazienti, le azioni prioritarie per ridurre questo fenomeno e promuovere la diffusione di iniziative concrete. Per attivare un cambiamento culturale, è fondamentale che i cittadini sviluppino un maggiore senso di responsabilità su questo tema, collaborando attivamente con le Istituzioni.

La salute del singolo individuo, intesa come benessere complessivo e non solo assenza di malattia, è indissolubilmente legata a quella degli animali e dell'ambiente che ci circonda. Questa visione "One Health", come suggerisce l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ci invita a considerare il benessere globale come un'interazione continua e fondamentale tra queste componenti.

L'antimicrobico-resistenza (AMR) è stata definita dall'OMS una delle più gravi emergenze sanitarie globali, con dati sempre più allarmanti. Nel 2019, 1,3 milioni di decessi nel mondo sono stati attribuiti all'AMR. Secondo l'ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie) si contano da 33.000 a 35.000 decessi annui in Europa, di cui un terzo solo in Italia, ovvero tra 8.000-11.000 morti ogni anno per infezioni attribuibili all'AMR, oltre ai 110.000 decessi in cui l'infezione è una concausa.

Nel biennio 2022-2023, sono 430mila i ricoverati che hanno contratto

In questo numero.

Antimicrobico resistenza: il Manifesto civico.	1
Revisione EMA per semaglutide.	2
Veozia®: rischio di danno epatico.	2
Alofisel®: ritiro dal mercato UE.	2
Medication review e deprescribing.	3
Rischi coi medicinali di terapia avanzata.	3
Alert OMS per Oxycontin® falsificato.	3
Garcinia cambogia: consumo sconsigliato.	4

una infezione durante la degenza, l'8,2% del totale dei pazienti contro una media Ue del 6,5%. Il 70% di questi decessi nel nostro Paese è causato da infezioni correlate all'assistenza (ICA).

I pazienti fragili, come quelli affetti da patologie croniche, oncologiche o immunodepressi sono esposti a un maggior rischio di contrarre infezioni non trattabili. La diffusione di batteri resistenti rappresenta una minaccia particolarmente insidiosa per queste fasce di popolazione, che presentano un quadro clinico delicato e più complesso da gestire.

Nonostante ci sia negli ultimi anni maggiore attenzione, la resistenza antimicrobica (AMR) rimane un'emergenza silenziosa. La popolazione generale non ha ancora una reale percezione della gravità del problema e non ha piena consapevolezza dei rischi che l'AMR causa sulla salute.

Il nostro Paese, rispetto agli altri Stati europei, è fanalino di coda nel contenimento dell'antimicrobico-resistenza, nel controllo delle infezioni e nel consumo di antibiotici. Nel 2023, si è registrato un incremento complessivo dei consumi del 5,4% di questi farmaci rispetto all'anno precedente; solo gli antibiotici dispensati a livello territoriale mostrano un aumento del 6,3% nel 2023 rispetto all'anno precedente.

Cittadinanzattiva – Manifesto "Antimicrobico-resistenza: insieme ai pazienti per conoscerla e contrastarla":

<https://www.cittadinanzattiva.it/rapporti-osservatori-e-indagini/286-antimicrobico-resistenza-manifesto-2025/download.html>.

AIFA – Dossier ANTIBIOTICO-RESISTENZA:

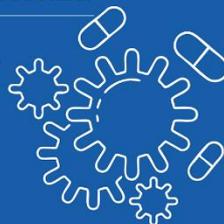
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2604032/Dossier\\_stampa\\_AIFA\\_Antibiotico-resistenza\\_2024.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2604032/Dossier_stampa_AIFA_Antibiotico-resistenza_2024.pdf).

**Non conservate o utilizzate mai gli antibiotici avanzati! L'automedicazione può farvi scegliere l'antibiotico sbagliato, usare un dosaggio insufficiente o addirittura assumere antibiotici quando non sono necessari. Questo può anche aumentare la resistenza dei batteri agli antibiotici.**

ANTIBIOTICI  
**DIFENDI LA TUA DIFESA**  
USALI CON CAUTELA

### Antimicrobico-resistenza

Insieme ai pazienti per conoscerla e contrastarla



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.



