

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE UMBRIA

**Farmacosorveglianza:
la segnalazione delle sospette reazioni avverse da
farmaci e vaccini in Umbria nel 2022**

Marzo 2023

A cura di:

*Rosalba Elisabetta Rocchi**

*Mariangela Rossi**

*Giampaolo Bucaneve**

* Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Umbria

Fonte dei dati:

- Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA
- VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto

Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2022

Di seguito sono riportati i dati relativi alle segnalazioni di Reazioni Avverse da Farmaci e Vaccini (generalmente indicate come ADR) avvenute nel corso dell'anno 2022 nella regione Umbria. Come per gli anni passati, per permettere una corretta lettura di Figure e Tabelle, bisogna ricordare che a partire dal Novembre 2018, sono stati apportati alcuni cambiamenti nella modalità di segnalazione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). In particolare, per le Aziende Farmaceutiche è stato definito l'obbligo di inserire le sospette ADR di cui vengono a conoscenza e riguardanti uno o più dei loro prodotti, direttamente nella banca dati europea, Eudravigilance (EV) senza l'intermediazione del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. Questo fatto spiega perché nelle Tabelle e Figure di questo documento compaia, per alcune segnalazioni, l'intestazione "Eudravigilance" (EV).

La prima parte del 2022 ha risentito della massiccia campagna vaccinale anti Covid-19 iniziata nel dicembre del 2020. Dopo la prima metà dell'anno, contemporaneamente all'andamento della attività vaccinale e con il progressivo abbandono dello stato di emergenza nazionale, le segnalazioni di reazioni avverse sono progressivamente ridotte fino quasi ad arrivare ad una situazione più simile a quella presente nel 2020 prima dell'inizio della vaccinazione di massa.

Nel corso del 2022, in Umbria, sono state effettuate 721 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions), di cui 27 sono state direttamente inserite in EV dalle Aziende Farmaceutiche, pari a quasi al 74% in meno rispetto all'anno precedente (2769 vs 721). (vedi **Tabella 1 e Figura 1**).

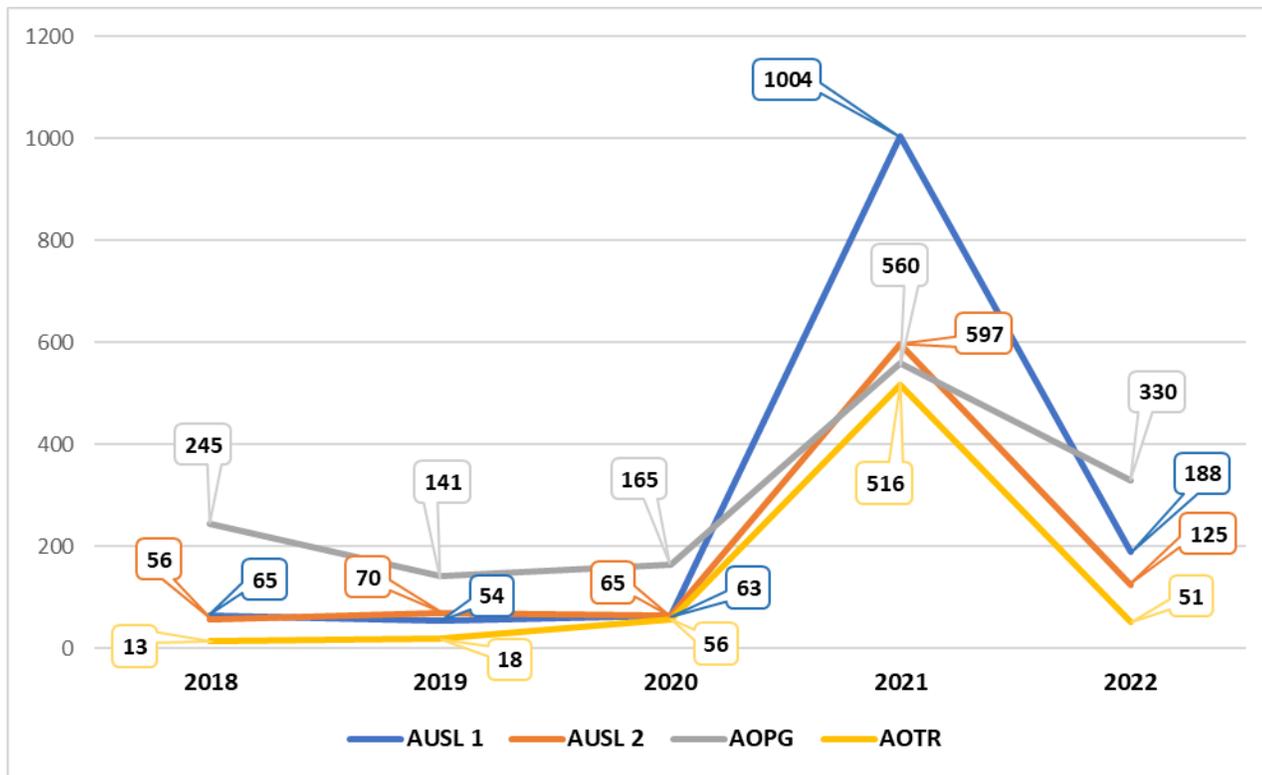
Tabella 1. Numero di segnalazioni suddivise per Azienda Sanitaria/istituzione che ha inserito le ADR nella RNF. Anni 2015-2022

STRUTTURA SANITARIA	n.° ADR 2015	n.° ADR 2016	n.° ADR 2017	n.° ADR 2018	n.° ADR 2019	n.° ADR 2020	n.° ADR 2021	n.° ADR 2022
AIFA	0	0	0	0	0	0	7	0
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	55	40	81	65	54	103	1002	188
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	30	69	92	56	70	65	493	125
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	54	134	158	245	141	165	558	330
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	17	23	22	13	18	56	516	51
Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)	10						108	0
Eudravigilance (EV)				30	26	14	85	27
<i>Totale Regione Umbria</i>	166	266	353	409	309	403	2769	721

Ogni Azienda Sanitaria umbra ha effettuato in media circa 173 segnalazioni, con un "range" che oscilla tra un massimo di 330 per l'Azienda Ospedaliera di Perugia ed un minimo di 51 per l'Azienda Ospedaliera di Terni.

Nella **Figura 1** viene rappresentato l'andamento negli ultimi 5 anni del numero totale delle segnalazioni di ADR, evidenziando il contributo apportato da ciascuna Azienda Sanitaria al totale delle segnalazioni.

Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2018-2022



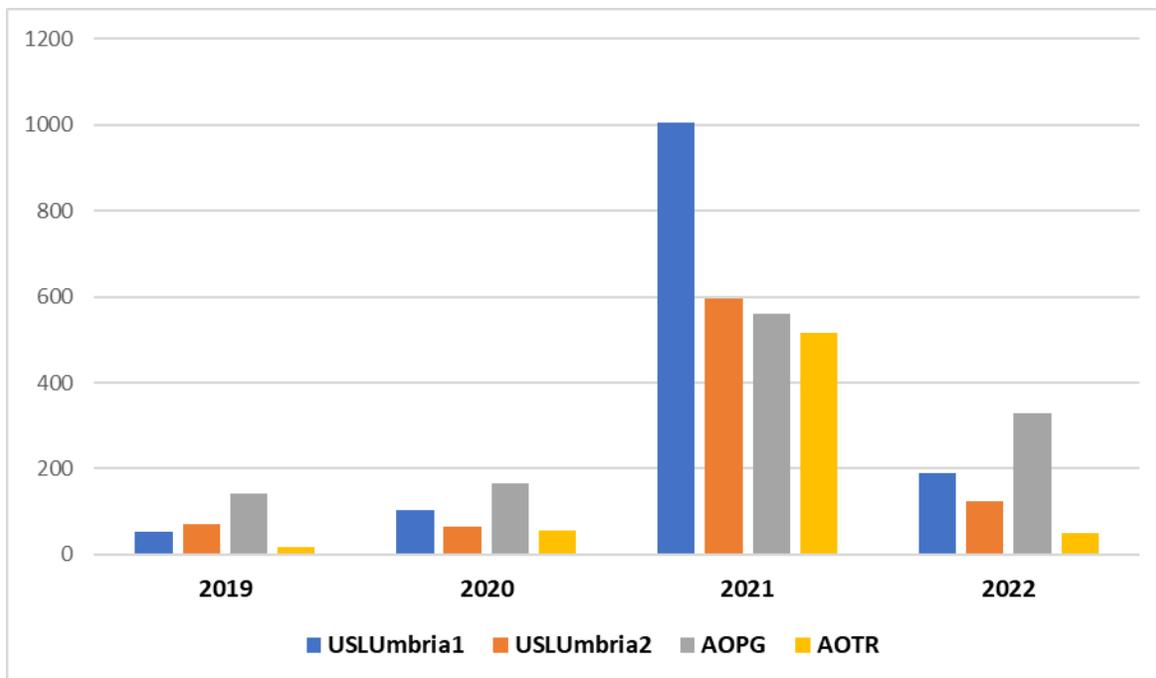
È evidente come l'andamento delle segnalazioni del 2022 sia stato più simile a quello del 2020, prima dell'inizio della campagna vaccinale anti Covid-19, per questo motivo nelle tabelle e figure seguenti il 2020 sarà utilizzato come metro di paragone per la valutazione delle attività di segnalazione del 2022 stesso.

Tabella 2. Variazione in percentuale del numero delle segnalazioni nel corso del 2022 rispetto al 2020 riferita a ciascuna azienda sanitaria.

Azienda Sanitaria	Numero ADR 2020	Numero ADR 2021	Numero ADR 2022	Δ% 2022 vs 2020
A. USL Umbria 1	103	1004	188	+83%
A. USL Umbria 2	65	597	125	+92%
Az. Osped. Perugia	165	560	330	+100%
Az. Osped. Terni	56	516	51	-9%
Totale regione Umbria	389	2677	694	+78%

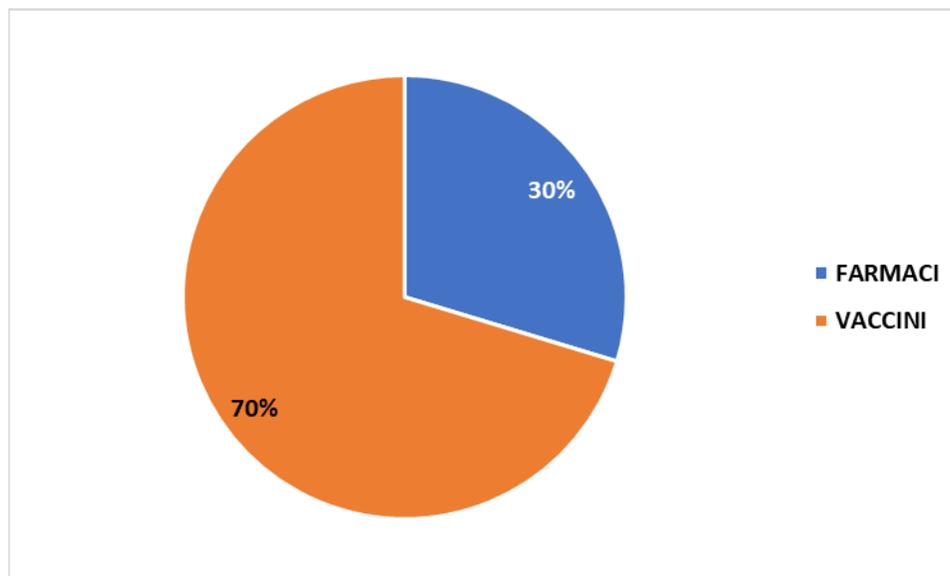
L'Azienda Ospedaliera di Perugia è tornata ad essere quella che ha inserito il numero maggiore di segnalazioni, "primato" che lo scorso anno era stato dell'Azienda USL Umbria 1.

Figura 2. Contributo di ciascuna Azienda al numero totale di segnalazioni nel tempo. Anni 2019-2022.



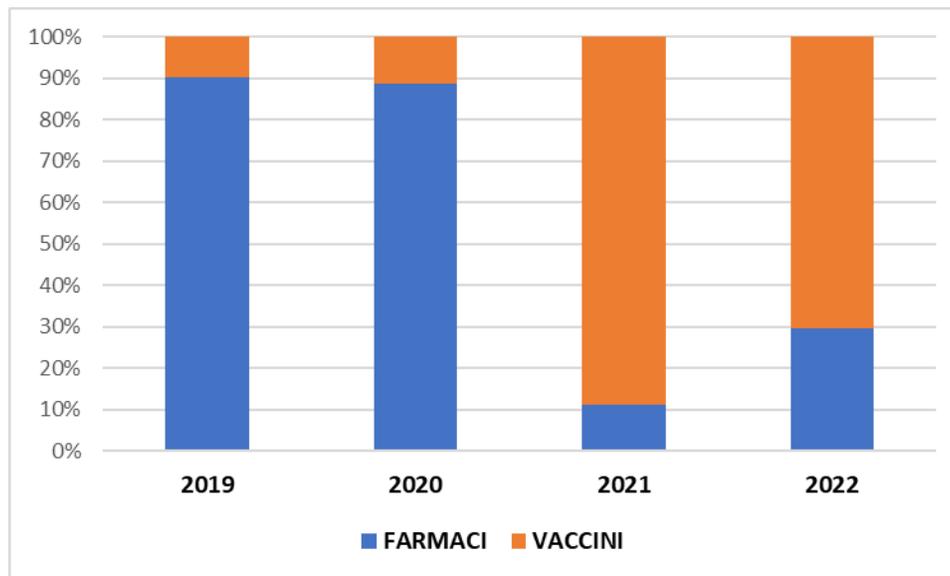
La motivazione di questa situazione è da ricondurre al fatto che a differenza dello scorso anno, nel corso del 2022 le ADR pervenute in RNF hanno riguardato meno i vaccini anti Covid-19 e più farmaci e vaccini non anti-Covid-19; infatti, soprattutto a partire dal secondo semestre dell'anno, le ADR da vaccini anti Covid-19 sono progressivamente diminuite pur mantenendo un livello abbastanza alto rispetto alle ADR da farmaci (**Figura 3**).

Figura 3. Suddivisione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini nel corso del 2022



A conferma di quanto precedentemente detto, la **Figura 4** mostra come nel corso del 2022 si sia assistito ad un progressivo aumento delle segnalazioni di ADR a farmaci risalita al 30% del totale, rispetto al 2021 dove il 90% delle segnalazioni ha riguardato quasi esclusivamente vaccini anti Covid-19.

Figura 4. Confronto in percentuale delle segnalazioni da farmaci e da vaccini negli ultimi quattro anni.



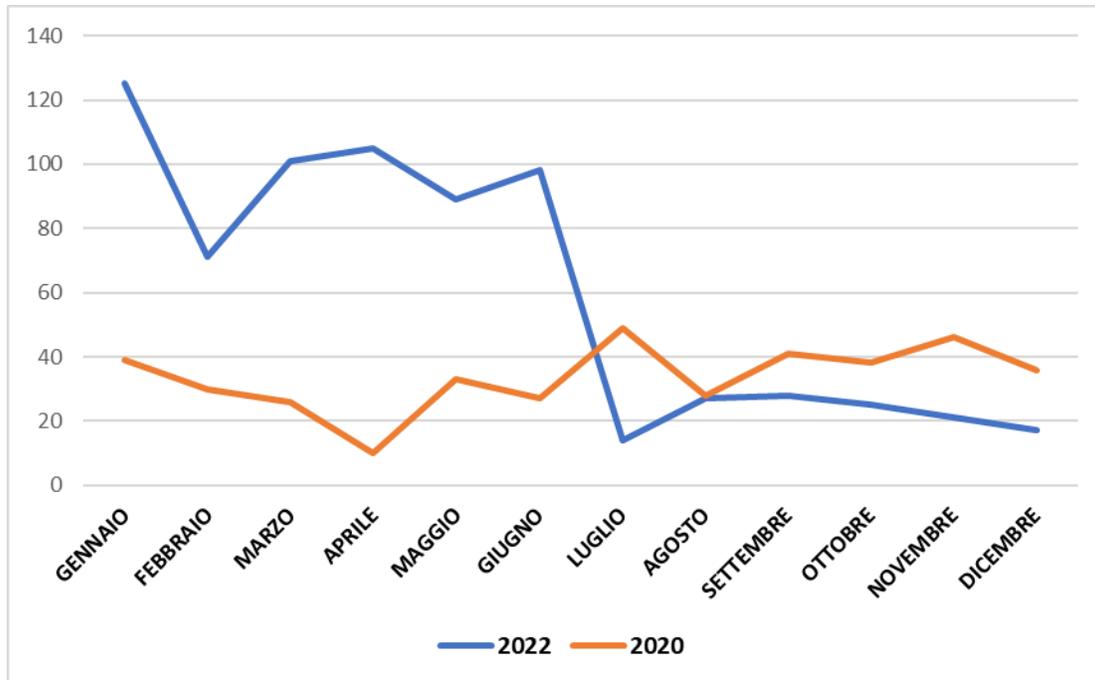
Tuttavia, esaminando esclusivamente le segnalazioni riguardanti i farmaci (**Tabella 3**) si evince come la percentuale delle segnalazioni sia ulteriormente ridotta (- 40%) rispetto al 2020 in confronto al 2021 (-30%). Questo a dire che l'aumento delle segnalazioni riscontrato nel 2021 e nella prima parte del 2022, non ha comunque contribuito a mantenere nella popolazione (sia operatori sanitari che cittadini) la consapevolezza dell'importanza di mantenere alta l'attenzione nell'uso dei farmaci e dei vaccini per valutarne costantemente il rapporto beneficio/rischio. Probabilmente, l'abbandono delle misure di emergenza pandemica e la riduzione della pressione mediatica sulla campagna vaccinale e sull'andamento della infezione Covid-19 in generale, ha riportato la popolazione in una sorta di "oblio" rispetto alla farmaco e vaccino vigilanza.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni nell'ultimo triennio con variazione percentuale. Anni 2020-22

Tutte le segnalazioni					Segnalazioni farmaci					Segnalazioni vaccini				
2020	2021	2022	Δ% 2022 vs 2020	Δ% 2022 vs 2021	2020	2021	2022	Δ% 2022 vs 2020	Δ% 2022 vs 2021	2020	2021	2022	Δ% 2022 vs 2020	Δ% 2022 vs 2021
403	2769	721	+79%	-74%	357	306	214	-40%	-30%	46	2463	507	+1002%	-79%

A conferma di quanto precedentemente detto, nella **Figura 5** vengono riportate le variazioni mensili del numero delle segnalazioni regionali. L'andamento rispecchia il dato nazionale ed è essenzialmente legato a quello della stessa campagna vaccinale anti-COVID-19. La prima metà dell'anno è caratterizzata da valori di segnalazione ancora molto elevati paragonandoli all'andamento del 2020, poi c'è stata una "caduta" fino ad arrivare a valori addirittura inferiori a quelli presenti prima dell'inizio della vaccinazione di massa.

