

**CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE UMBRIA**

**Farmacosorveglianza:  
la segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci e  
vaccini in Umbria nel 2023**

**2024**

A cura di:

*Giampaolo Bucaneve\**  
*Rosalba Elisabetta Rocchi\**  
*Mariangela Rossi\**

\* Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Umbria

Fonte dei dati:

- Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA

# Sommario

<b>Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2023 .....</b>	<b>4</b>
<b>Fonte delle segnalazioni .....</b>	<b>8</b>
<b>Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età .....</b>	<b>10</b>
<b>Gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) .....</b>	<b>12</b>
<b>Esito delle segnalazioni .....</b>	<b>15</b>
<b>Decessi .....</b>	<b>17</b>
<b>Follow-up delle segnalazioni .....</b>	<b>20</b>
<b>Reazioni avverse (ADR) .....</b>	<b>22</b>
<b>Farmaci .....</b>	<b>24</b>
<b>Farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntionale .....</b>	<b>27</b>
<b>Vaccini .....</b>	<b>29</b>
<b>Conclusioni .....</b>	<b>35</b>
<b><i>Bibliografia</i> .....</b>	<b>37</b>
<b>ALLEGATO 1 .....</b>	<b>38</b>

# Farmacovigilanza: la segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini in Umbria nel 2023

## Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2023

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 2023 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).

Nel corso del 2023, in Umbria, sono state effettuate 337 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions), con una riduzione del 53% rispetto al 2022 (337 vs 721). Il 30% (101) delle 337 segnalazioni relative alla regione sono state direttamente inserite in EV dalle Aziende Farmaceutiche, per cui il numero effettivo delle segnalazioni effettuate da ciascuna Azienda sanitaria in Umbria nel 2023 è di 236 in totale. (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 2016	n.° ADR 2017	n.° ADR 2018	n.° ADR 2019	n.° ADR 2020	n.° ADR 2021	n.° ADR 2022	n.° ADR 2023
AIFA	0	0	0	0	0	7	0	0
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	40	81	65	54	103	1002	188	48
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	69	92	56	70	65	493	125	58
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	134	158	245	141	165	558	330	103
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	23	22	13	18	56	516	51	27
Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)						108	0	7
Eudravigilance (EV)			30	26	14	85	27	101
<b><i>Totale Regione Umbria</i></b>	<b>266</b>	<b>353</b>	<b>409</b>	<b>309</b>	<b>403</b>	<b>2769</b>	<b>721</b>	<b>337</b>

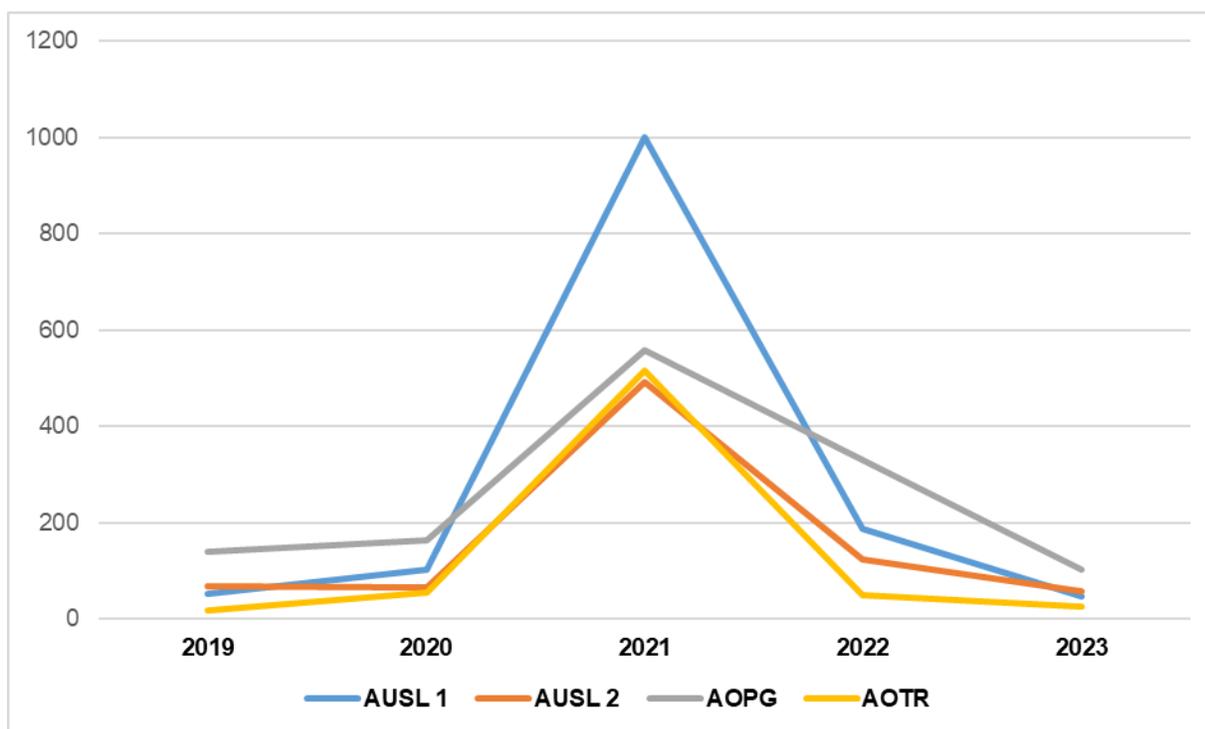
Il Centro regionale di Farmacovigilanza (CRFV), quando necessario, ha il compito di sostituire il Responsabile di Farmacovigilanza aziendale e quindi di inserire per suo conto anche le segnalazioni. Delle 7 segnalazioni inserite nel corso