## Revisione EMA per i farmaci a base di semaglutide.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali a base di semaglutide a seguito di criticità riguardanti un aumento del rischio di sviluppare neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION*), una rara condizione oculare, così come suggeriscono due studi osservazionali recenti, mentre altri due studi osservazionali recenti non evidenziano un aumento di tale rischio.

La semaglutide, un agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1 RA), è il principio attivo di alcuni medicinali impiegati nel trattamento del diabete e dell'obesità (Ozempic®, Rybelsus® e Wegovy®).

La neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) è una rara patologia ischemica, ad eziologia sconosciuta, della testa del nervo ottico dovuta ad ipoperfusione delle arterie ciliari posteriori.

Il suo esordio clinico il più delle volte consiste in una perdita acuta della vista, non dolorosa, generalmente monolaterale, associata ad edema della papilla del nervo ottico.

I fattori di rischio per l'insorgenza di tale patologia sono sia sistemici (ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia ischemica, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne, anemia a cellule falciformi, policitemia vera) sia locali, legati all'anatomia della testa del nervo ottico (disco ottico affollato); talora possono contribuire anche improvvisi aumenti della pressione intraoculare.

Il PRAC sta valutando se i pazienti trattati con semaglutide possano



avere un rischio elevato di sviluppare NAION.

Considerate le caratteristiche e i fattori di rischi per NAION, i pazienti con diabete di tipo 2 potrebbero già avere un rischio intrinseco più elevato di sviluppare questa condizione.

Il PRAC esaminerà ora tutti i dati disponibili su NAION con semaglutide, inclusi i dati derivanti dagli studi clinici, dalla sorveglianza post-marketing, dagli studi sul meccanismo d'azione e dalla letteratura medica, compresi i risultati degli studi osservazionali.

EMA – Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC):  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/IT\\_PRAC\\_highlights\\_gen2025.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/IT_PRAC_highlights_gen2025.pdf).



## Veozza® (fezolinetant): rischio di danno epatico.

Veozza® contiene fezolinetant, un antagonista del recettore della neurochinina 3 ed è indicato per il trattamento dei sintomi vasomotori (VMS), da moderati a gravi, associati alla menopausa.

È stato osservato grave danno epatico con fezolinetant.

Prima dell'inizio del trattamento con fezolinetant è necessario eseguire test di funzionalità epatica (LFT). Il trattamento con fezolinetant non deve essere iniziato se i livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) o di aspartato aminotransferasi (AST) sono  $\geq 2x$  ULN o se i livelli di bilirubina totale sono  $\geq 2x$  ULN.

Durante i primi tre mesi di trattamento, i LFT devono essere eseguiti ogni mese e successivamente in base al giudizio clinico. I LFT devono essere eseguiti, inoltre, quando si manifestano sintomi indicativi di danno epatico.

Il trattamento con fezolinetant deve essere sospeso nelle seguenti situazioni:

- aumento delle transaminasi  $\geq 3x$  ULN con: bilirubina totale  $> 2x$  ULN OPPURE se i pazienti sviluppano sintomi di danno epatico;
- aumenti delle transaminasi  $> 5x$  ULN.

Il monitoraggio dei LFT deve essere continuato fino alla loro normalizzazione.

Si deve raccomandare ai pazienti di vigilare su segni o sintomi che potrebbero essere indicativi di danno epatico come stanchezza, prurito, ittero, urine scure, feci chiare, nausea, vomito, appetito ridotto e/o dolore addominale e di consultare immediatamente il medico se questi segni e sintomi si dovessero manifestare.

AIFA – Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2690608/2025\\_0\\_13\\_NII\\_Veozza-fezolinetant\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2690608/2025_0_13_NII_Veozza-fezolinetant_IT.pdf).



## Alofisel® (darvadstrocel): ritiro dal mercato UE.

Alofisel® (darvadstrocel) è una terapia a base di cellule staminali mesenchimali allogeneiche per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel® deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.

Alofisel® verrà ritirato dal mercato UE. La totalità dei dati applicabili all'autorizzazione all'immissione in commercio in UE, compresi i risultati dello studio ADMIRE-CD II, indica che il beneficio clinico non è più dimostrato tale da giustificare l'uso continuato in UE e, pertanto, non supererebbe i rischi associati con il suo utilizzo.