Figura 5. Variazione del numero delle segnalazioni in Umbria nel corso del 2022 e del 2020.



La **Tabella 4** distingue le ADR verificatesi effettivamente nel 2022 da quelle insorte in anni precedenti ed inserite comunque nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel corso del 2022 stesso. Il 57% delle ADR inserite nel corso del 2022 si riferiscono a segnalazioni di reazioni non gravi a vaccini, insorte nell'ultimo periodo del 2021 e registrate nel corso dell'anno successivo.

Tabella 4. Numero di ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2022 suddivise per data di insorgenza.

Anno di insorgenza delle ADR	ADR inserite nel 2022
1999	1
2012	1
2014	2
2017	2
2018	2
2019	3
2020	6
2021	413
2022	277
non disponibile	14
TOTALE	721

Le segnalazioni che risultano non avere una data di esordio specifica sono rappresentate da ADR inserite direttamente in Eudravigilance da parte delle Aziende Farmaceutiche.

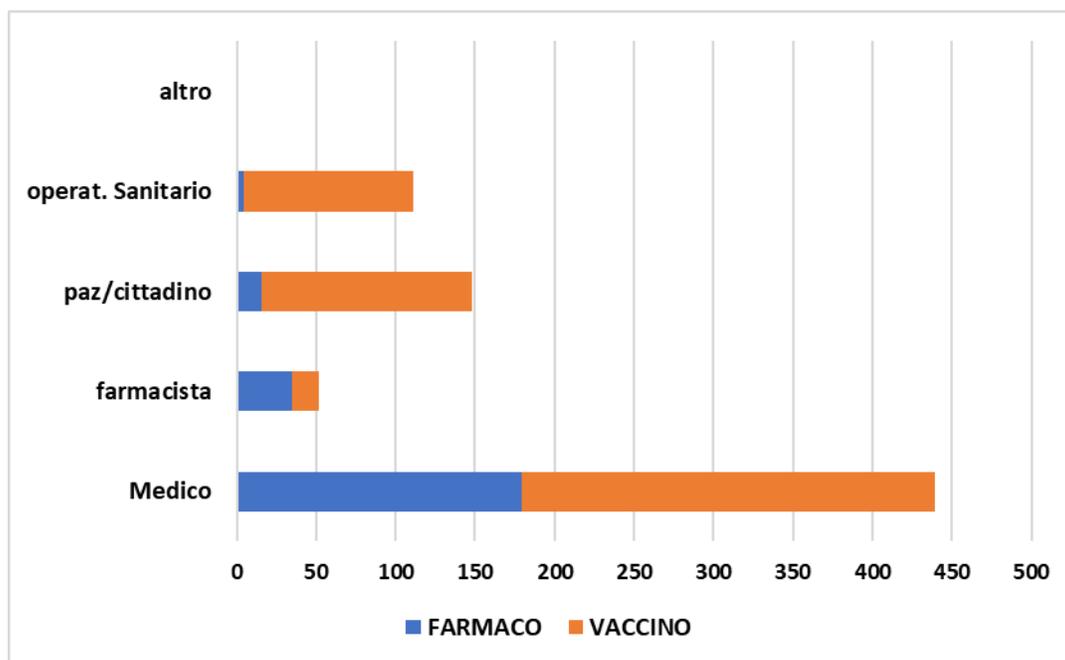
Per quanto riguarda la **tipologia dei segnalatori (Tabella 5 e Figura 7)**, ancora una volta, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione Umbria. Purtroppo, relativamente a questo punto si ricorda che, a partire dal 2018, a causa di un adeguamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza a quella europea (Eudravigilance), non è più possibile distinguere se la segnalazione di ADR provenga da un Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta oppure da un Medico Ospedaliero.

Tabella 5. Numero di segnalazioni in Umbria nell' anno 2022 suddivise per qualifica del segnalatore

Fonte	Farmaci e vaccini	Percentuale
MEDICO	420	48%
PAZIENTE/CITTADINO	146	20%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	107	15%
FARMACISTA	47	7%
ALTRO	1	0%

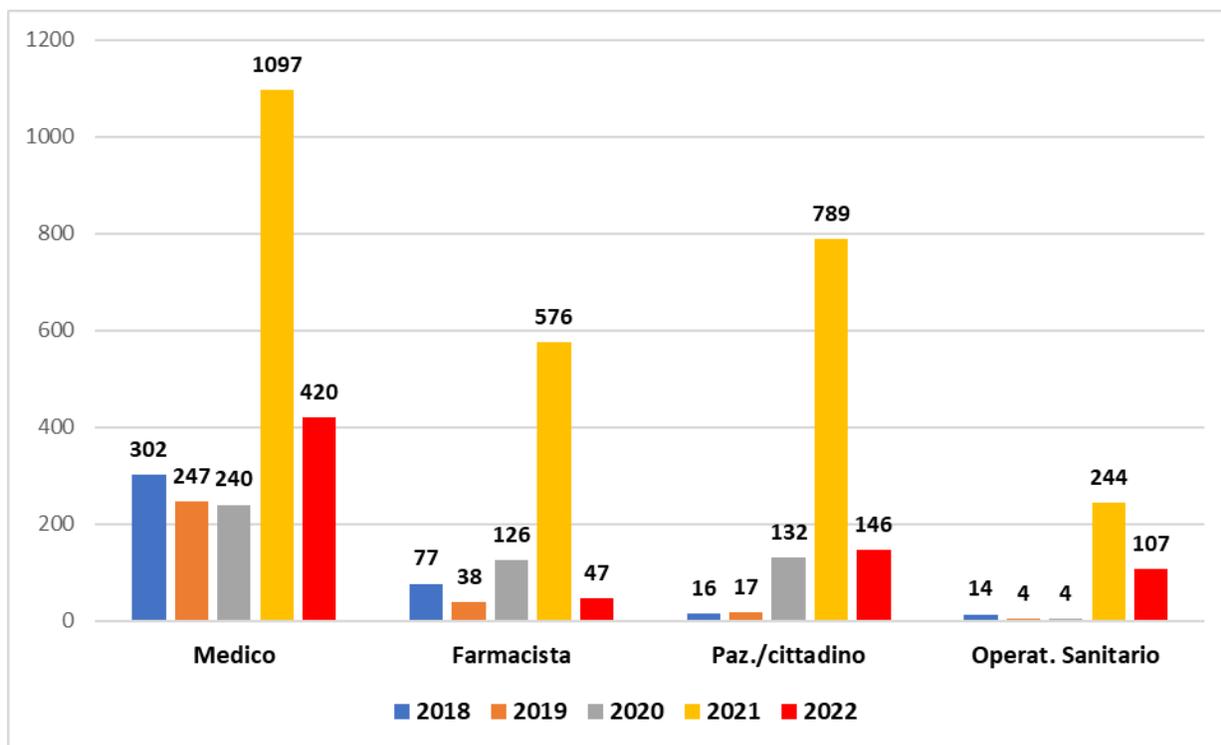
È interessante paragonare la fonte della segnalazione anche facendo una distinzione tra quelle che sono le segnalazioni che riguardano solo farmaci o solo vaccini. Nella **Figura 6**, vengono riportate in maniera grafica per ogni tipo di segnalatore quanto è stata la componente percentuale della segnalazione tra farmaci e vaccini. In generale il personale medico è quello che ha segnalato di più sia per farmaci che per vaccini, ma si può notare quanto anche sia stato importante il contributo dei pazienti/cittadini anche se prevalentemente rivolto alla segnalazione di ADR da vaccino. Tuttavia, è degno di nota, che la vaccinazione anti-COVID-19, per varie ragioni, ha comportato un importante coinvolgimento della popolazione nella vaccino-vigilanza.

Figura 6. Distribuzione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini per Fonte di Segnalazione. Anno 2022



Negli anni, la segnalazione da parte dei Medici è sempre stata preponderante (**Figura 7**) sebbene in maniera abbastanza fluttuante. Tuttavia, sembra che l'intensa partecipazione alla segnalazione avvenuta nel corso del 2021, soprattutto da parte dei cittadini, non sia stata una vera e propria "svolta" della farmacovigilanza, ma piuttosto un fenomeno sporadico frutto dei timori nell'utilizzo di sostanze ancora poco conosciute.

Figura 7. Numero ADR suddivise per FONTE principale di segnalazione – Anni 2018-2022



Relativamente ai tassi di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria (**Tabella 6**), anche per il 2022, il dato raggiunge e supera il valore richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (30 segnalazioni/100.000 abitanti), per avere un sistema di farmacovigilanza efficace essendo pari a 84 ADR/100.000 abitanti. A differenza degli anni precedenti al 2021, caratterizzati da una disomogenea distribuzione delle segnalazioni nel territorio con valori al di sopra o al di sotto del valore soglia a seconda di quale Azienda sanitaria si trattasse, anche nel corso del 2022 il numero consistente di segnalazioni, ha permesso il raggiungimento dell'obiettivo richiesto dall'OMS non solo a livello regionale, ma anche a livello di singola Azienda.

Infatti, individuando geograficamente nell'ambito regionale due aree vaste: **l'Area Umbria Centro Nord** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale Usl Umbria 1 e l'azienda Ospedaliera di Perugia) e **l'Area Umbria Centro-Sud** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale Usl Umbria 2 e l'azienda Ospedaliera di Terni), il livello adeguato di segnalazioni rapportate alla densità di popolazione è raggiunto ovunque (**Figura 8 e Tabella 6**).

Figura 8. Distribuzione delle Segnalazioni di ADR nel territorio regionale umbro. Anno 2022



AREA UMBRIA CENTRO NORD:

640.482 Abitanti: **511 segnalazioni**
81 segnalazioni/100.000 abitanti



AREA UMBRIA CENTRO SUD:

218.330 Abitanti: **173 segnalazioni**
81 segnalazioni/100.000 abitanti



Tabella 6. Distribuzione del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nelle aree centro Nord e centro Sud dell'Umbria nel corso del 2022.

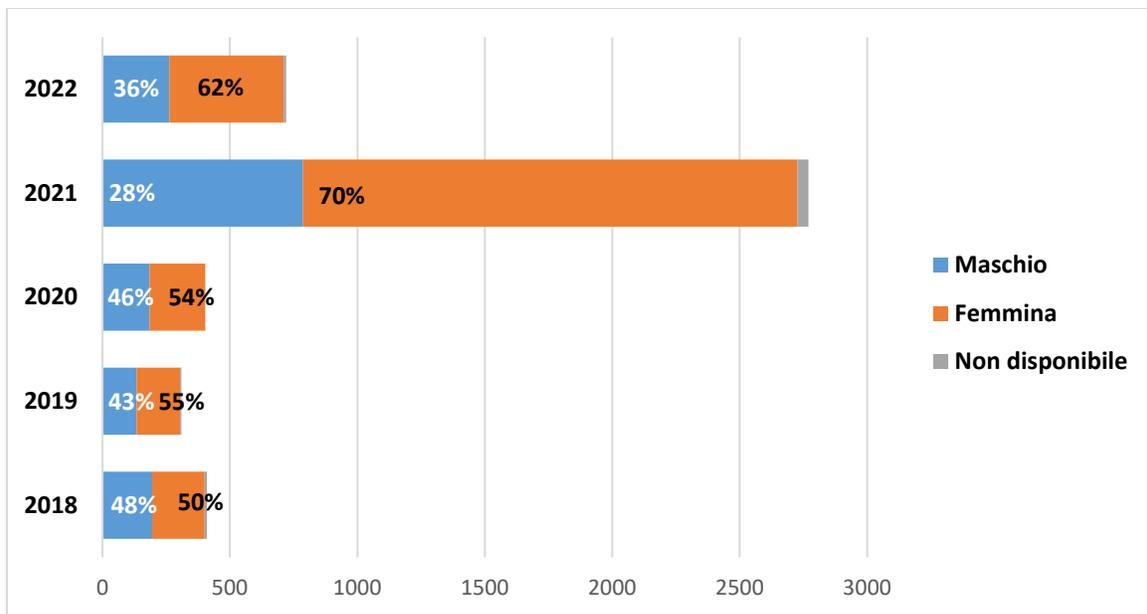
AZIENDA SANITARIA	ADR	Popolazione*	ADR per 100.000ab.
USL UMBRIA 1	188		
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	330		
AREA UMBRIA Centro Nord	518	640.482	81
USL UMBRIA 2	125		
AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA - TERNI	51		
AREA UMBRIA Centro Sud	176	218.330	81
TOTALE (Regione Umbria 2022) incluso EV (27 casi)	721	858.812	84

(Fonte: *Censimento ISTAT Popolazione residente al 1° Gennaio 2022).

DISTRIBUZIONE PER SESSO E FASCE DI ETA'

La **Figura 9** illustra l'analisi delle ADR per **sezzo**. Come per gli anni passati, c'è stata una prevalenza di reazioni avverse ad almeno un farmaco/vaccino nel sesso femminile (449 F vs. 262 M)¹⁻⁷. Il rapporto femmine/maschi è risultato pari a 1,7, valore ridotto rispetto all'anno scorso che era di 2,46 e più vicino a quello degli anni precedenti (di poco superiore ad 1).

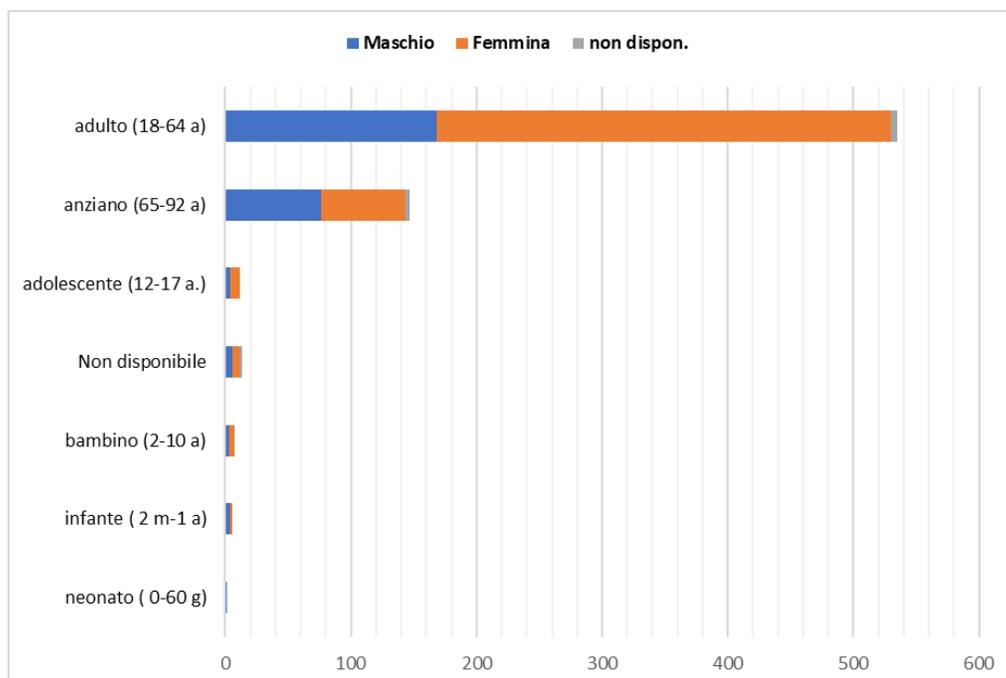
Figura 9. Numero di segnalazioni suddivise per sesso. Periodo 2018-2022 Umbria



Nella **Figura 10** viene riportato il numero delle segnalazioni distribuite per fasce di età.