del 2023 dal CRFV, 4 sono state inserite in RNF per conto della AOPG, 2 per conto della AUSL 2 ed 1 per conto della AUSL 1.

Ogni Azienda Sanitaria umbra ha effettuato in media circa 59 segnalazioni, con un "range" che oscilla tra un massimo di 103 per l'Azienda Ospedaliera di Perugia ed un minimo di 27 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 2019-2023**



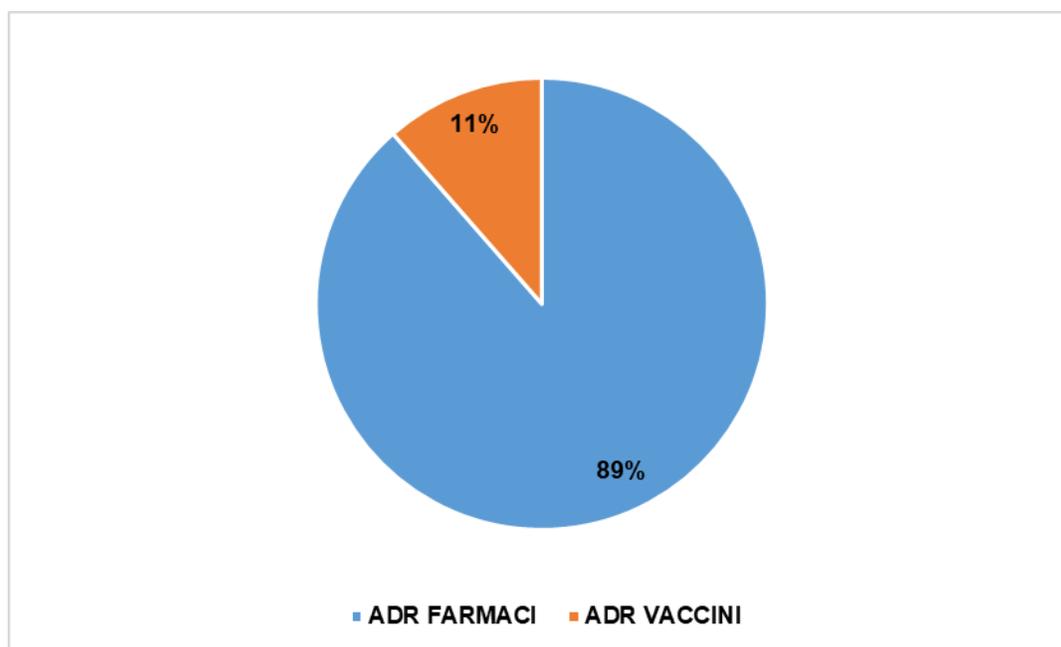
Il numero e il contenuto delle segnalazioni nel corso del 2023 sono più simili a quello del 2020, prima dell'inizio della campagna vaccinale anti Covid-19, piuttosto che al 2022 dove ancora era preponderante la segnalazione di ADR relative a vaccini anti Covid-19; per questo motivo, nelle tabelle e figure seguenti, il 2020 sarà utilizzato come metro di paragone per la valutazione delle attività di segnalazione del 2023 stesso. Il 2023 ha visto una riduzione del 39% delle segnalazioni rispetto al 2020. La deflessione ha riguardato tutte le Aziende, anche quelle, come l'Azienda Ospedaliera di Perugia, che "storicamente" è stata quella con il numero maggiore di segnalazioni (**Tabella 2.**).