Lo studio ADMIRE-CD II, uno studio randomizzato controllato con placebo che ha valutato una singola somministrazione di Alofisel® per il trattamento delle fistole perianali complesse in 568 pazienti con malattia di Crohn, non ha raggiunto il suo endpoint primario di remissione combinata a 24 settimane o nessuno dei suoi endpoint secondari.

Questa evidenza di efficacia era una misura post-autorizzativa concordata con l'EMA al momento dell'approvazione iniziale per confermare il beneficio clinico.

Il profilo di sicurezza di Alofisel® nello studio ADMIRE CD-II era coerente con gli studi precedenti, poiché non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza emergenti.

Alofisel® verrà pertanto ritirato dal mercato nell'Unione Europea (UE) e nessun nuovo paziente dovrà essere trattato.

AIFA – Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024\\_-12-19\\_Alofisel\\_NII\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024_-12-19_Alofisel_NII_IT.pdf).

**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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



## Polifarmacoterapia, medication review e deprescribing.

L'aumento dell'aspettativa di vita e la crescente disponibilità di farmaci efficaci per la gestione delle malattie croniche determina un incremento del numero di pazienti, affetti da multimorbilità, in polifarmacoterapia (assunzione regolare da parte del paziente di almeno cinque principi attivi diversi).

Una delle principali conseguenze della polifarmacoterapia è l'aumentato rischio di interazioni farmacologiche (drug-drug interactions - DDI) che, a loro volta, possono aumentare il rischio di reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reaction - ADR).

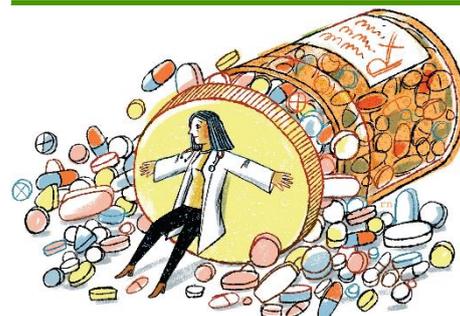
Pertanto, risulta fondamentale implementare strategie preventive volte a minimizzare le prescrizioni potenzialmente inappropriate (potentially inappropriate prescriptions - PIP), semplificare i regimi terapeutici complessi e sostituire con alternative più sicure ed efficaci, quando possibile, i trattamenti farmacologici le cui ADR potenziali superano i benefici previsti per il paziente. In questo contesto si inseriscono gli interventi di medication review e deprescribing, metodiche orientate all'ottimizzazione del piano terapeutico attraverso una valutazione multi-

dimensionale, sistematica e periodica dei trattamenti farmacologici in corso.

Per effettuare questa valutazione, si deve prendere in considerazione, per ciascun farmaco prescritto, diversi parametri d'appropriatezza, tra cui l'indicazione d'uso, la posologia, il rischio di DDI, il rischio di ADR, il burden anticolinergico e la cascata prescrittiva. In ultima analisi, oltre alla prescrizione di farmaci non necessari, è opportuno identificare anche l'eventuale undertreatment, tenendo conto degli obiettivi di cura del singolo paziente, dell'aderenza alla terapia, delle sue condizioni cliniche, dell'aspettativa di vita e delle sue preferenze.

Tra i farmaci che sono spesso prescritti in maniera inappropriata rientrano gli inibitori di pompa protonica, gli antinfiammatori non steroidei, le benzodiazepine, la vitamina D, gli antipsicotici e le statine. Evidenze scientifiche suggeriscono che il numero di farmaci assunti dal paziente è direttamente proporzionale al rischio di DDI, che aumentano in modo quasi esponenziale il rischio di ADR.

Il processo di medication review e deprescribing si articola in quattro fasi,



ciascuna con specifici obiettivi e azioni:

- visita del paziente e raccolta dati;
- valutazione delle terapie farmacologiche;
- confronto tra farmacologi clinici/farmacisti ospedalieri formati e medici prescrittori per una decisione condivisa;
- monitoraggio del paziente.

In sintesi, si tratta di un approccio sistematico e multifasico volto a ottimizzare l'uso dei farmaci nel paziente, riducendo al minimo i rischi associati alla polifarmacoterapia, soprattutto in popolazioni vulnerabili come gli anziani.