A differenza degli anni precedenti, dove l'età più colpita era quella superiore ai 65 anni, anche il 2022 come il 2021 risente sicuramente delle conseguenze della campagna vaccinale anti-COVID-19, che ha visto coinvolto in maniera progressiva l'intera popolazione e in maniera massiccia quella adulta (tra i 18 e i 64 anni), che rappresenta più dell'80% delle segnalazioni. Il dato è perfettamente in linea con l'andamento nazionale, come riferito nell'ultimo rapporto AIFA sull'analisi delle segnalazioni dei vaccini anti Covid-19¹⁰.

Figura 10. Distribuzione delle segnalazioni 2022 per fascia d'età e per sesso



GRAVITA'

Nelle **Tabelle 7 e 8** sono riportate le segnalazioni dell'anno 2022 suddivise per criterio di gravità e per ASL di provenienza includendo anche il dato dei decessi cronologicamente correlati. Del totale delle 721 segnalazioni di sospette ADR raccolte nel 2022, circa il 23% (168/721 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, di cui quasi più dell'8% ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione (63/721).

Tabella 7. Totale delle segnalazioni 2022 suddivise per criterio di gravità

Criterio Gravità	N° ADR (%)
NON GRAVE	553 (76,7%)
GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	86 (11,9%)
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	63 (8,7%)
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	13 (1,8%)
GRAVE - PERICOLO DI VITA	3 (0,4%) §
GRAVE - DECESSO	3 (0,4%) *
TOTALE	721

Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N°8 della scheda unica (morte, ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, pericolo di vita), sia alla natura dell'evento avverso che può essere di per sé grave, secondo i criteri stabiliti dall'OMS.

§ **PERICOLO DI VITA**: 1 segnalazione spontanea (USL 2) da altro operatore sanitario; donna 28 a. astenopia, linfadenopatia, dolore diffuso (vaccino Spikevax). Non ancora guarito, nessuna obiettività clinica a supporto, riferita diagnosi conclusiva di fibromialgia. Ultimo follow-up Febbraio 2022.

1 segnalazione da medico, AOTR, pz maschio 48 a, reazione di anafilassi alla somministrazione di oxaliplatino, risoluzione completa, 1 segnalazione da EV, studio su farmaco antineoplastico, donna di 45 a, sepsi stafilococcica, risoluzione completa.

***DECESSI**: 3 segnalazioni in corso di uno studio di farmacovigilanza attiva sugli anticoagulanti orali (Studio NAO-AOTR). Età media 86 anni (81-92), con patologie concomitanti gravi, in terapia con anticoagulanti orali.

Tabella 8. Segnalazioni 2022 suddivise per gravità e per ASL/AO di insorgenza

Struttura Sanitaria	ADR Gravi	ADR Non gravi	Totale	Decessi	% decessi sul totale di ADR Gravi
USL UMBRIA 1	60	128	188	0	0
USL UMBRIA 2	40	85	125	0	0
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	27	303	330	0	0
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	33	18	51	3	9%
EUDRAVIGILANCE	8	19	27	0	0
TOTALE	168	553	721	3	1,7%

Nella **figura 11** vengono messe a confronto le segnalazioni gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini.

Nel confronto con gli anni precedenti e parlando in valori percentuali, il totale delle segnalazioni di reazioni avverse considerate gravi è aumentato rispetto al 2021(23% vs 18%) ma mantiene un decremento rispetto al 2020 (23% vs 57%) (**Figura 12**). A conferma del fatto che anche il 2022 risente della preponderanza di segnalazioni a vaccini anti Covid-19 che hanno sempre avuto una gravità inferiore rispetto alle segnalazioni per farmaci.

Figura 11. Rappresentazione grafica delle ADR gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini nel 2022 in Umbria.

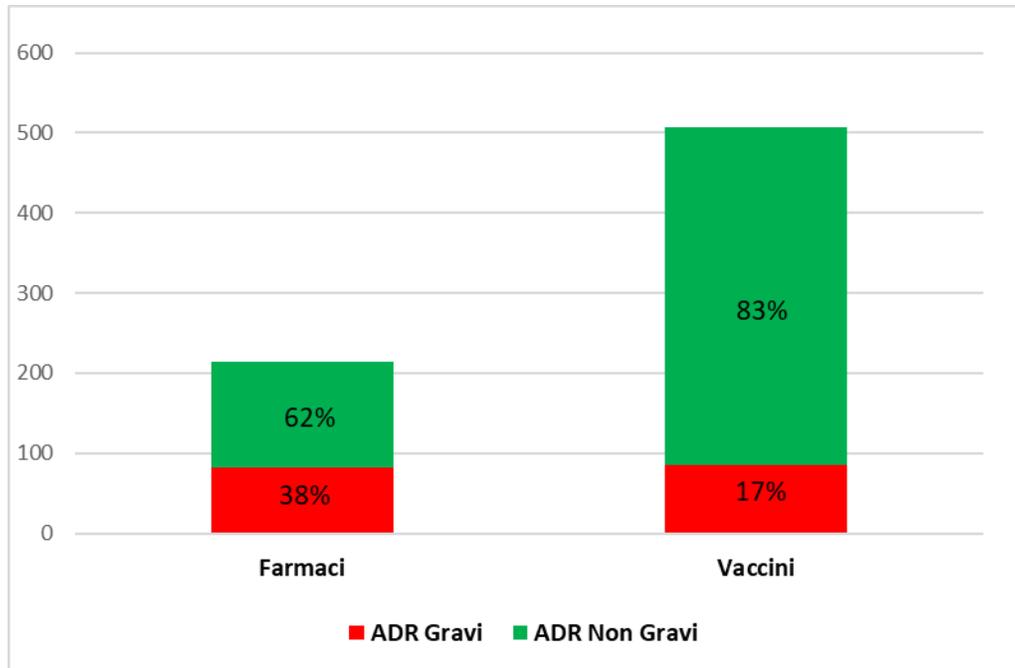
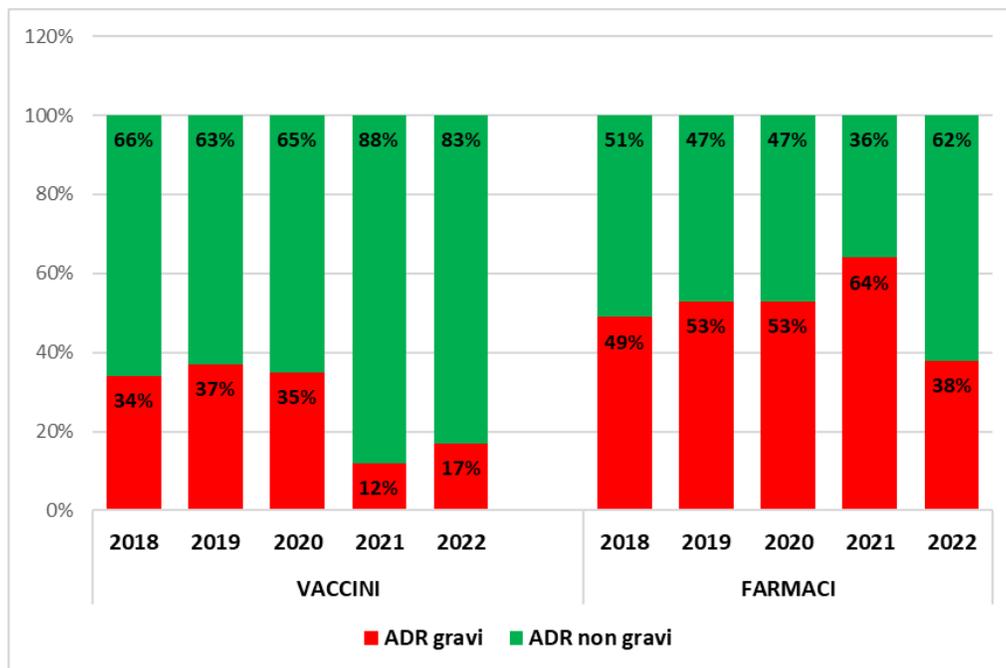


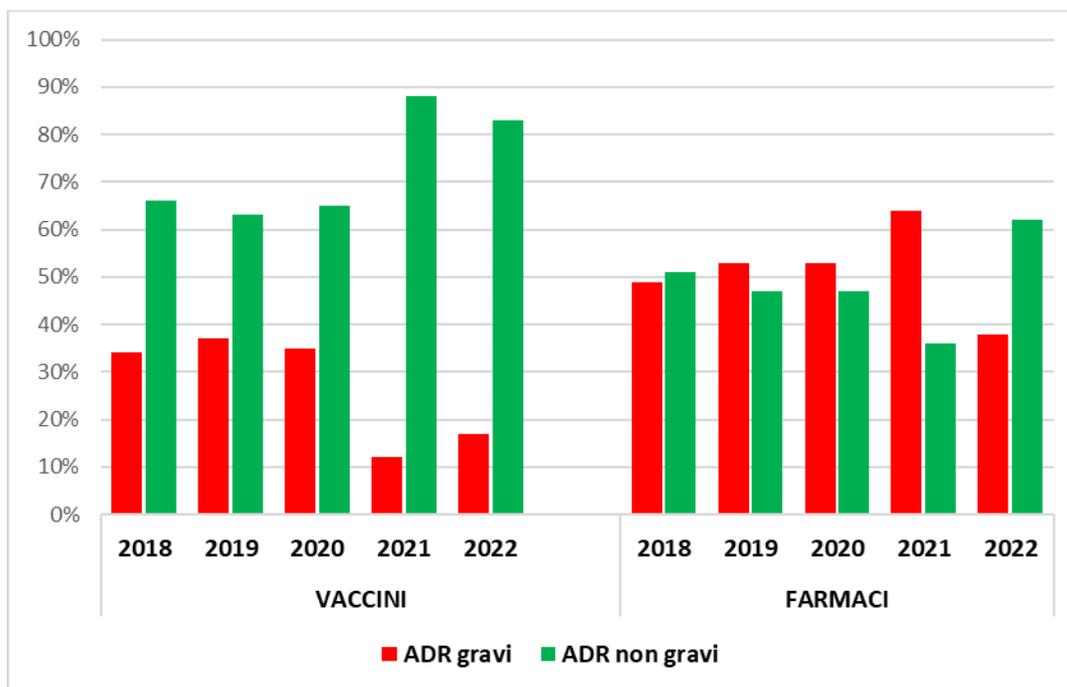
Figura 12. Rappresentazione delle ADR Gravi e Non gravi espresse in percentuale sul totale delle segnalazioni per anno. Confronto anni 2018-2022



A conferma di quanto riportato sopra, la **Figura 13** mette a confronto, in valore percentuale, le ADR gravi riferite a farmaci e a vaccini inserite nella RNF dal 2018 al 2022. Negli ultimi anni le percentuali di ADR gravi riferite a farmaci e a vaccini hanno più o meno seguito un andamento costante con piccole oscillazioni tra un anno e l'altro. Nel corso del 2021 le

segnalazioni gravi riferite ai vaccini si sono ridotte rispetto all'anno precedente, mentre le segnalazioni non gravi sono aumentate, nel 2022 l'andamento si è invertito per cui le segnalazioni gravi da vaccini sono aumentate (17% vs 12%) mentre le non gravi sono diminuite (83% vs 88%). Il fenomeno opposto lo osserviamo nell'ambito delle segnalazioni da farmaci dove nel 2022 rispetto al 2021 c'è stato una riduzione delle segnalazioni gravi (passate dal 64% nel 2021 al 38% nel 2022) e un corrispettivo aumento delle segnalazioni non gravi (36% nel 2021 rispetto al 62% nel 2022).

Figura 13. Confronto dell'andamento delle ADR gravi riguardanti farmaci e vaccini dal 2018 al 2022



ESITO

Relativamente all'esito di tutte le segnalazioni inserite in Rete nel corso del 2022, nella **Tabella 9**, viene riportato il dato suddiviso per Azienda territoriale o ospedaliera di appartenenza sia in numero assoluto che in percentuale. Anche in questo caso la comparsa della voce Eudravigilance, indica la quota di segnalazioni insorte nel territorio umbro, ma segnalate ed inserite direttamente nel database europeo da parte della Azienda Farmaceutica produttrice del farmaco sospettato come responsabile della stessa reazione. Sempre relativamente all'esito, va notato che quasi nell'81 % dei casi la reazione avversa ha avuto esito favorevole o era in miglioramento nel momento della segnalazione e nel 2% dei casi di ADR l'esito era associato a postumi. Ancora una volta, anche per questo tipo di dato, il maggior numero di ADR in cui l'esito della reazione non è disponibile, proviene dalle segnalazioni inserite in Eudravigilance dalle Aziende Farmaceutiche.

Tabella 9. Segnalazioni 2022 suddivise per Azienda di segnalazione e per esito.

Esito della ADR	Risoluzione completa (% sul totale delle ADR)	Risoluzione con postumi (% sul totale delle ADR)	Miglioramento (% sul totale delle ADR)	Non ancora guarito (% sul totale delle ADR)	Decesso (% sul totale delle ADR)	Non disponibile (% sul totale delle ADR)
AUSL UMBRIA N. 1	89	6	39	48	0	6
AUSL UMBRIA N. 2	65	3	24	32	0	1
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	306	4	8	8	0	4
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	31	3	10	4	3	0
EUDRAVIGILANCE	10	0	0	1	0	16
TOTALE	501 (69,5%)	16 (2,2%)	81 (11,2%)	93 (12,9%)	3 (0,4%)	27 (3,7%)

Le Figure 14 a e b danno una rappresentazione grafica dell'esito delle segnalazioni distinguendo tra farmaci e vaccini.

Figura 14 a. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti farmaci.2022

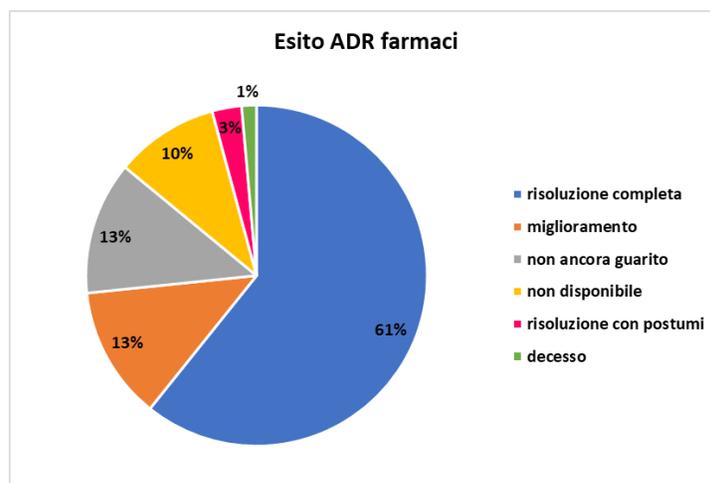
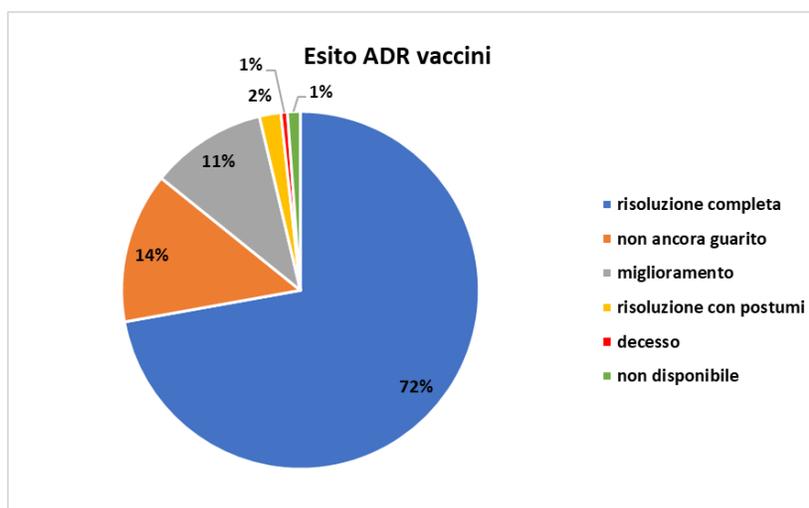


Figura 14 b. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti vaccini.2022



DECESSI

Per quanto riguarda la mortalità generale segnalata come cronologicamente associata alla somministrazione di un farmaco o di un vaccino, la **Tabella 10**, mette in evidenza una riduzione del numero dei decessi segnalati.