**Tabella 2. Variazione in percentuale del numero delle segnalazioni nel corso del 2023 rispetto al 2020 riferita a ciascuna Azienda sanitaria.**

Azienda Sanitaria	Numero ADR 2020	Numero ADR 2021	Numero ADR 2022	Numero ADR 2023	Δ% 2023 vs 2020
A. USL Umbria 1	103	1004	188	48	-53%
A. USL Umbria 2	65	597	125	58	-11%
Az. Osped. Perugia	165	560	330	103	-37%
Az. Osped. Terni	56	516	51	27	-52%
<b>Totale regione Umbria</b>	<b>389</b>	<b>2677</b>	<b>694</b>	<b>236</b>	<b>-39%</b>

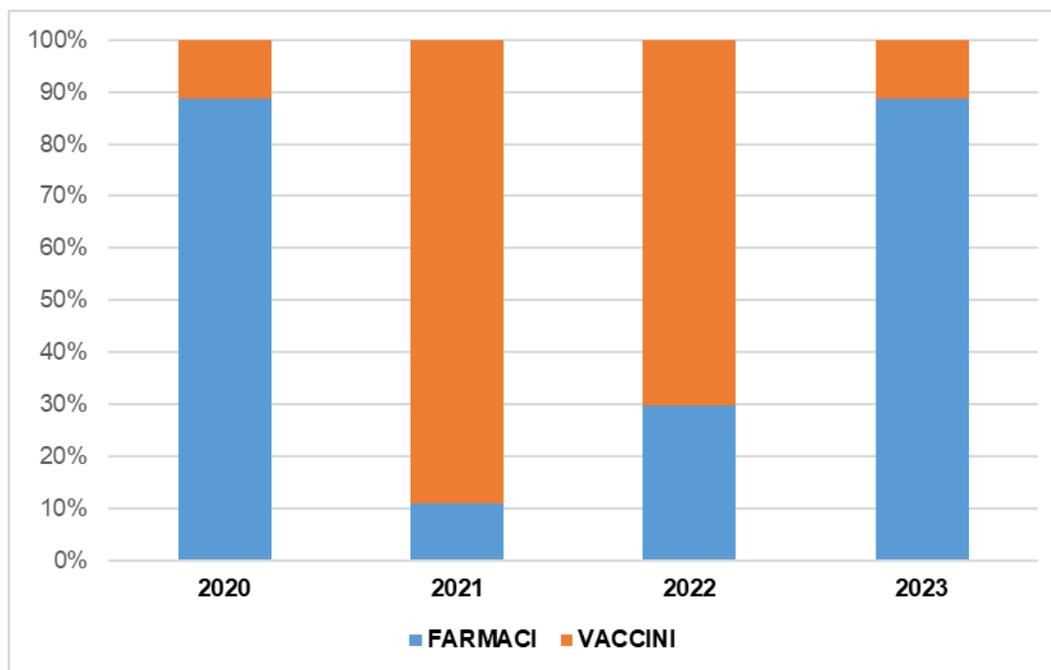
Il 2021 e 2022 sono stati caratterizzati da segnalazioni riguardanti i vaccini, essenzialmente i vaccini anti COVID-19, a scapito delle segnalazioni dove era coinvolto un farmaco. Nel 2023 la situazione si è invertita tornando alle proporzioni tra segnalazioni per farmaci e vaccini al periodo pre-campagna vaccinale. **(Figura 2).**

**Figura 2. Suddivisione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini nel corso del 2023**



A conferma di quanto precedentemente detto, la **Figura 3** mostra come nel corso degli ultimi anni il rapporto delle segnalazioni farmaci vs vaccini si sia invertito, per poi tornare agli “equilibri” del periodo pre-campagna vaccinale.

**Figura 3. Confronto in percentuale delle segnalazioni da farmaci e da vaccini negli ultimi quattro anni.**



Aldilà di quale sia l'oggetto della segnalazione, ossia se farmaco o vaccino, è indubbio un progressivo calo delle segnalazioni.

La **Tabella 3** distingue le ADR verificatesi effettivamente nel 2023 da quelle insorte in anni precedenti ed inserite comunque nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel corso del 2023 stesso.