FOCUS Farmacovigilanza – n° 119, ago-nov 2024:  
<https://www.farmacovigilanza.eu/content/medication-review-e-deprescribing-dalla-teoria-all%E2%80%99implementazione-diversi-setting>.



## Rischi coi medicinali di terapia avanzata non regolamentati.

I medicinali di terapia avanzata (ATMP) non regolamentati sono prodotti medicinali che sono basati su geni, tessuti o cellule. Quando questi medicinali sono regolamentati (ad esempio, autorizzati dall'EMA o approvati da un'autorità nazionale), possono offrire importanti benefici ai pazienti. L'Unione Europea ha stabilito delle linee guida per garantire che gli ATMP soddisfino rigorosi standard di sicurezza ed efficacia.

Tuttavia, alcuni soggetti, aziende e cliniche commercializzano ATMP non regolamentati direttamente ai pazienti, spesso con poche o nessuna prova che i prodotti funzionino o siano sicuri. Alcuni dei prodotti non regolamentati nell'UE sono venduti come terapie con cellule dendritiche, che utilizzano un tipo di cellula immunitaria (cellula dendritica) che attacca le cellule tumorali.

Le autorità stanno allertando il pubblico sul fatto che i prodotti non regolamentati potrebbero mettere a rischio i pazienti, causando gravi effetti collaterali senza apportare benefici. Inoltre, gli ATMP non regolamentati presentano significativi rischi correlati alla loro qualità a causa della mancanza di una rigorosa supervisione e conformità normativa nel processo di produzione, che può portare a contaminazione, composizione del prodotto incoerente e conservazione del prodotto inappropriata. I pazienti potrebbero anche affrontare costi finanziari considerevoli e stress emotivo a causa di trattamenti inefficaci o dannosi.

È importante che ai pazienti vengano offerti solo ATMP, comprese le terapie con cellule dendritiche, che siano state autorizzate o approvate da un ente regolatorio.

European Medicines Agency:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025\\_03\\_13\\_com-EMA\\_medicinali\\_terapia\\_avanzata\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025_03_13_com-EMA_medicinali_terapia_avanzata_IT.pdf).



## Alert OMS per Oxycontin® falsificato.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato un alert in riferimento al lotto di Oxycontin® 80 mg (ossicodone cloridrato), un oppioide semisintetico indicato per il trattamento del dolore da moderato a grave. Il prodotto falsificato è stato rilevato nel mercato non regolamentato in Svizzera e segnalato all'Oms nel febbraio 2025 dal produttore autentico Mundipharma.

Il prodotto falsificato contiene composti di nitazene non dichiarati, che rappresentano un rischio significativo a causa dell'elevata probabilità di eventi avversi, anche in piccole dosi. I nitazeni producono effetti simili ad altri oppioidi; la loro elevata potenza comporta un elevato rischio di overdose e morte. L'uso di derivati di nitazene è stato collegato a diversi decessi. Mescolato con altri depressivi come alcol o benzodiazepine può essere molto pericoloso, portando a gravi effetti come depressione respiratoria, bassa pressione sanguigna, coma o persino morte.

Se si sospetta un sovradosaggio da Oxycontin® (in particolare da un prodotto acquistato sul mercato informale), va presa in considerazione la possibilità che l'avvelenamento sia legato alla presenza di nitazene.

Queste le discrepanze visibili tra il prodotto autentico e quello falsificato: l'indicazione del lotto e della data di scadenza sul prodotto falsificato è errata; nel prodotto falsificato il lotto e la data di scadenza sono visibili sulla parte anteriore del blister mentre nel prodotto originale sono visibili sul retro del blister; nel prodotto falsificato la data di scadenza è a sinistra e il numero di lotto a destra mentre l'originale ha il numero di lotto sulla sinistra e la data di scadenza sulla destra.

World Health Organization – Medical Product Alert:

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n1\\_2025\\_oxycontin\\_en.pdf?sfvrsn=42d676f5\\_6](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n1_2025_oxycontin_en.pdf?sfvrsn=42d676f5_6).

*Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.*



## Garcinia cambogia: consumo sconsigliato in Francia.

**DESCRIZIONE.** La garcinia cambogia (*Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb., 1814) è una pianta della famiglia delle Clusiaceae originaria dell'India. È una pianta legnosa che cresce spontaneamente in ambienti tropicali ed è tipica di Cambogia, Vietnam, del sud dell'India e delle Filippine. La sostanza biologicamente attiva che da questa pianta viene estratta è nota con il nome di garcinia e deve le sue proprietà fitoterapiche in particolare all'acido idrossicitrico.

**USI E INDICAZIONI.** La garcinia ha un uso tipico nella medicina tradizionale delle popolazioni delle aree geografiche in cui cresce spontanea, oltre che nell'alimentazione quotidiana. Viene utilizzata la scorza del frutto, contenente vitamine, carotenoidi, flavonoidi e polisaccaridi, acido idrossicitrico.

Poiché l'acido idrossicitrico è in grado di bloccare alcuni meccanismi alla base della sintesi di colesterolo e di altri grassi, la *Garcinia cambogia* risulterebbe essere in grado di ridurre la sintesi degli acidi grassi, aumentando il senso di sazietà; i prodotti a base di questa pianta sarebbero quindi utili nella perdita del peso corporeo e nella lotta contro il colesterolo alto e l'ipertrigliceridemia (alti livelli di trigliceridi).

**EVIDENZE CLINICHE.** Le proprietà della garcinia non hanno avuto conferme dal punto di vista scientifico. Uno studio randomizzato contro placebo, che ha studiato gli effetti dell'acido idrossicitrico come potenziale agente anti-obesità su un campione di 135 persone, ha

concluso che la *Garcinia cambogia* non ha prodotto perdite significative di peso e di massa grassa superiori a quelle del placebo (JAMA. 1998;280(18):1596-1600).

Non solo l'asserita capacità di facilitare la perdita di peso non risulta validata da prove scientifiche (J Obes. 2010 Dec 14;2011:509038) ma è stata anche riscontrata l'epatotossicità dei preparati reperibili in commercio (World J Gastroenterol. 2009;15(14): 1786-7).

**SINERGIE E INTERAZIONI.** Potenziale epatotossicità per danno immunomediato. Possibile interazione con montelukast, di dubbia significatività. Inibizione del CYP2B6 e inibizione della P-gp, con possibili modifiche alla farmacocinetica dei farmaci substrato contemporaneamente assunti. Il garcinolo ha mostrato forte inibizione di CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4 e inibizione delle P-gp in vivo. Possibile interazione con farmaci anticolinergici.

**AVVERTENZE.** L'Agenzia nazionale francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e del lavoro (Anses) ha lanciato un avviso, sconsigliando fortemente il consumo di integratori contenenti questa pianta.

A seguito di un caso di epatite fulminante mortale e di numerosi altri effetti gravi segnalati attraverso il sistema di nutrivigilanza, l'Anses fa sapere di aver condotto un'indagine per valutare gli effetti indesiderati associati al consumo di integratori a base di *Garcinia cambogia*.



Sono stati segnalati casi di danni al fegato, disturbi psichiatrici, problemi digestivi (pancreatiti), cardiaci e muscolari (rabbdomiolisi); solo nel sistema di nutrivigilanza francese, 38 casi di effetti avversi sono stati registrati tra il 2009 e marzo 2024.

In Italia, nell'agosto 2021, successivamente alla valutazione di un gruppo di esperti, il Ministero della Salute aveva concluso che non ci sono evidenze scientifiche a supporto degli effetti fisiologici attribuiti alla *Garcinia cambogia* e aveva aggiunto un'avvertenza in etichetta per gli integratori che la contengono: "qualora insorgano dei disturbi, a carico per esempio della funzionalità epatica o del Sistema Nervoso Centrale, interrompere l'assunzione e sentire il parere del medico".

**ANSES:**

<https://www.anses.fr/en/content/do-not-consume-food-supplements-containing-garcinia-cambogia>

### ASL VC

S.S.S. Risk Management  
c.so M. Abbiate, 21  
13100 VERCELLI

### Telefono:

+39 0161 593120

### Posta elettronica:

[farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it](mailto:farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it)

### Responsabile Locale di Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

<https://aslvc.piemonte.it/organizzazione/sss-risk-management/farmacovigilanza/>



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



*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 sottoposti a monitoraggio addizionale ▼;
- 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.