Tabella 10. Mortalità generale negli anni rispetto al totale delle segnalazioni (gravi e non gravi). Confronto 2018-2022

Anni	N. decessi/totale ADR	Percentuale decessi sul totale delle segnalazioni
2018	2/409	0,5%
2019	8/309	2,6%
2020	11/403	2,7%
2021	36/2769	1,3%
2022	3/721	0,4%

I tre decessi riportati nel corso del 2022 sono stati identificati nel Pronto Soccorso di Terni, grazie ad uno studio di farmacovigilanza attiva che ha l'obiettivo di identificare tutti i casi che presentano effetti emorragici maggiori correlati o meno all'utilizzo di farmaci anticoagulanti orali.

Nella **Tabella 11** vengono riassunte le caratteristiche dei tre casi.

Tabella 11. Sintesi dei tre decessi segnalati nel 2022 ed identificati tramite lo studio di farmacovigilanza attiva.

Età/sexo	Farmaco sospetto	Reazione avversa	Patologie concomitanti	Segnalatore	Tipo di segnalazione
87 a./M	Apixaban Ac. acetilsalicilico	Esteso ematoma subdurale	Covid-19 +; Fibrillazione atriale; pregresso IMA; Aneurisma aortico; coronaropatia multivasale	Farmacista	Da studio
82 a./F	Clopidogrel	Ematemesi, melena, anemia	Scopenso cardiaco; stent graft aorto-iliaco; insufficienza vascolare; Anemia; grave stato di denutrizione e magrezza; ipertensione.	Farmacista	Da studio
92 a./F	Apixaban	Rettorragia ed anemizzazione	Adenocarcinoma del colon; Fibrillazione atriale;BPCO.	Farmacista	Da studio

Nella **Tabella 12** viene riportata la mortalità generale rispetto alle sole reazioni gravi negli ultimi 5 anni.

Tabella 12. Mortalità negli anni rispetto alle sole ADR gravi. Confronto 2018-2022.

Anni	N. decessi/ totale ADR GRAVI	Percentuale decessi su ADR GRAVI
2018	2/214	0,9%
2019	8/175	4,6%
2020	11/228	4,8%
2021	36/487	7,4%
2022	3/168	1,7%

I decessi inseriti dalle Aziende farmaceutiche e derivanti dalla letteratura scientifica, cioè da pubblicazioni di sperimentazioni su farmaci o su vaccini, nel periodo considerato sono in totale 11 (1 nel 2019 e 10 nel 2021) tutti riguardanti uno stesso studio in ambito onco-ematologico che ha per oggetto un farmaco. I tre decessi riscontrati nel corso del 2022, come già detto, sono stati individuati nel corso di uno studio osservazionale post-marketing riguardante gli anticoagulanti orali. Si tratta quindi di decessi in qualche modo “recuperati” dalla valutazione di registri o nel corso di studi *real-life* e come tali non provenienti da segnalazioni spontanee. Questo fatto può in qualche modo alterare la valutazione finale sulla mortalità generale creando una sorta di “confondente”, infatti non si tratterebbe di segnalazione spontanea, ma in qualche modo “indotta”. Quest’ultima evenienza, anche se interessa un numero relativamente limitato di soggetti, può effettivamente alterare l’interpretazione dei risultati per questo motivo, la **Tabella 13** riporta il dato dei decessi “ripulito” dal fattore “letteratura scientifica/studi osservazionali” che rappresenta un elemento confondente.

Con questa accortezza, la mortalità generale in Umbria nell’ultimo anno, risulta drasticamente ridotta. In realtà il dato è in qualche modo espressione del calo generale delle segnalazioni spontanee avvenute nell’ultimo periodo e in particolare dovuta alla prevalenza di segnalazioni inerenti i vaccini anti Covid-19 che hanno dimostrato dei rischi tutto sommato molto limitati a fronte di un’efficacia molto elevata.

Tabella 13. Mortalità negli anni riferita alle sole ADR GRAVI escludendo i casi derivati dalla letteratura scientifica e quelli recuperati da database regionali. Confronto 2018-2022.

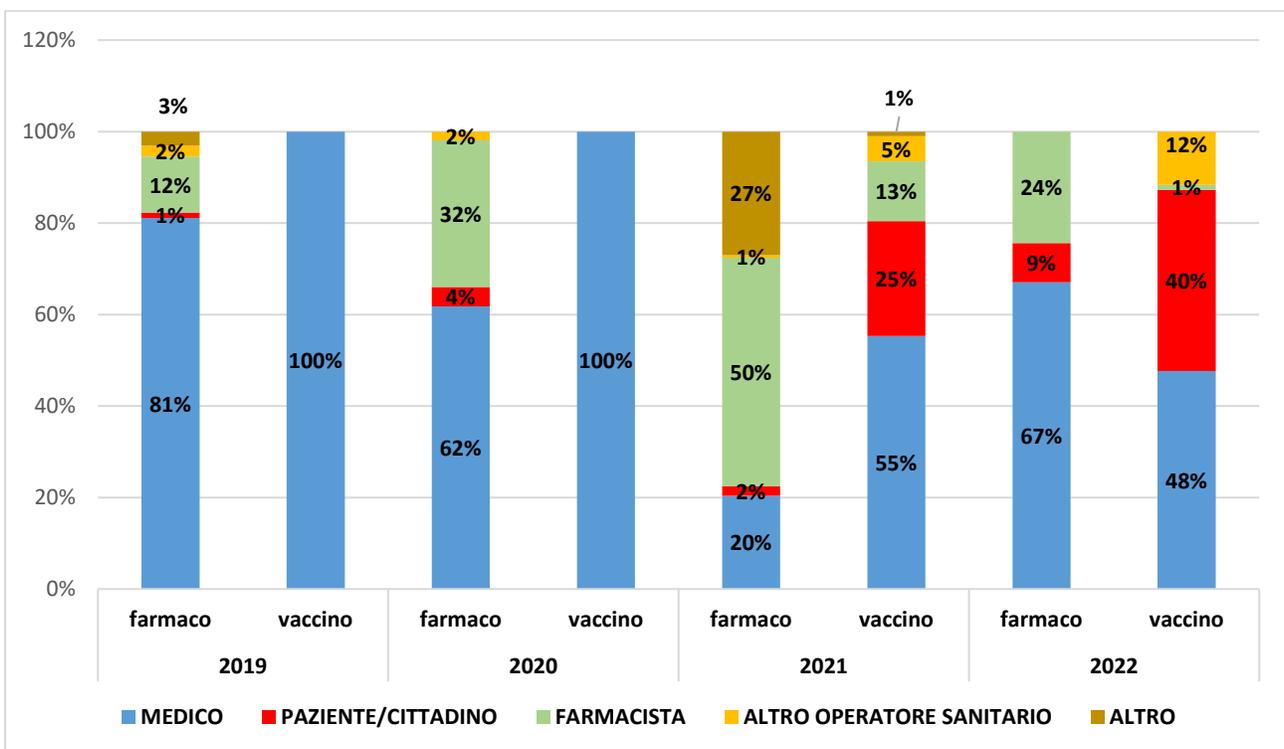
Anni	N. decessi/ totale ADR GRAVI (Esclusa la letteratura e i casi provenienti da database regionali)	Percentuale decessi su ADR GRAVI (Esclusa la letteratura e i casi provenienti da database regionali)
2018	2/214	0,9%
2019	7/175	4,0%
2020	11/228	4,8%
2021	20/487	4,1%
2022	0/168	0

Differenziando le segnalazioni, quelle che presentano nell’esito la parola “decesso” e hanno come principio attivo sospetto un farmaco rappresentano l’1% del totale delle segnalazioni da farmaco (3/214), mentre tra le ADR relative ai soli vaccini, l’esito decesso non è presente.

Fonte della segnalazione di ADR GRAVI

La distribuzione per tipo di segnalatore tra le ADR gravi nel corso degli anni è rappresentata nella **Figura 15**. Nel corso del 2022 per le ADR riguardanti farmaci ed effettuate da personale medico ritornano valori simili al 2020, invertendo l'andamento del 2021 dove questa fonte per questo tipo di segnalazioni era scesa al 20%. Per contro, rimane preponderante la presenza del cittadino nella segnalazione di ADR da vaccini, che rappresenta quasi la metà del totale delle segnalazioni. Molto spesso, però, il giudizio di gravità dato dal cittadino non corrisponde ad una reale gravità in senso clinico. Tuttavia, per la normativa di farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practice, Module VI), il giudizio del segnalatore, anche se a volte del tutto arbitrario, non può essere modificato, questo per garantire, secondo un principio di massima cautela, un approccio più conservativo nel continuo monitoraggio del rapporto beneficio/rischio di farmaci e vaccini.

Figura 15. Distribuzione del tipo di segnalatore tra le ADR gravi da farmaci e da vaccini. Confronto anni 2019-2022



FOLLOW-UP

Una delle attività svolte dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza è la verifica che, per tutte le segnalazioni raccolte, esista, ove possibile reperirlo, un giudizio di esito. Questo impegna gli stessi Responsabili ad un "follow-up" di tutte le segnalazioni spontanee per le quali, il segnalatore abbia espresso i seguenti giudizi: "miglioramento", "non ancora guarito" o "esito non disponibile". Nel corso del 2022, sono state perse al "follow-up" 201 segnalazioni, pari al 28% del totale (**Tabella 14**). Premettendo che le ADR inserite da AIFA o da Aziende farmaceutiche non possono essere aggiornate o modificate da altre Azienda sanitarie o dal Centro Regionale di Farmacovigilanza, considerando solo le segnalazioni

provenienti dalle Aziende Sanitarie dell'Umbria, la percentuale effettiva di ADR perse al follow-up scende a livello regionale al 27% (184/694) come riportato in **Tabella 15**.

Il tasso di perdita al "follow up" dei casi di ADR rappresenta uno degli indici di qualità della segnalazione e di "performance" dell'Azienda Sanitaria. Nel 2022 l'Azienda USL Umbria 1 è quella che ha una percentuale maggiore di schede non concluse.

Tabella 14. Numero totale di segnalazioni perse al follow-up nel corso del 2022.

Azienda	ADR perse al Follow-up	Totale ADR inserite nella RNF nel 2022	Percentuale di ADR perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell'anno
AUSL UMBRIA N. 1	93	188	49%
AUSL UMBRIA N. 2	57	125	46%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	20	330	6%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	14	51	27%
EUDRAVIGILANCE	17	27	63%
TOTALE	201	721	28%

Tabella 15. Numero di segnalazioni perse al follow-up, escluse le ADR provenienti da EUDRAVIGILANCE. Anno 2022

Azienda	ADR perse al Follow-up	Totale ADR inserite nella RNF nel 2022	Percentuale di ADR perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell'anno
AUSL UMBRIA N. 1	93	188	49%
AUSL UMBRIA N. 2	57	125	46%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	20	330	6%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	14	51	27%
TOTALE	184	694	27%

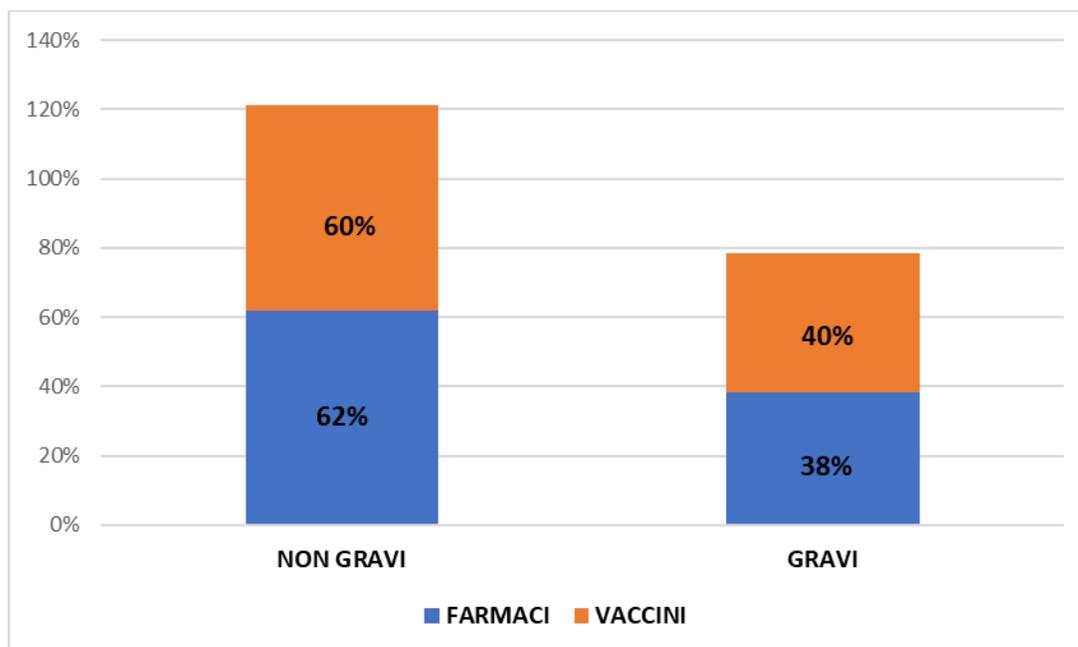
In realtà, le segnalazioni definite come "perse al follow-up", non sono dovute al mancato controllo nell'esito della ADR da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza, ma piuttosto a due fattori fondamentali:

- 1) in molti casi, il quadro sintomatologico segnalato, peraltro quasi mai correlato, in senso stretto, al farmaco o al vaccino sospetto, tende a non risolversi nell'arco di breve tempo e, a volte, necessita di mesi di monitoraggio per accertarne la risoluzione. Questo prolunga i tempi di risposta e/o favorisce la perdita al "follow-up" del soggetto interessato;
- 2) nonostante le sollecitazioni da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza, manca la risposta del segnalatore a fornire le informazioni mancanti. Questo fenomeno è stato molto frequente nel corso del 2021, in coincidenza del grande numero di segnalazioni pervenute da cittadini e in parte anche nel corso del 2022.

Va aggiunto che il 60% (121/201) delle segnalazioni non concluse risulta essere “non grave” e tra queste il 47% delle schede (57/121) proviene da paziente/cittadino, il 42% (51/121) proviene da medici ed il restante 11% da altri operatori sanitari. Invece, il maggior numero di schede di segnalazione di ADR gravi non concluse (48% di tutte le ADR gravi - 38/80), proviene da segnalazioni provenienti da medici.

Nella **Figura 16** viene rappresentata la distribuzione percentuale delle ADR gravi e non gravi non concluse suddivise tra farmaci e vaccini. Sia per i farmaci che per i vaccini la gravità delle ADR è equiparabile.

Figura 16. ADR non concluse: rappresentazione delle ADR da farmaci e vaccini suddivise per gravità. Anno 2022



REAZIONI AVVERSE

Nella **Tabella 16** è riportato, in ordine decrescente di valore assoluto e percentuale, la sede anatomica [secondo il sistema MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) *] interessata nel corso degli gli eventi avversi segnalati durante l’anno 2022. Il totale degli eventi/sedi riportati nella tabella (nr. 1532) non corrisponde al totale delle singole segnalazioni (nr. 721) in quanto in ogni singola scheda di segnalazione potevano essere presenti più sedi anatomiche interessate. Come si evince dalla stessa tabella, ai primi posti troviamo le reazioni interessanti quadri patologici sistemici e coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco, quelle riguardanti il Sistema Nervoso e quelle interessanti l’apparato muscoloscheletrico, che rappresentano nel loro insieme circa il 60% del totale. A seguire, le manifestazioni a carico dell’apparato gastroenterico (8% circa), di cute e sottocute (8% circa), del sistema emolinfopoietico (4% circa). Il restante 20% delle reazioni è distribuito nell’ambito di tutti gli altri organi ed apparati. Va sottolineato che, come nel 2021, prevalendo la segnalazione relativa ai vaccini, le sedi più colpite sono quelle più caratteristicamente sede di effetti collaterali più comuni dei vaccini (sede di somministrazione, sintomatologia sistemica, coinvolgimento del sistema nervoso e muscoloscheletrico). (**Figura 17.**)

Tabella 16. Distribuzione delle segnalazioni per System Organ Class (SOC) in Umbria. Anno 2022

MedDRA SOC* (Abbreviazione)	Numero reazioni	Percentuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL)	399	26,0%
Patologie del sistema nervoso (NERV)	250	16,3%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC)	226	14,8%
Patologie gastrointestinali (GASTR)	121	7,9%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (SKIN)	120	7,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD)	57	3,7%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (RESP)	55	3,6%
Patologie dell'orecchio e del labirinto (EAR)	38	2,5%
Patologie cardiache (CARD)	37	2,4%
Infezioni ed infestazioni (INFEC)	31	2,0%
Esami diagnostici (INV)	30	2,0%
Disturbi psichiatrici (PSYC)	30	2,0%
Patologie vascolari (VASC)	28	1,8%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella (REPRO)	25	1,6%
Patologie dell'occhio (EYE)	23	1,5%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione (METAB)	15	1,0%
Patologie renali e urinarie (RENAL)	13	0,8%
Disturbi del sistema immunitario (IMMUN)	11	0,7%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) (NEOPL)	8	0,5%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura (INJ&P)	7	0,5%
Procedure mediche e chirurgiche (SURG)	4	0,3%
Patologie epatobiliari (HEPAT)	1	0,1%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali (PREG)	1	0,1%
Problemi di prodotto (PROD)	1	0,1%
Circostanze sociali (SocCI)	1	0,1%

*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è un dizionario di terminologia medica utilizzato dalle autorità regolatorie per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano ed è anche il dizionario internazionale per la classificazione di eventi avversi da farmaco. E' organizzato in categorie, disposte in ordine gerarchico, che partono da ambiti più generali fino a definizioni più specifiche ed univoche.