**Tabella 3. Numero di ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2023 suddivise per data di insorgenza.**

Anno di insorgenza delle ADR	ADR inserite nel 2023
<b>2013</b>	1
<b>2017</b>	2
<b>2018</b>	2
<b>2019</b>	3
<b>2020</b>	3
<b>2021</b>	15
<b>2022</b>	71
<b>2023</b>	137
<b>non disponibile</b>	1
<b>TOTALE</b>	236

## Fonte delle segnalazioni

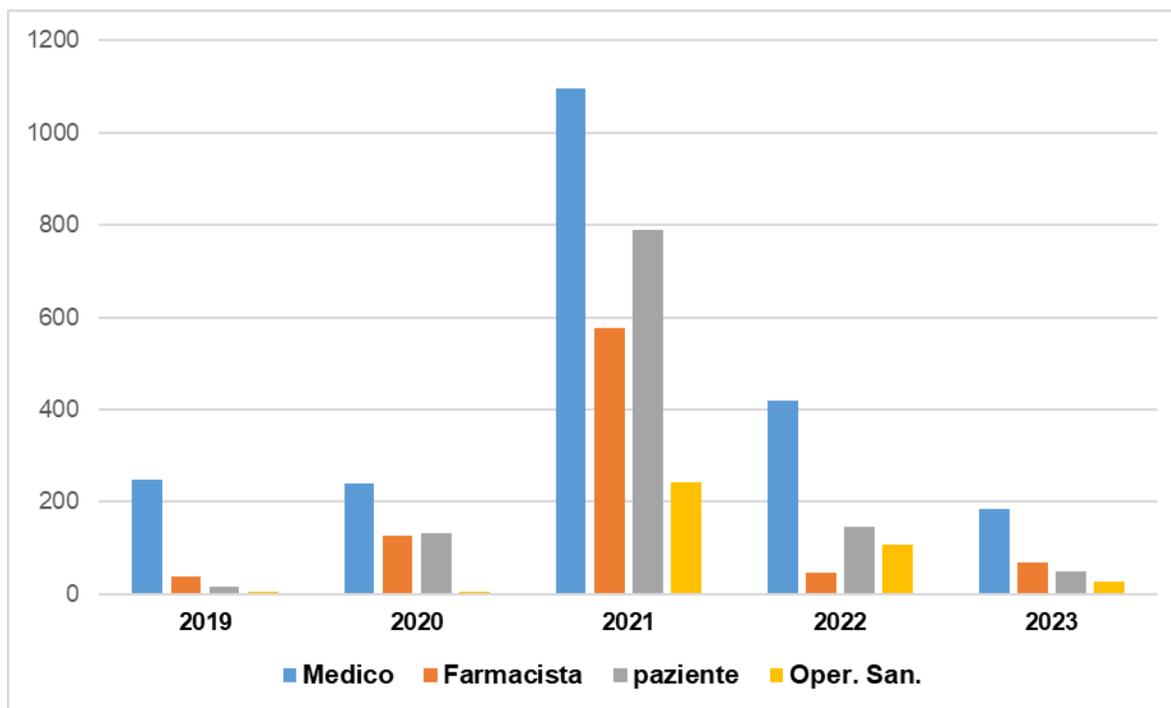
Per quanto riguarda la **tipologia dei segnalatori (Tabella 4 e Figura 4)**, ancora una volta, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione Umbria sebbene in maniera abbastanza fluttuante.

**Tabella 4. Numero di segnalazioni in Umbria nell' anno 2023 suddivise per qualifica del segnalatore**

Fonte	Farmaci e vaccini	Percentuale
<b>MEDICO</b>	185	55%
<b>FARMACISTA</b>	68	20%
<b>PAZIENTE/CITTADINO</b>	49	15%
<b>ALTRO OPERATORE SANITARIO</b>	28	8%
<b>ALTRO</b>	7	2%

Da notare che i "Farmacisti" che segnalano sono quasi esclusivamente quelli appartenenti ad aziende ospedaliere, mentre i farmacisti del territorio sembra non siano molto sensibili alle problematiche della farmacovigilanza. L'intensa partecipazione alla segnalazione, avvenuta nel corso del 2021 e 2022, da parte dei cittadini e degli altri operatori sanitari sembra non sia stata una vera e propria "svolta" della farmacovigilanza, ma piuttosto un fenomeno sporadico che purtroppo non trova conferma negli anni post-campagna vaccinale anti Covid-19.