La Classificazione Sistemica Organica, SOC, rappresenta il livello più alto della gerarchia MedDRA e fornisce il concetto più ampio per il recupero dei dati. In essa sono presenti classificazioni per sede di manifestazione (per es. patologie cardiache), per eziologia (per es. Infezioni e infestazioni) o per scopo (per es. Procedure mediche chirurgiche).

Sintomi più frequentemente descritti nelle principali SOC dell'elenco:

Pat. Generali (26%): piresia, dolore in sede di somministrazione, malessere astenia, stanchezza, brividi, dolore.

Pat. del Sistema Nervoso (16%): cefalea il sintomo prevalente, parestesie e capogiro.

Pat. Sistema muscoloscheletrico e connettivo (15%): mialgia, artralgia, dolore muscolare, dolore ad un arto.

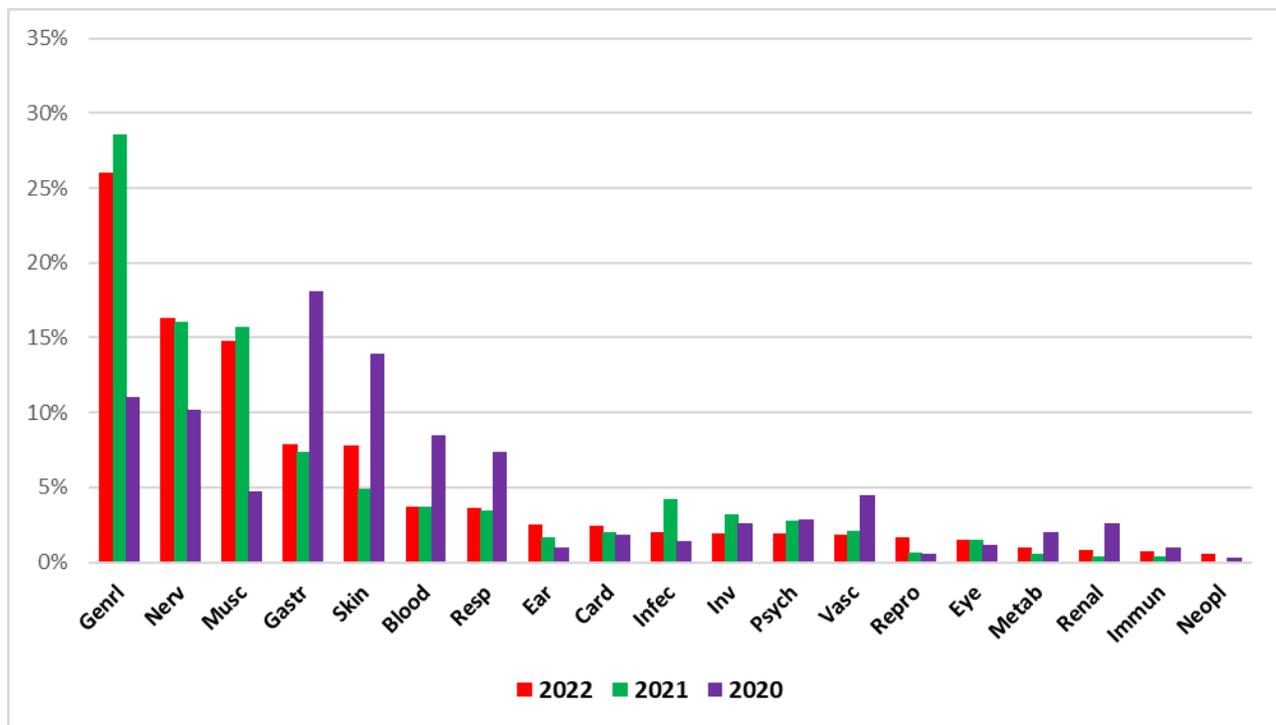
Pat. Gastrointestinali (8%): nausea, vomito, diarrea, dolore addominale.

Pat. della cute ed annessi (8%): orticaria, prurito, eritema, eruzione cutanea.

Pat. sistema emolinfopoietico (4%): linfoadenopatia.

Pat. sistema respiratorio (4%): dispnea.

Figura 17. Differenza nella distribuzione delle sedi anatomiche interessate, confronto tra 2020, 2021 e 2022



FARMACI

Come per il 2021, anche nel 2022 la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato essenzialmente i vaccini, appartenenti alla classe J07. In questo paragrafo verranno trattate solo le segnalazioni in cui sono risultati implicati, esclusivamente, i farmaci.

La **Figura 18** riporta le segnalazioni effettuate in Umbria nel 2022, specificando la classe di farmaci interessata utilizzando la Classificazione ATC per 1° livello (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica) espresse in percentuale.

A tale proposito, per una corretta lettura della Tabella, va ricordato che, il totale dei principi attivi coinvolti (nr. 231) non corrisponde al totale delle segnalazioni accumulate nel corso del 2022 (nr. 214), in quanto, uno stesso principio attivo può essere coinvolto in più di una segnalazione o la stessa segnalazione può contenere più principi attivi sospetti. Nella figura 18, come già premesso sono stati eliminati i principi attivi appartenenti alla classe J07 (vaccini).

La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2022 è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** che rappresentano il 42% delle ADR totali (nr. 89/214). In questo gruppo, gli agenti antineoplastici (ATC L01) rappresentano circa il 52% di tutte le segnalazioni per l'ATC L (46/89); in particolare, nel gruppo L01X (altri agenti antineoplastici) oxaliplatino è il principio attivo più rappresentato; gli immunosoppressori (ATC L04) sono quasi il 46% delle segnalazioni per questa classe terapeutica (41/89) e in questo gruppo gli inibitori del TNF alfa (adalimumab, etanercept e certolizumab) sono i più rappresentati.

Farmaci per sangue ed organi emopoietici (classe ATC B) rappresentano il 22% del totale delle segnalazioni (45/214). In questa classe, prevalgono gli antitrombotici (ATC B01) e tra questi, gli inibitori del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) pari al 84% delle segnalazioni per il sotto gruppo ATC B01A (38/45). Gli inibitori dell'aggregazione piastrinica

(clopidogrel e ticagrelor) rappresentano il 44% (20/45) del totale delle segnalazioni per questa classe. Il dato relativo ai farmaci del Gruppo ATC B è da ricondurre al fatto che, nel 2020 è iniziato un protocollo di farmacovigilanza attiva nei Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni che prevedeva il monitoraggio dei ricoveri conseguenti a condizioni emorragiche in corso di terapia con anticoagulanti.

Gli **antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J)** pari al 12% di tutte le segnalazioni (nr. 25/214) vedono nello specifico gli antibatterici per uso sistemico (J01) tra i principi attivi più spesso coinvolti (15/25 pari al 60% delle segnalazioni per questa classe terapeutica). Seguono gli antivirali ad azione sistemica (ATC J05) e tra questi in particolare gli antivirali per il trattamento di HIV e HBV (J05A) che con 9 segnalazioni rappresentano il 36% nel totale delle ADR per questo gruppo terapeutico. Beta lattamici e penicilline (ATC J01C) e altri beta lattamici (ATC J01D) rappresentano ciascuno il 24% di questo gruppo (6/25).

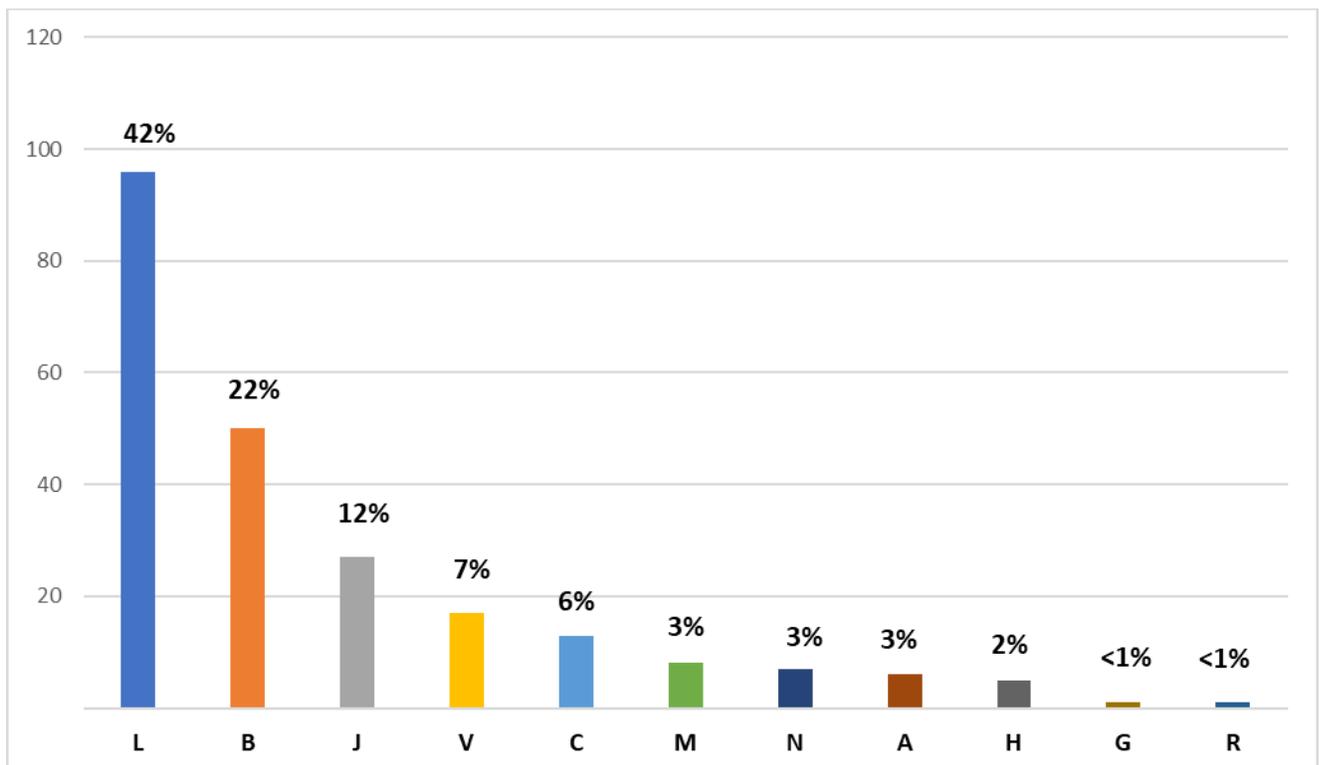
Farmaci appartenenti alla classe ATC V. In questo gruppo sono raccolti vari principi attivi, tra cui i mezzi di contrasto e altri reagenti per indagini diagnostiche. Sono il 7% del totale delle ADR da farmaci (17/214). I mezzi di contrasto iodati (iomeprolo e iobitridolo) sono i più rappresentati in questo gruppo.

Farmaci per il Sistema Cardiovascolare. Il 6% del totale delle segnalazioni (13/214). I principi attivi più rappresentati sono gli anti-lipidici.

Per quanto riguarda i restanti gruppi ATC coinvolti hanno numeri molto esigui, ulteriori approfondimenti non aggiungerebbero informazioni utili, per cui se ne omette la discussione.

Figura 18. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per classe di farmaci (1° livello di ATC) in Umbria. Anno 2022

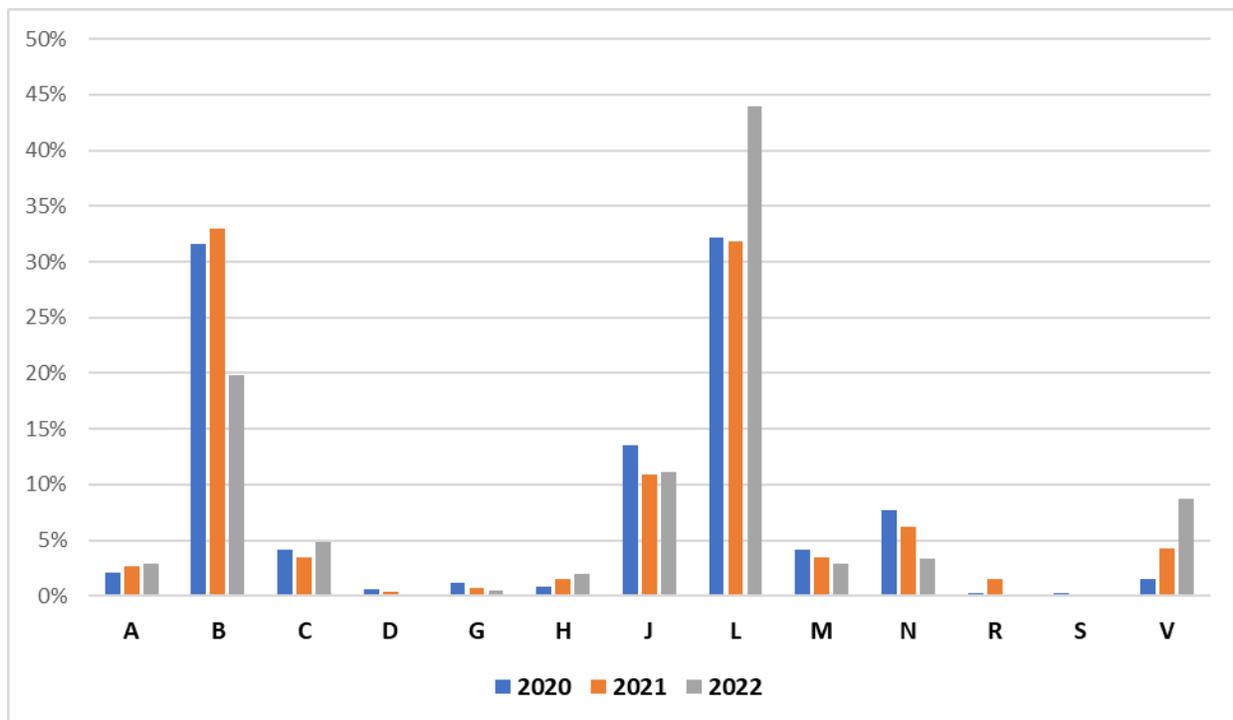
La percentuale si riferisce al numero di segnalazioni per una stessa classe ATC rispetto al totale.



LEGENDA sistema di classificazione ATC:**A:** Apparato gastrointestinale e metabolismo**B:** Sangue ed organi emopoietici**C:** Sistema cardiovascolare**D:** Dermatologici**G:** Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali**H:** Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali**J:** Antimicrobici generali per uso sistemico**L:** Farmaci antineoplastici e immunomodulatori**M:** Sistema muscolo-scheletrico**N:** Sistema nervoso**P:** Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti**R:** Sistema respiratorio**S:** Organi di senso**V:** Vari

Nella **Figura 19** sono raffrontate le segnalazioni di ADR relative a farmaci negli ultimi tre anni suddivise per ATC di primo livello. Salta all'occhio che rispetto al biennio precedente c'è stato un consistente aumento delle segnalazioni appartenenti al gruppo L e, in misura minore, all'ATC V, mentre risultano ridotte le segnalazioni del gruppo B ed N.

Figura 19. Distribuzione delle segnalazioni per 1° livello di ATC in Umbria confronto ultimo triennio. Vaccini esclusi.

**LEGENDA sistema di classificazione ATC:****A:** Apparato gastrointestinale e metabolismo**B:** Sangue ed organi emopoietici**C:** Sistema cardiovascolare**D:** Dermatologici**G:** Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali**H:** Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali**J:** Antimicrobici generali per uso sistemico**L:** Farmaci antineoplastici e immunomodulatori**M:** Sistema muscolo-scheletrico**N:** Sistema nervoso**P:** Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti**R:** Sistema respiratorio**S:** Organi di senso**V:** Vari

VACCINI

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nel corso del 2021, risultano inserite per la regione Umbria, 721 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, di queste il 70% (507/721) riguarda segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini. Di seguito la trattazione sulle segnalazioni dei vaccini verrà suddivisa tra vaccini non Covid-19 e vaccini Covid-19.