**Figura 4. Numero ADR suddivise per FONTE principale di segnalazione – Anni 2019-2023**



Relativamente ai tassi di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria (**Tabella 5**), anche per il 2023, 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 39 ADR/100.000 abitanti. Tuttavia, c'è da sottolineare due aspetti: il primo è che a livello regionale il valore soglia viene raggiunto e superato solo aggiungendo nel conteggio anche le segnalazioni provenienti dalle Aziende Farmaceutiche che sono obbligate dalla normativa a riportare nella rete europea di farmacovigilanza, Eudravigilance (EV), qualunque ADR interessante la specialità medicinale da loro prodotta, anche quelle reperite in letteratura (pubblicazioni di studi scientifici) o nel web (forum di cittadini); il secondo è che a livello regionale c'è una distribuzione disomogenea delle segnalazioni tale che il raggiungimento del valore soglia viene ottenuto solo in alcune Aziende.

Infatti, individuando geograficamente nell'ambito regionale due aree vaste: **l'Area Umbria Centro Nord** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 1 e l'azienda Ospedaliera di Perugia) e **l'Area Umbria Centro-Sud** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 2 e l'azienda Ospedaliera di Terni), il livello adeguato di segnalazioni rapportate alla densità di popolazione è raggiunto solo dall'area di centro-Sud (**Figura 5 e Tabella 5**). È interessante notare che, fino a un paio di anni fa, era l'area centro Nord la sola a raggiungere il valore soglia.

**Figura 5. Distribuzione delle Segnalazioni di ADR nel territorio regionale umbro. Anno 2023**



**AREA UMBRIA CENTRO NORD:**

640.482 Abitanti: **151 segnalazioni**  
**23 segnalazioni/100.000 abitanti**



**AREA UMBRIA CENTRO SUD:**

218.330 Abitanti: **85 segnalazioni**  
**39 segnalazioni/100.000 abitanti**



**Tabella 5. Distribuzione del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nelle aree centro Nord e centro Sud dell'Umbria nel corso del 2023.**

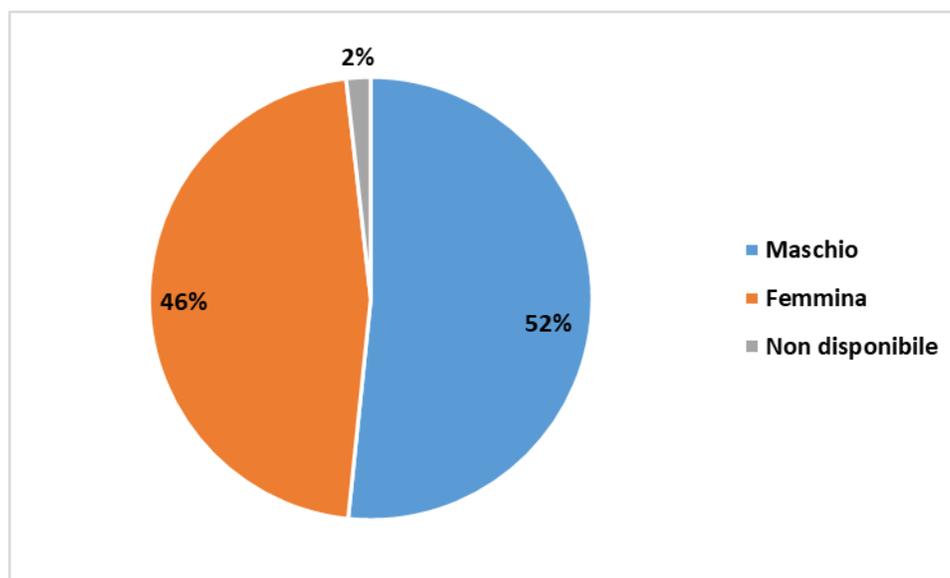
AZIENDA SANITARIA	ADR	Popolazione*	ADR per 100.000ab.
USL UMBRIA 1	48		
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	103		
<b>AREA UMBRIA Centro Nord</b>	<b>151</b>	<b>640.482</b>	<b>23</b>
USL UMBRIA 2	58		
AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA - TERNI	27		
<b>AREA UMBRIA Centro Sud</b>	<b>85</b>	<b>218.330</b>	<b>39</b>
<b>TOTALE (Regione Umbria 2022) incluso EV (101 casi)</b>	<b>337</b>	<b>858.812</b>	<b>39</b>