Andamento delle segnalazioni per i vaccini non Covid-19 in Umbria. Anno 2021

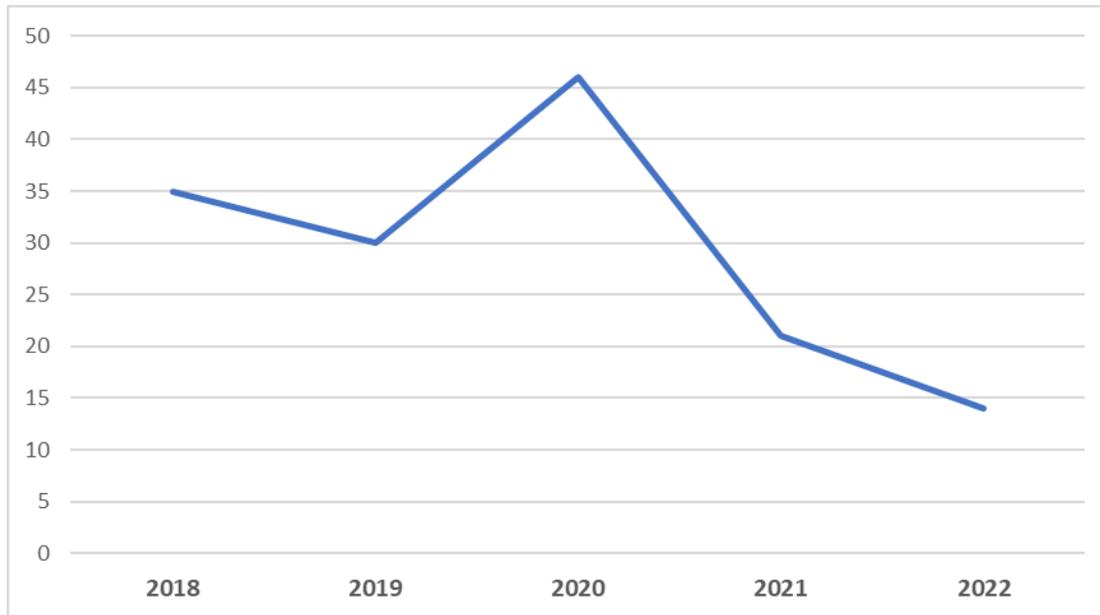
Le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse a vaccini batterici e virali non Covid-19 sono state 14 , meno del 3% del totale delle segnalazioni per vaccini (14/507). Circa il 30% ha riguardato vaccini batterici (pertosse, tetano, meningococco, pneumococco), un altro 50% ha coinvolto vaccini virali (morbillo, rotavirus, papillomavirus, epatiti, influenza) e il 20% ha riguardato vaccini virali e batterici in associazione (difterite/epatiteB/haemofilus influenzae B/pertosse/ poliomelite/tetanico). L'85% dei casi è risultato non grave a fronte del 15% di casi gravi, nessun decesso segnalato. **(Tabella 17)** Una stessa scheda di segnalazione può contenere più di un vaccino sospetto appartenente a classi ATC diverse, nella riga "Totale dei casi segnalati" viene riportato il numero della singola scheda di segnalazione.

Tabella 17. Classi di vaccini coinvolti nelle ADR 2021 suddivise per criterio di gravità.

	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	DECESSI
Vaccini Batterici J07A	0	6	0	6	0
Vaccini Virali J07B	3	7		10	0
Vaccini Batterici e Virali in associazione J07C		4		4	0
TOTALE CASI segnalati	3 (15%)	11 (85%)	0	14 (100%)	0

Rispetto agli anni precedenti, le segnalazioni da vaccini non COVID-19 hanno subito un decremento progressivo che rispetto al 2021 è del 33% in meno e del 75% in meno rispetto al 2020. **(Figura 20)**. Il fenomeno è stato, probabilmente, condizionato dalla situazione pandemica prima, e dall'avvio della campagna vaccinale anti Covid-19 dopo, che insieme hanno determinato un rallentamento della regolare, annuale, periodica campagna vaccinale. Il 2022, almeno nella prima parte dell'anno, ha sicuramente risentito ancora dell'attenzione prevalente alla vaccinazione anti Covid-19.

Figura 20. Andamento del numero di segnalazioni da vaccini dal 2018 al 2022.



Nella **Tabella 18** è riportato l'esito delle ADR da vaccini non-COVID-19. Nel 71% (10/14) delle segnalazioni si è verificata una risoluzione completa o al momento della segnalazione la reazione stava evolvendo verso la risoluzione, nel 14% dei casi il (2/14) si parla di risoluzione con postumi o di un evento non ancora risolto.

Tabella 18. Esito delle ADR da vaccino segnalate nel 2021.

Esito	Numero di casi	Percentuale
Risoluzione completa	9	65%
Risoluzione con postumi	2	14%
Miglioramento	1	7%
non ancora guarito	2	14%
TOTALE	14	100%

Nella **Tabella 19** è riportato l'elenco e la descrizione delle ADR GRAVI, secondo la tipologia del vaccino coinvolto, occorse nel 2022 nella regione Umbria.

Tabella 19. Elenco e descrizione delle sospette ADR da vaccino GRAVI avvenute in Umbria nel 2022.

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA' /SESSO	SEGNALATORE
VACCINO ROTAVIRUS	Intussuscezione	Risoluzione completa	infante/M	Medico
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	Pre-sincope, Sincope	Risoluzione completa	adolescente/M	Medico
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO§	Ictus ischemico	Risoluzione con postumi	anziano/M	Medico

§Si tratta di un paziente in condizioni cliniche generali compromesse a causa delle patologie concomitanti (paziente con disturbo del linguaggio ed emiparesi destra) e, a giudizio del segnalatore, la vaccinazione non sembra essere correlata con l'evento se non cronologicamente.

Nell'Allegato a questo documento viene riportata una descrizione sintetica di tutte le sospette ADR da vaccino non Covid-19 riscontrate nel corso del 2022 (vedi **Allegato 1**).

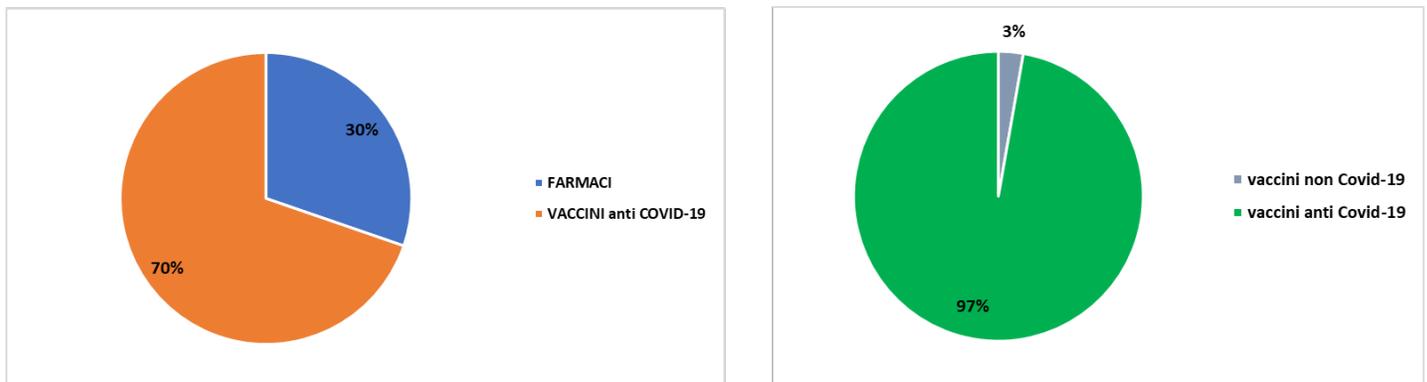
Andamento delle segnalazioni da vaccini anti Covid-19 in Umbria. Anno 2022

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al 31 Dicembre 2022, risultano inserite per la regione Umbria, 721 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, di queste il 70% (507/721) riguarda segnalazioni di sospette reazioni avverse ai soli vaccini.

Nella **Figura 21** vengono messi a confronto le segnalazioni di ADR da vaccini anti Covid-19 con quelle da farmaci e con le segnalazioni riferite a vaccini non Covid-19:

- 70% sono le segnalazioni da vaccini anti Covid-19 vs. il 30% di ADR riferite a farmaci (493 vs 214)
- 97% le segnalazioni da vaccini anti Covid 19 verso il 3% di ADR riferite ad altri vaccini (493 vs 14).

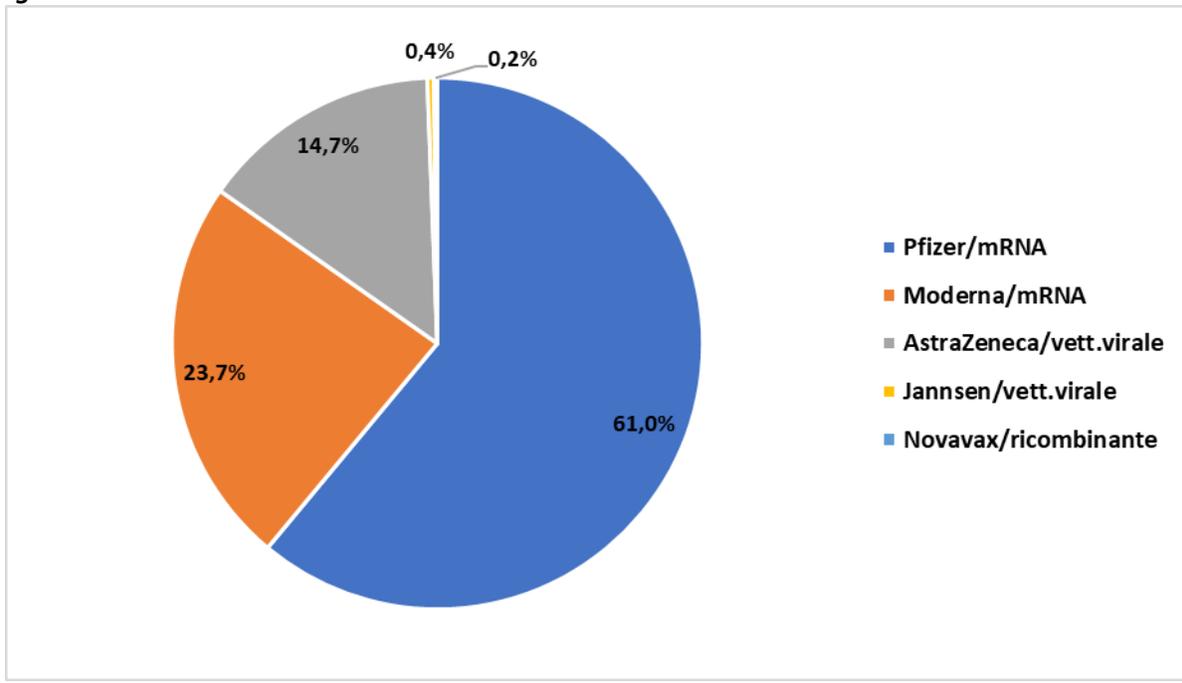
Figura 21. Suddivisione delle segnalazioni di Reazioni Avverse (ADR) da farmaci e da vaccini anti Covid-19 e tra vaccini e vaccini anti Covid-19



È possibile che una stessa segnalazione contenga più di un vaccino sospettato di aver provocato la reazione avversa (per es. dopo vaccinazione eterologa), per questo motivo nei dati totali sul conteggio dei principi attivi coinvolti compare un numero diverso rispetto a quanto fino a qui dichiarato (498 vaccini coinvolti in 493 segnalazioni).

Nella **Figura 22** il maggior numero di segnalazioni ha riguardato il vaccino a mRNA della Pfizer/BioNTech (Comirnaty) che rappresenta il 61% del totale (304/498), seguito dalle ADR relative al vaccino a mRNA Moderna(Spikevax) 24% (118/498), poi da quelle relative al vaccino a vettore virale di AstraZeneca(Vaxzevria) 15% (73/498), ed infine dalle segnalazioni dei vaccini Janssen/Johnson & Johnson (Jcovden) pari allo 0,4% circa del totale (2/498) e da quelle relative al vaccino della Novavax a DNA ricombinante (Nuvaxovid) circa lo 0,2% (1/498). Il maggior numero di segnalazioni per i vaccini a mRNA non è dipeso da un peggiore profilo di tollerabilità di quest' ultimi, ma dal fatto che i due vaccini della Pfizer-BioNTech e Moderna sono stati quelli numericamente più somministrati come dosi.

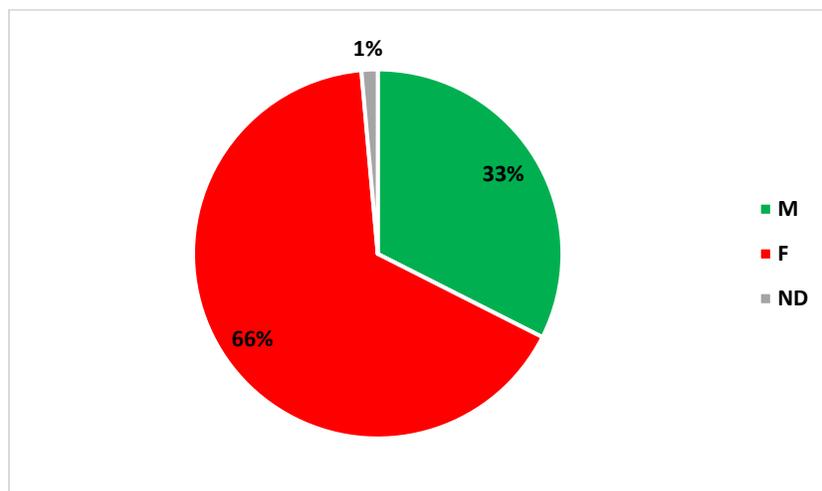
Figura 22. Segnalazioni di reazioni avverse da vaccini anti COVID-19 e percentuale per singola tipologia di vaccino sul totale di segnalazioni



* **Percentuale italiana di segnalazioni per i vaccini anti-Covid19:** Pfizer/mRNA 66,2%, AstraZeneca/vett.virale 17,3%, Moderna/mRNA 15,1%, Janssen 1,3% e Novavax/ricombinante 0,1% (dati AIFA “Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-13 - 27/12/2020 - 26/09/2022¹⁰). Rispetto ai dati nazionali pubblicati da AIFA sembra che nella nostra regione ci siano state più segnalazioni per il vaccino Moderna e meno per il Pfizer.

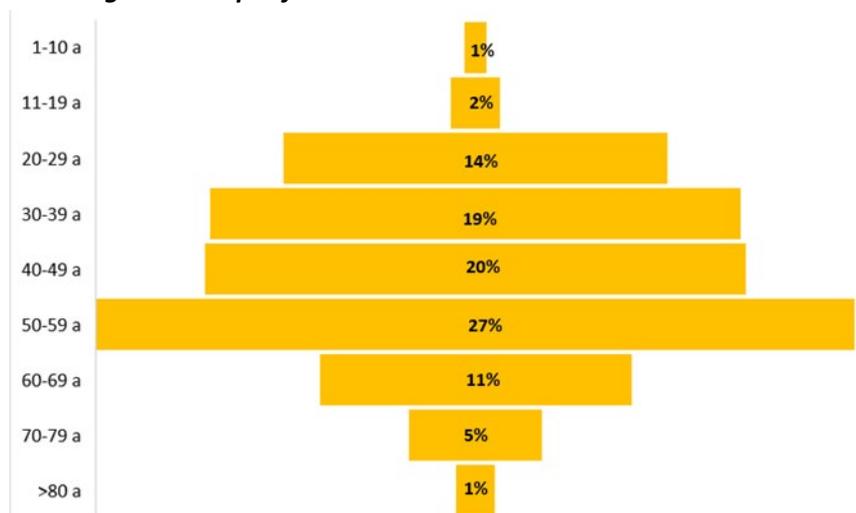
Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso, nella **Figura 23** vengono riportate le percentuali di confronto tra sessi. Il numero delle segnalazioni che coinvolgono il sesso femminile è il doppio di quelle che riguardano il sesso maschile (F 66%-M 33% - ND 1%). Il dato è pressoché sovrapponibile al dato nazionale (30% M; 69,3% F; 0,7% non disponibile) e a quello degli altri Paesi europei¹⁰ (AIFA “Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-13 - 27/12/2020 - 26/09/2022)

Figura 23. Suddivisione delle segnalazioni di Reazioni Avverse da vaccini anti COVID-19 per sesso.



La distribuzione delle segnalazioni per fascia di età vede invece prevalere le fasce di età compresa nella età adulta (tra i 30 e i 59 anni). In questa fascia di età si contano il 66% delle segnalazioni di ADR per i vaccini anti-COVID-19. Il dato è sovrapponibile a quello nazionale ed anche a quello degli studi registrativi.

Figura 24. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età



La **Tabella 20** descrive le segnalazioni suddividendole per criterio di gravità. Nell'83% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave.