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

### Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età

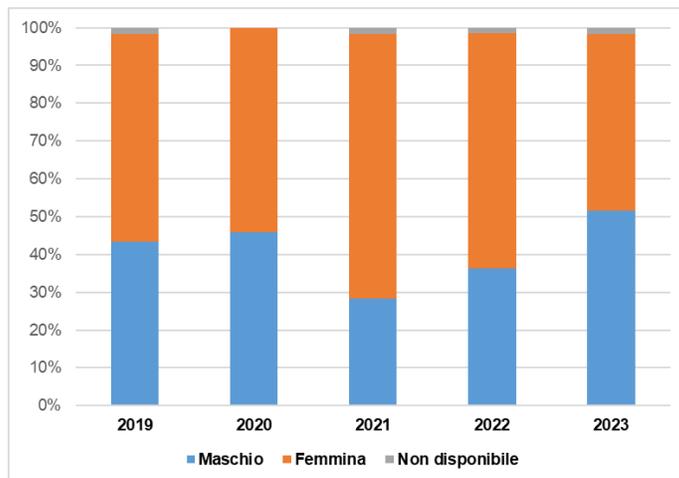
La **Figura 6** illustra l'analisi delle ADR per **sesso**. Nel corso del 2023, i due sessi sono stati coinvolti in una ADR in maniera pressoché uguale (rapporto M:F=1,1), c'è stata una lievissima prevalenza di reazioni avverse ad almeno un farmaco/vaccino nel sesso maschile (M 174 vs. F 157). La letteratura, riporta che è solitamente il sesso femminile ad essere più colpito<sup>1-7</sup>.

**Figura 6. Segnalazioni di ADR nel 2023 nei due sessi.**



Nel corso degli anni ci sono state piccole oscillazioni, soprattutto evidenti nel 2021 e 2022, ma più o meno il rapporto M:F è sempre stato di 1:1(**Figura 7**).

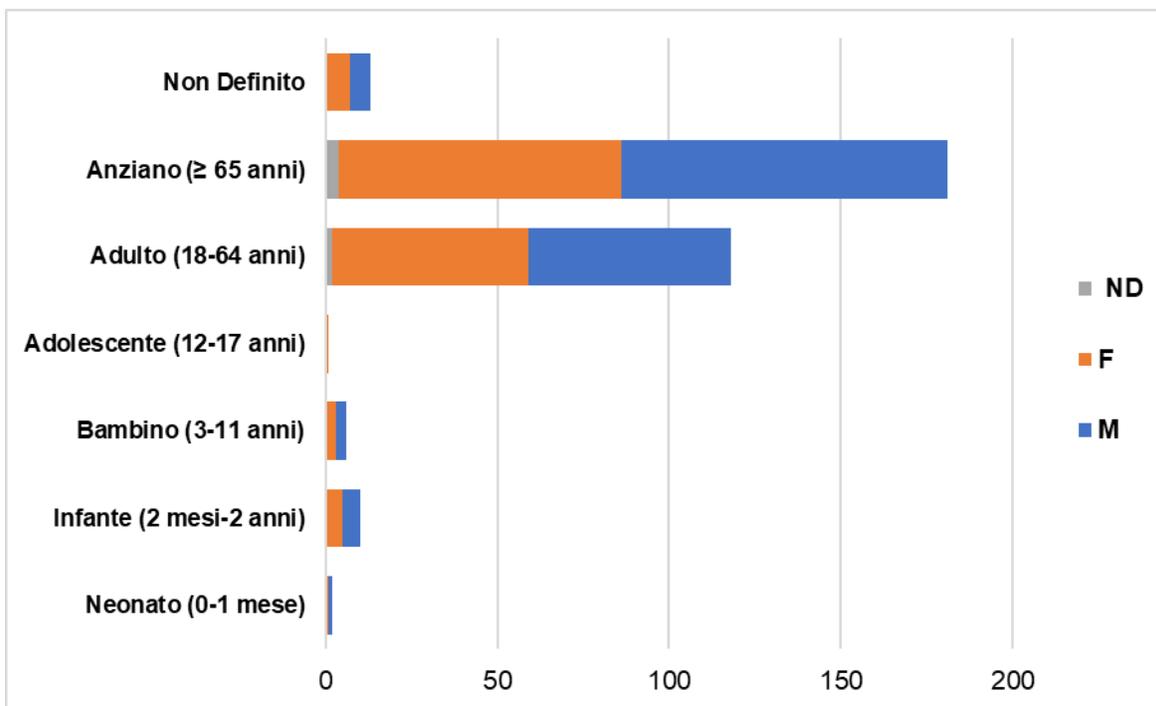
**Figura 7. Numero di segnalazioni suddivise per sesso. Periodo 2019-2023 Umbria**



Nella **Figura 8** viene riportato il numero delle segnalazioni distribuite per fascia di età.

L'età più colpita è quella superiore ai 65 anni, che rappresenta il 55% delle segnalazioni, seguita dalla popolazione adulta che rappresenta il 36% .

**Figura 8. Distribuzione delle segnalazioni 2023 per fascia d'età e per sesso**



## Gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR)

A partire dal Giugno 2022 le schede di segnalazione di reazione avversa e, di conseguenza, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, hanno subito dei profondi cambiamenti dovuti all'adeguamento della scheda di segnalazione stessa al formato europeo. Nel nuovo formato europeo (R3) non è più sufficiente una descrizione generale del caso clinico come veniva fatto nel vecchio formato di scheda (R2), ma vanno specificate le singole reazioni avverse (ADR) osservate e per ciascuna di esse vanno indicate la gravità, comprensiva del relativo criterio di classificazione (per esempio: ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, altra condizione clinicamente rilevante ecc...), la durata e l'esito. Questa nuova modalità di segnalazione comporta che per alcuni ambiti il conteggio delle frequenze non sia basato sull'intera scheda ma sulla singola reazione riportata nella scheda stessa. In generale, il singolo caso e cioè la singola scheda di segnalazione viene considerata GRAVE se all'interno viene riportata anche una singola reazione (ADR) definita come "grave"; invece è considerata NON GRAVE se le ADR riportate nella segnalazione sono tutte "non gravi". Per esempio, una scheda riferisce due reazioni avverse: malessere ed embolia polmonare. È possibile che il termine "malessere" sia indicato come "non grave" mentre "embolia polmonare" come "grave-ospedalizzazione" e "grave-pericolo di vita". Quindi quella stessa scheda (ovvero il singolo caso clinico) sarà considerata come GRAVE mentre, dal punto di vista delle reazioni, sarà conteggiata come "non grave", ma anche come "grave-ospedalizzazione" e come "grave-pericolo di vita".

Questa premessa è necessaria al fine di comprendere le tabelle e le figure che verranno presentate di seguito. Tutti i valori riportati si riferiranno alla singola reazione avversa presente nella scheda e non all'intera scheda di segnalazione, i totali invece si riferiranno al numero di schede, cioè ai singoli casi clinici (cioè pazienti coinvolti). Per i suddetti motivi, i totali molto spesso non coincideranno con la somma delle singole voci riportate nelle rispettive tabelle, dato che una singola scheda di segnalazione può contenere più di una reazione avversa (ADR) e ciascuna reazione può avere una gravità diversa ed un esito diverso.

Nelle **Tabelle 6 e 7** sono riportate le segnalazioni dell'anno 2023 suddivise per criterio di gravità e per ASL di provenienza includendo anche il dato dei decessi cronologicamente correlati. Del totale delle 337 schede di segnalazioni di sospette ADR raccolte nel 2023, circa il 57% (210/337 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come non gravi.

**Tabella 6. Totale delle segnalazioni 2023 suddivise per criterio di gravità (percentuale sul numero totale delle ADR)**

Criterio Gravità	N° ADR (% sul totale delle ADR)
<b>NON GRAVE</b>	<b>210 (57%)</b>
<b>GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE</b>	<b>28 (8%)</b>
<b>GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE</b>	<b>90 (25%)</b>
<b>GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE</b>	<b>3 (1%)</b>
<b>GRAVE - PERICOLO DI VITA</b>	<b>22 (6%)</b>
<b>GRAVE - DECESSO</b>	<b>13 (4%)</b>
<b>TOTALE schede di segnalazione</b>	<b>337</b>

Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N°7 della scheda unica (morte, pericolo di vita, invalidità grave o permanente, ospedalizzazione, altra condizione clinicamente rilevante), sia alla natura dell'evento avverso che può essere di per sé grave, secondo i criteri stabiliti dall'OMS.