Tabella 20. Segnalazioni di ADR da vaccino anti COVID-19, suddivise per criterio di gravità

Criterio Gravità	N° ADR
NON GRAVE	410 (83%)
GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	44 (9%)
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	28 (5%)
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	10 (2%)
GRAVE - PERICOLO DI VITA§	1 (0%) §
TOTALE	493 (100%)

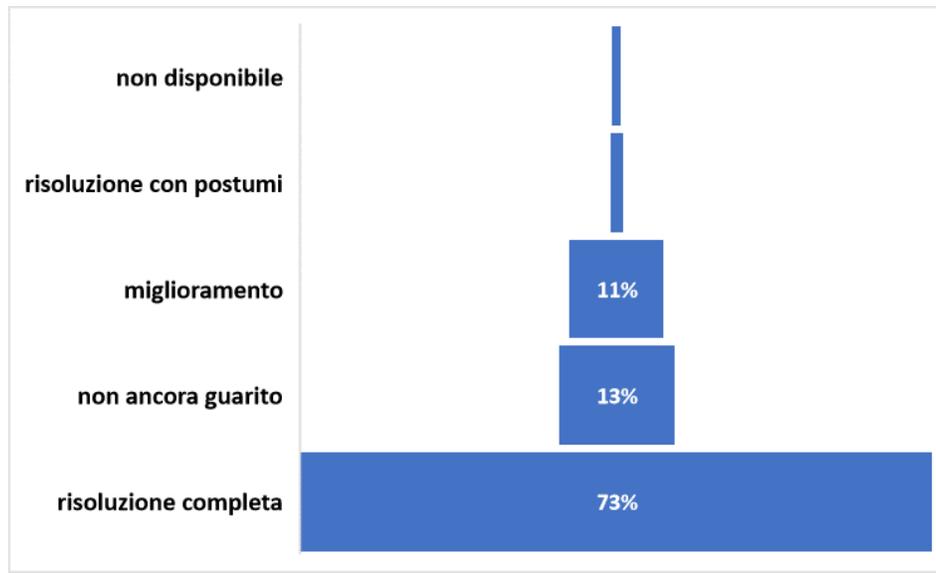
§ PERICOLO DI VITA: 1 segnalazione spontanea (USL 2) da cittadino; donna 28 a. astenopia, linfadenopatia, dolore diffuso (vaccino Spikevax). Non ancora guarito al momento della segnalazione, nessuna obiettività clinica a supporto, riferita diagnosi di fibromialgia. Ultimo follow-up Febbraio 2022. Da un approfondito esame del caso il pericolo di vita denunciato non è stato confermato come clinicamente rilevante o sussistente;

L'esito dei casi segnalati è rappresentato nella **Figura 26**. Al momento della segnalazione, l'84% delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto o in via di guarigione, nel 13% dei casi, al momento della segnalazione, risultava "non

ancora guarito”, il 2% riportava una “risoluzione con postumi” (solitamente “i postumi” sono situazioni che tendono a risolversi nel tempo o si riferiscono ad accertamenti diagnostici ancora in corso di svolgimento), nell’1% dei casi il dato di esito non era disponibile.

Si ricorda che l’esito delle segnalazioni è, di fatto, in continuo aggiornamento, dipendendo dalla periodica richiesta di informazioni per il completamento dei singoli follow up.

Figura 26. Segnalazioni di Reazioni Avverse (numero assoluto) ai vaccini Anti COVID-19 suddivise per esito.2022



Per quanto riguarda le reazioni avverse riportate nelle segnalazioni, nella **Tabella 21** viene mostrata la distribuzione delle segnalazioni in relazione alle sedi anatomiche interessate. L’andamento ricalca essenzialmente quanto già presentato nella parte generale di questo documento relativa all’insieme di tutte le segnalazioni (vedi **Figura 17**), ancora una volta a conferma del fatto che, come lo scorso anno, anche quest’anno l’andamento delle segnalazioni in Umbria è stato essenzialmente condizionato dalla vaccinazione anti-Covid-19.

Quasi il 42% delle segnalazioni, riguarda Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL), in particolare piressia, dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi e malessere sono i sintomi riferiti più spesso; le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC) rappresentano il quasi il 16% del totale e i termini mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico, dolore ad un arto sono i più frequenti. Per quanto riguarda il Sistema Nervoso (NERV), interessato nel 14% dei casi, i sintomi riferiti più spesso sono cefalea, parestesie e capogiro.

Per l’apparato gastroenterico (GASTR), interessato nel 6% dei casi, i sintomi principali sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali. Per i casi che interessano cute e sottocute (SKIN), circa il 4% del totale dei sintomi riferiti nelle segnalazioni, eritema, prurito, orticaria ed eruzioni cutanee sono i termini più frequenti. Per quanto riguarda le Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD) la linfadenopatia è di gran lunga il sintomo più denunciato. Il 2% dei sintomi riportati riguarda

Patologie cardiache (CARD) con i termini tachicardia e palpitazioni che si ripetono più frequentemente, seguiti da pericardite e miocardite. Tra le Patologie dell'orecchio e del labirinto (EAR) le vertigini sono il sintomo riferito più spesso.

Tabella 21. Distribuzione delle segnalazioni riguardanti vaccini anti Covid-19 per System Organ Class (SOC)*

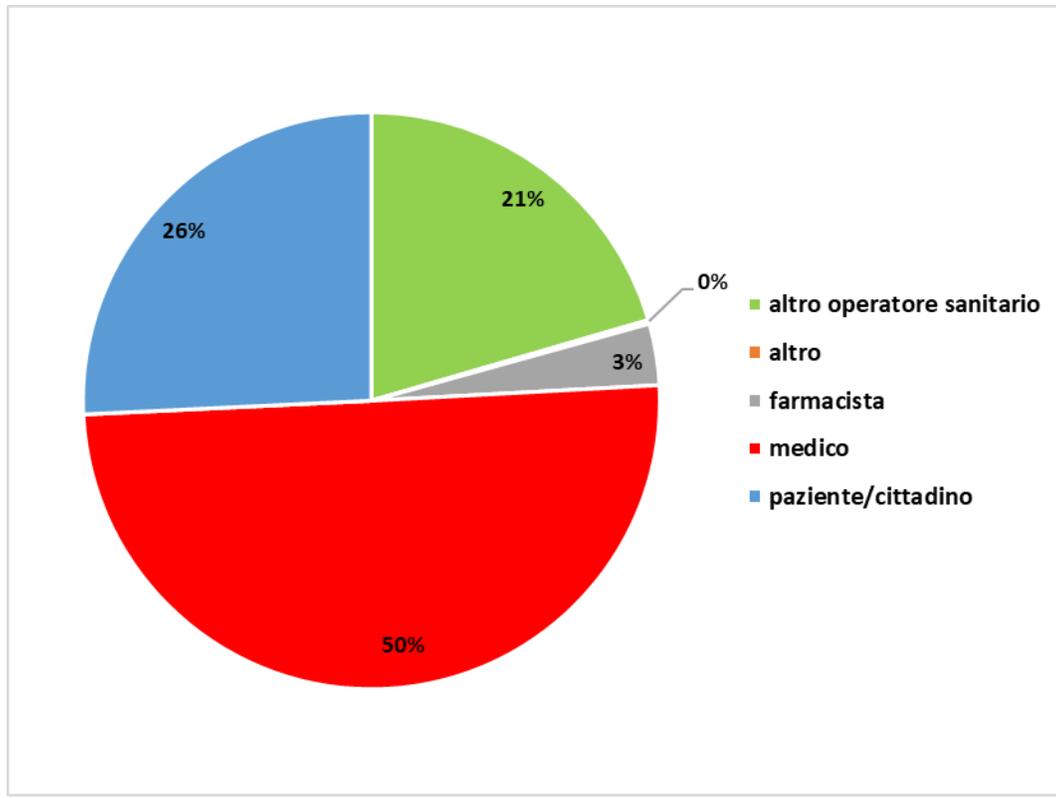
MedDRA SOC* (Abbreviazione)	Numero reazioni	Percentuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL)	723	41,9%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC)	269	15,6%
Patologie del sistema nervoso (NERV)	251	14,5%
Patologie gastrointestinali (GASTR)	97	5,6%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (SKIN)	74	4,3%
Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD)	41	2,4%
Patologie cardiache (CARD)	37	2,1%
Patologie dell'orecchio e del labirinto (EAR)	35	2,0%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (RESP)	31	1,8%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella (REPRO)	29	1,7%
Disturbi psichiatrici (PSYC)	28	1,6%
Infezioni ed infestazioni (INFEC)	24	1,4%
Esami diagnostici (INV)	20	1,2%
Patologie dell'occhio (EYE)	19	1,1%
Patologie vascolari (VASC)	19	1,1%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione (METAB)	7	0,4%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) (NEOPL)	6	0,3%
Patologie renali e urinarie (RENAL)	6	0,3%
Procedure mediche e chirurgiche (SURG)	4	0,2%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura (INJ&P)	3	0,2%
Disturbi del sistema immunitario (IMMUN)	2	0,1%
Patologie epatobiliari (HEPAT)	1	0,1%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali (PREG)	1	0,1%

*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è un dizionario di terminologia medica utilizzato dalle autorità regolatorie per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano ed è anche il dizionario internazionale per la classificazione di eventi avversi da farmaco. E' organizzato in categorie, disposte in ordine gerarchico, che partono da ambiti più generali fino a definizioni più specifiche ed univoche.

La Classificazione Sistemica Organica, SOC, rappresenta il livello più alto della gerarchia MedDRA e fornisce il concetto più ampio per il recupero dei dati. In essa sono presenti classificazioni per sede di manifestazione (per es. patologie cardiache), per eziologia (per es. Infezioni e infestazioni) o per scopo (per es. Procedure mediche chirurgiche).

Nel 71% dei casi la segnalazione è stata fatta da un medico o da un altro operatore sanitario, il cittadino/paziente ha contribuito per il 26% mentre i farmacisti solo per il 3% dei casi, la voce "altro" quale fonte di segnalazione rappresenta una quota irrilevante e comprende altre figure professionali non sanitarie (p.e. avvocati etc.). **(Figura 27):**

Figura 27. Distribuzione delle segnalazioni da vaccini anti Covid-19 per fonte di segnalazione.



Andamento segnalazioni vaccini Covid-19 in Umbria. Anno 2022: In sintesi

Dal 1° gennaio al 31 Dicembre 2022, in Umbria, il 70% delle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) riguardano vaccini (507/721) e di queste il 97% riguarda vaccini anti Covid-19 (493/14).

Il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto il vaccino a mRNA della Pfizer/BioNtech (Comirnaty), 61% del totale (304/498), il 24% il vaccino a mRNA Moderna (Spikevax) (118/498), il 15% (73/498) il vaccino a vettore virale di AstraZeneca (Vaxzevria), lo 0,4% circa (2/498) il vaccino Janssen/Johnson & Johnson (Jcovden) ed infine circa lo 0,2% (1/498) il vaccino della Novavax a DNA ricombinante (Nuvaxovid).

Il numero delle segnalazioni che hanno interessato il sesso femminile è stato il doppio di quelle che hanno coinvolto il sesso maschile (F 66%-M 33% - ND 1%). La distribuzione delle segnalazioni per fascia di età ha visto prevalere nel 66% dei casi l'età adulta (tra i 30 e i 59 anni). Tutti questi dati sono pressoché sovrapponibili a quelli nazionali.

Nell'83% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave.

Al momento della segnalazione, l'84% delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto o in via di guarigione.

Relativamente al tipo di Reazione Avversa, sono state segnalate prevalentemente quelle già note per questi vaccini: l'83% dei casi può aver avuto una manifestazione sistemica (piressia, dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, malessere), muscolare (mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico) o del Sistema Nervoso (cefalea, parestesie e capogiro).

Nel 71% dei casi la segnalazione è stata fatta da un medico o da un altro operatore sanitario.

Nella maggior parte dei casi il segnalatore della Reazione Avversa è stato il Medico (71%), seguito dal Cittadino (26%), e dal Farmacista (3%).

Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale

In osservanza a quanto previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE), l'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e che appunto rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale recano sul foglio illustrativo e sulle informazioni destinate agli operatori sanitari (cioè il riassunto delle caratteristiche del prodotto) un simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto, corredato da una frase esplicativa: *Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale*.

I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale.

È disponibile un **elenco europeo dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale**. L'Agenzia europea dei medicinali ha pubblicato questo elenco la prima volta nell'aprile 2013; l'elenco è aggiornato ogni mese dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Un medicinale può essere incluso nell'elenco al momento dell'approvazione all'immissione in commercio o in qualsiasi altro momento nel suo ciclo vitale.^{5, 6}

N.B. Dato che tutti i vaccini anti Covid-19 e quelli di nuova autorizzazione, sono per norma sottoposti a monitoraggio addizionale, non verranno inclusi nella trattazione di questo capitolo perché già ampiamente trattati nei precedenti.

Escludendo da questa trattazione tutti i vaccini (tutti sottoposti a monitoraggio addizionale ma già trattati nei precedenti paragrafi), complessivamente, nel 2022, sono state effettuate 29 segnalazioni (4% sul totale delle segnalazioni) riguardanti sospette ADR a carico di farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale, pari al 14% delle segnalazioni per i farmaci (**Figura 28**). Il dato è in flessione del 22% rispetto al 2021 (29 segnalazioni nel 2022 vs. 37 nel 2021). Delle 29 segnalazioni, quasi l'83% (24/29) è stato classificato come NON GRAVE; il 17% (5/29) GRAVE – altra condizione clinicamente rilevante (**Figura 29**).

Figura 28. Sospette ADR che presentano uno o più farmaci a monitoraggio addizionale. Regione Umbria 2022

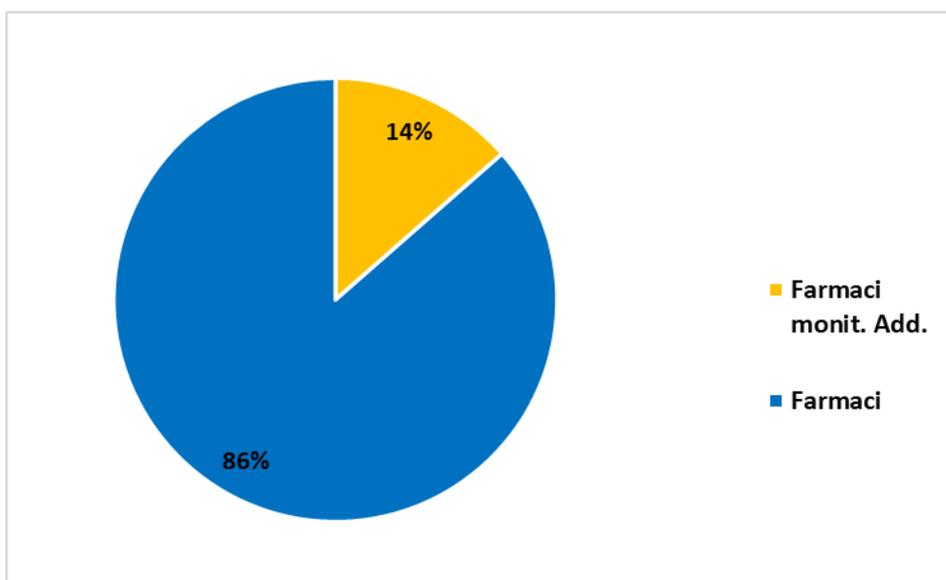
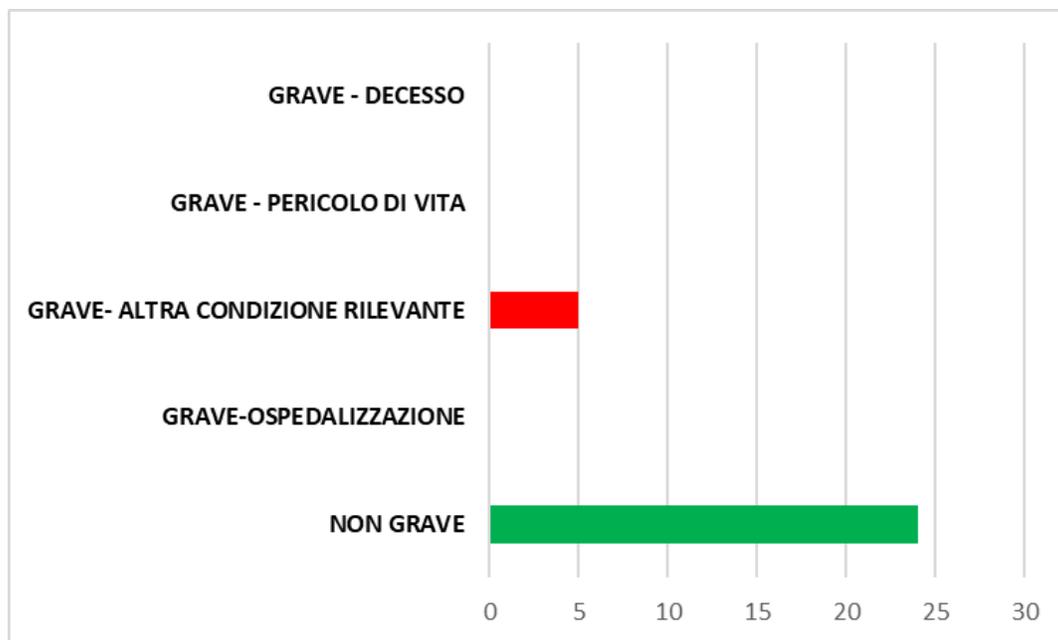
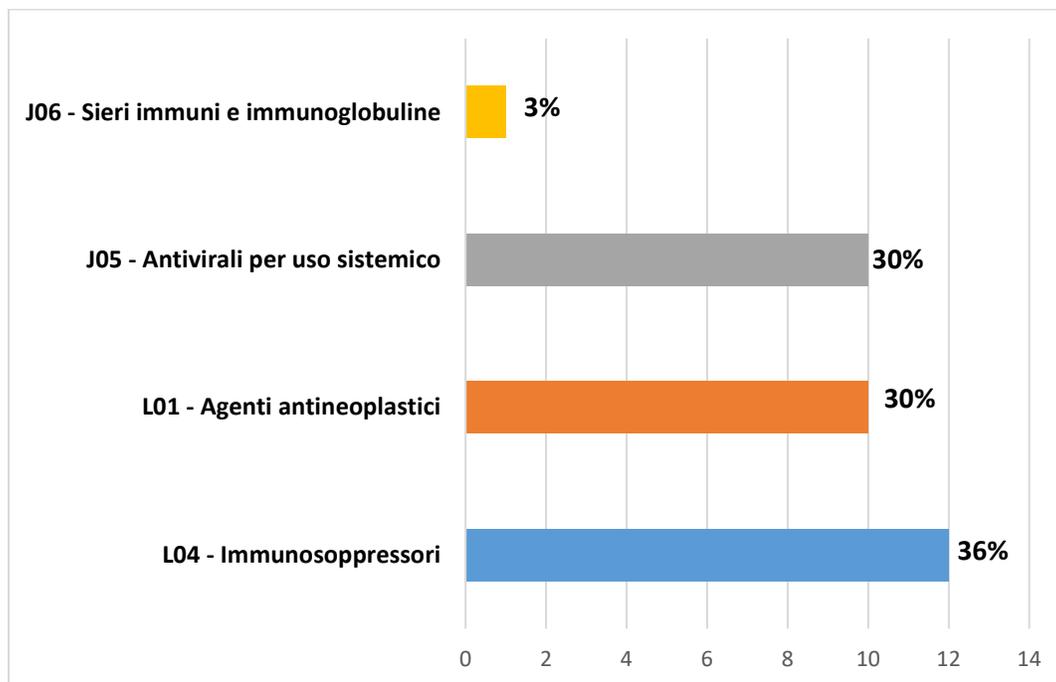


Figura 29. *Suddivisione per criterio di gravità delle ADR con uno o più farmaci a monitoraggio aggiuntivo. Umbria 2022*



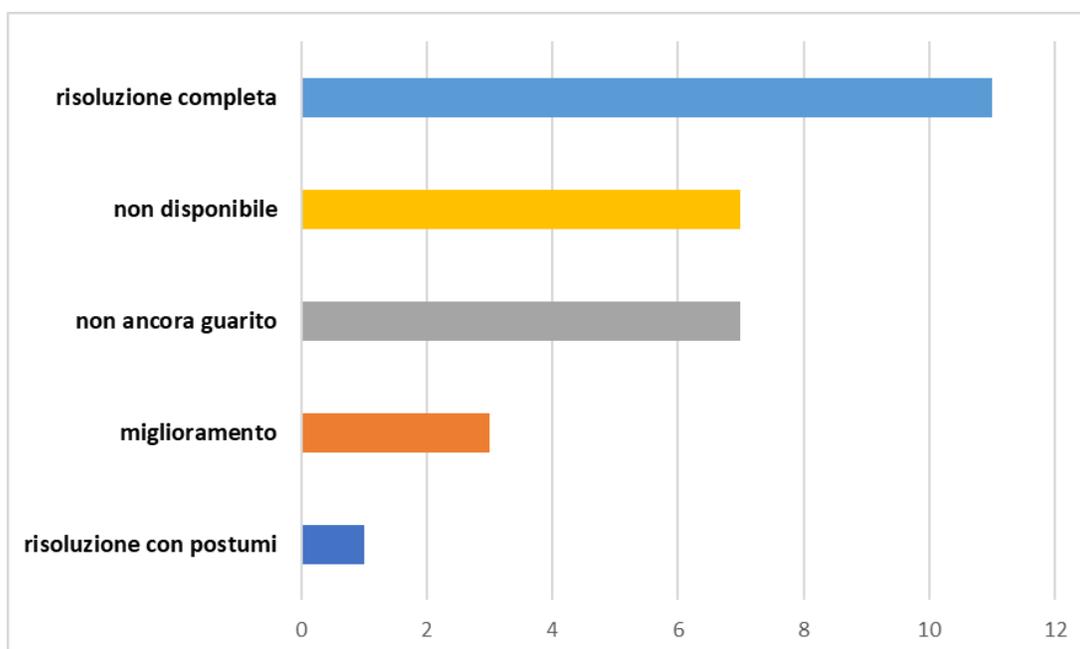
Tra i principali farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo che hanno determinato ADR nel corso del 2022 (**Figura 30**) spiccano i farmaci immunosoppressori (ATC L04) che rappresentano il 36% del totale e dove adalimumab è il principio attivo più rappresentato. Seguono, con il 30% delle ADR per questo gruppo di segnalazioni, gli agenti antineoplastici (ATC L01), con bevacizumab come farmaco più frequentemente coinvolto, e gli antivirali per uso sistemico (ATC J05), 30% delle ADR, dove l'associazione nirmatrelvir/ritonavir utilizzata per l'infezione Covid-19 è la più frequente. Seguono con il 3% delle segnalazioni i farmaci appartenenti all'ATC J05 (sieri ed immunoglobuline – sotrovimab per Covid-19).

Figura 30. Farmaci a monitoraggio aggiuntivo distribuiti per numero di segnalazioni e suddivisi per Classe ATC di appartenenza.



Per quanto riguarda l'evoluzione delle ADR segnalate, nel 48% dei casi si è assistito ad una risoluzione completa o ad un miglioramento del quadro clinico. In un restante 24% dei casi (7/29) l'esito non è disponibile perché si tratta di segnalazioni inserite direttamente dalle Aziende farmaceutiche per le quali non sono disponibili informazioni inerenti il follow-up. Nessun decesso registrato. (Figura 31).

Figura 31. Esito delle ADR contenenti farmaci a monitoraggio aggiuntivo. Anno 2022



CONCLUSIONI

Nel 2021, durante la campagna vaccinale contro il COVID-19, le segnalazioni sui vaccini sono aumentate in modo esponenziale rispetto al 2020, superando il valore di 2.400 (nel 2020 abbiamo avuto 46 segnalazioni, 30 nel 2019). Al contrario, le segnalazioni sui farmaci sono diminuite del 14% rispetto all'anno precedente (306 vs. 357). La situazione del 2022 risente della "coda" della campagna vaccinale; le segnalazioni sui vaccini, seppur diminuite di oltre 4 volte rispetto all'anno precedente, sono rimaste in numero elevato (507). Le segnalazioni sui farmaci non sono invece ritornate ai valori pre-pandemici e risultano ridotte ulteriormente del 30% rispetto al 2021. Dopo un periodo in cui l'attenzione si è focalizzata sui vaccini per il COVID-19, sembra quindi essere diminuito l'interesse verso la segnalazione delle ADR riguardanti i farmaci e più in generale verso la segnalazione stessa. Risulta quindi sempre più necessaria un'azione di comunicazione ed educazione della popolazione sanitaria e non sull'importanza della segnalazione quale strumento di sicurezza nell'utilizzo di farmaci e vaccini.

In sintesi, l'analisi delle segnalazioni effettuate nel corso del 2022 ha portato alle seguenti conclusioni:

- Nel corso del 2022, in Umbria, sono state effettuate 721 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions) Ogni Azienda Sanitaria umbra ha effettuato in media circa 173 segnalazioni, con un "range" che oscilla tra un massimo di 330 per l'Azienda Ospedaliera di Perugia ed un minimo di 51 per l'Azienda Ospedaliera di Terni. Nel corso del 2022, a differenza del 2021, le ADR pervenute in RNF hanno riguardato meno i vaccini anti Covid-19 e più farmaci e vaccini non anti-Covid-19; infatti, soprattutto a partire dal secondo semestre dell'anno, le ADR da vaccini anti Covid-19 sono progressivamente diminuite pur mantenendo un livello abbastanza alto rispetto alle ADR da farmaci. Tuttavia, esaminando esclusivamente le segnalazioni riguardanti i farmaci si evince come la percentuale delle segnalazioni sia ulteriormente ridotta (- 40%) rispetto al 2020 in confronto al 2021 (-30%). Questo a dire che l'aumento delle segnalazioni riscontrato nel 2021 e nella prima parte del 2022, non ha comunque contribuito a mantenere nella popolazione (sia operatori sanitari che cittadini) la consapevolezza dell'importanza di mantenere alta l'attenzione nell'uso dei farmaci e dei vaccini per valutarne costantemente il rapporto beneficio/rischio. Probabilmente, l'abbandono delle misure di emergenza pandemica e la riduzione della pressione mediatica sulla campagna vaccinale e sull'andamento della infezione Covid-19 in generale, ha riportato la popolazione in una sorta di "oblio" rispetto alla farmaco e vaccino vigilanza.
- Per quanto riguarda le valutazioni più generali: il 70% delle segnalazioni ha riguardato vaccini. I medici sono quelli che hanno segnalato di più, ma è stato importante anche il contributo dei pazienti/cittadini sebbene prevalentemente rivolto alla segnalazione di ADR da vaccino anti Covid-19. Relativamente ai tassi di segnalazione in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria, anche per il 2022, il dato di 84 ADR/100.000 abitanti supera il valore richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per avere un sistema di farmacovigilanza efficace. La distribuzione delle segnalazioni è omogenea in tutto il territorio. Il sesso femminile sembra essere quello più colpito in almeno una reazione avversa ad un farmaco/vaccino (449 F vs. 262 M). Il rapporto femmine/maschi è risultato pari a 1,7, valore ridotto rispetto all'anno scorso e più vicino a quello degli anni precedenti . In più

dell'80% dei casi la popolazione colpita appartiene alla fascia di età adulta (18-64 anni), in linea con il dato nazionale.

- Del totale delle segnalazioni di sospette ADR raccolte nel 2022, circa il 23% (168/721 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, più dell'8% di queste ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione (63/721). Per quanto riguarda il rapporto tra segnalazioni gravi e non gravi di farmaci o vaccini, nel corso del 2022 si è assistito ad una parziale inversione della tendenza caratterizzante il 2021: le segnalazioni gravi da farmaci sono diminuite (dal 64% nel 2021 al 38% nel 2022) mentre le segnalazioni non gravi sono aumentate (36% nel 2021 rispetto al 62% nel 2022); per i vaccini assistiamo al fenomeno inverso, le segnalazioni gravi sono aumentate (17% vs 12%) mentre le non gravi sono diminuite (83% vs 88%).
- Relativamente all'esito, quasi l'81% dei casi ha avuto esito favorevole della reazione avversa o era già in miglioramento al momento della segnalazione.
- In relazione alla sede della reazione avversa: ai primi posti troviamo le reazioni interessanti quadri patologici sistemici e coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco, quelle riguardanti il Sistema Nervoso e quelle interessanti l'apparato muscoloscheletrico, che rappresentano nel loro insieme circa il 60% del totale. A seguire, le manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico (8% circa), di cute e sottocute (8% circa), del sistema emolinfopoietico (4% circa). Il restante 20% delle reazioni è distribuito nell'ambito di tutti gli altri organi ed apparati. Va sottolineato che, come nel 2021, prevalendo la segnalazione relativa ai vaccini, le sedi più colpite sono quelle più caratteristicamente sede di effetti collaterali più comuni dei vaccini (sede di somministrazione, sintomatologia sistemica, coinvolgimento del sistema nervoso e muscoloscheletrico).
- La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2022 è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** che rappresentano il 42% delle ADR totali, seguita dai **Farmaci per sangue ed organi emopoietici (classe ATC B)** che rappresentano il 22% del totale delle segnalazioni (45/214) e dagli **antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J)** pari al 12% di tutte le segnalazioni.
- Le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse a vaccini batterici e virali non Covid-19 sono state **14**; circa il 30% ha riguardato vaccini batterici, il 50% ha coinvolto vaccini virali e il 20% ha riguardato vaccini virali e batterici in associazione. L'85% dei casi è risultato non grave a fronte del 15% di casi gravi, nessun decesso segnalato. Nel 71% delle segnalazioni si è verificata una risoluzione completa o al momento della segnalazione la reazione stava evolvendo verso la risoluzione.
- Il 70% delle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2022 riguarda vaccini e di queste il 97% riguarda vaccini anti Covid-19. Il 61% del totale delle segnalazioni ha coinvolto il vaccino a mRNA della Pfizer/BioNtech (Comirnaty), il 24% il vaccino a mRNA Moderna (Spikevax), il 15% (73/498) il vaccino a vettore virale di AstraZeneca (Vaxzevria), lo 0,4% circa il vaccino Janssen/Johnson & Johnson (Jcovden) ed infine circa lo 0,2% il vaccino della Novavax a DNA ricombinante (Nuvaxovid). Il numero delle segnalazioni che hanno interessato il sesso femminile è stato il doppio di quelle che hanno coinvolto il sesso maschile (F 66%-M 33% - ND

1%). La distribuzione delle segnalazioni per fascia di età ha visto prevalere nel 66% dei casi l'età adulta (tra i 30 e i 59 anni). Tutti questi dati sono pressoché sovrapponibili a quelli nazionali. Nell'83% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave. Al momento della segnalazione, l'84% delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto o in via di guarigione. Relativamente al tipo di Reazione Avversa, sono state segnalate prevalentemente quelle già note per questi vaccini. Nel 71% dei casi la segnalazione è stata fatta da un medico o da un altro operatore sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85.
2. Thurmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;36(11):586-90
3. Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol.* 2001 May-Jun;20(3):149-52.
4. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.
5. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-157.
6. Lapeyre-Mestre M. Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100216. Published 2019 Nov 23.
7. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140364. Published 2021 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
8. AIFA: Medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Medicinali%20sottoposti%20a%20monitoraggio%20aggiuntivo%20Approfondimenti%20EMA.pdf>
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: List of medicines under additional monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
10. AIFA "Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-13 - 27/12/2020 - 26/09/2022."
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_13.pdf

ALLEGATO 1

Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Umbria nel 2022

Elenco e descrizione delle Sospette ADR da vaccini non anti Covid-19 segnalate in Umbria nel corso del 2022.

VACCINO	GRAVITA'	REAZIONE AVVERSA	ESITO	ETA'/SESSO	SEGNALATORE
VACCINO ROTAVIRUS	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Intussuscezione	Risoluzione completa	6a/M	Medico
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	Astenia Presincope Sincope	Risoluzione completa	12 a/M	Medico
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Ictus ischemico	Risoluzione completa	92 a/F	Medico
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	NON GRAVE	Nasofaringite, tosse produttiva	Non ancora guarito	1 a/F	paziente/cittadino
VACCINO ROTAVIRUS	NON GRAVE	Ematochezia	Risoluzione completa	2 a/F	paziente/cittadino
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	NON GRAVE	Angioedema, Eruzione cutanea maculare, Orticaria, Prurito.	Non ancora guarito	12 a/F	paziente/cittadino
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	NON GRAVE	Angioedema, Eruzione cutanea maculare, Orticaria, Prurito	Non ancora guarito	12 a/F	paziente/cittadino
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	NON GRAVE	Astenia, Iperpiressia, Parestesia.	risoluzione completa	18 a/F	Medico
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	NON GRAVE	Ipoacusia	Risoluzione con postumi	11 a/F	Medico
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	NON GRAVE	Piressia, Stanchezza, Dispnea	Risoluzione completa	28 a/F	Medico
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	7 a/M	altro operatore sanitario
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	7 a/M	altro operatore sanitario
VACCINO ROTAVIRUS	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	7 a/M	Altro operatore sanitario
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	NON GRAVE	Malessere, Piressia, Appetito ridotto, Crisi convulsiva.	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	NON GRAVE	Malessere, Piressia, Appetito ridotto, Crisi convulsiva.	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO	NON GRAVE	Dolore in sede di iniezione, Edema, Eritema, Prurito	Risoluzione completa	77 a/F	Medico
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	NON GRAVE	Orticaria	miglioramento	4 a/M	altro operatore sanitario

VACCINO	GRAVITA'	REAZIONE AVVERSA	ESITO	ETA'/SESSO	SEGNALATORE
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	NON GRAVE	Orticaria	miglioramento	4 a/M	altro operatore sanitario
VACCINO ROTAVIRUS	NON GRAVE	Orticaria	miglioramento	4 a/M	altro operatore sanitario
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	NON GRAVE	Iperpiressia, eruzione cutanea.	Risoluzione completa	2 a/F	Medico