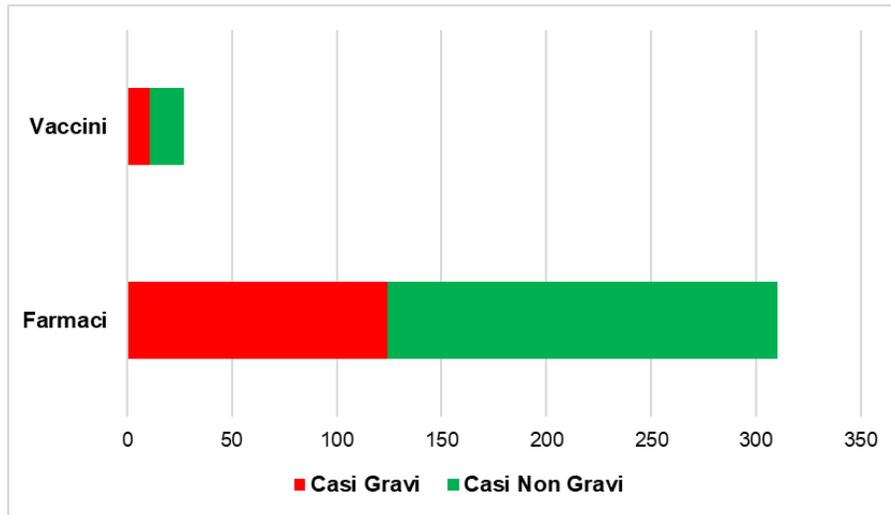
**Tabella 7. Schede di segnalazioni 2023 suddivise per gravità e per ASL/AO di insorgenza**

Struttura Sanitaria	Schede Gravi	Schede Non gravi	Totale	Decessi	% decessi sul totale di schede Gravi
<b>USL UMBRIA 1</b>	13	35	48	0	0
<b>USL UMBRIA 2</b>	10	48	58	1	10%
<b>AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</b>	59	44	103	7	12%
<b>AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI</b>	22	5	27	2	9%
<b>EUDRAVIGILANCE</b>	31	70	101	3	10%
<b>TOTALE</b>	<b>135</b>	<b>202</b>	<b>337</b>	<b>13</b>	<b>10%</b>

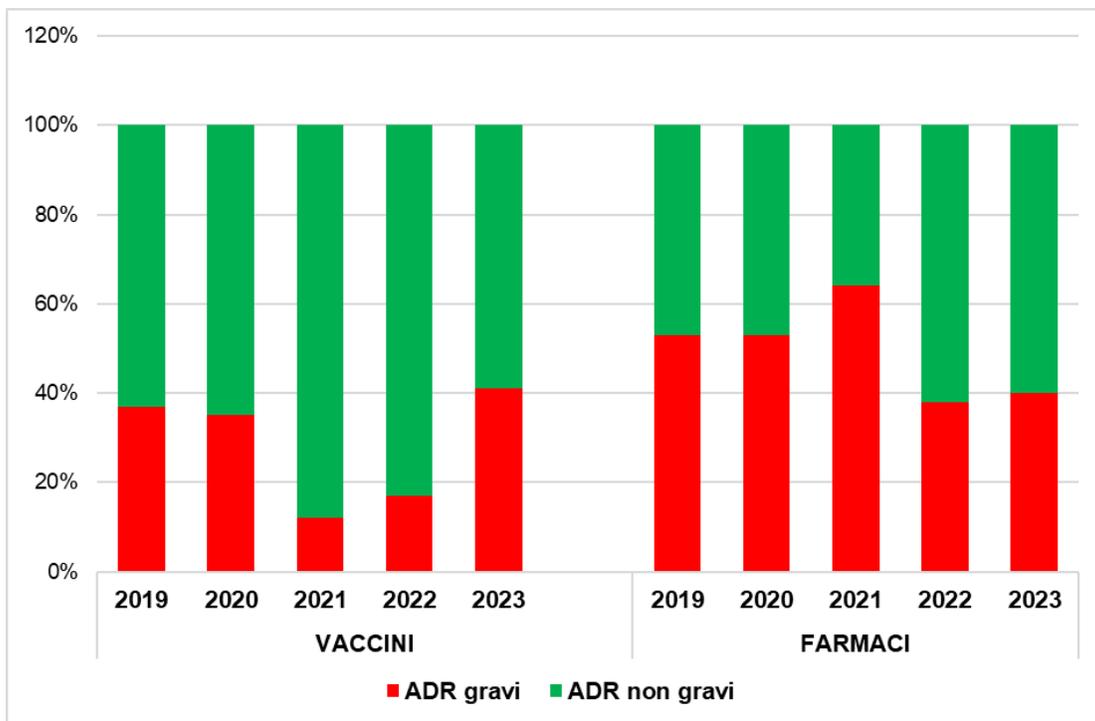
Nella **figura 9** vengono messe a confronto le segnalazioni (ovvero i casi clinici) gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini. In valore percentuale sia per farmaci che per i vaccini circa il 40% delle segnalazioni risulta classificata come "grave" (40% delle segnalazioni per farmaci e 41% delle segnalazioni per vaccini)

Nel confronto con gli anni precedenti e parlando sempre in valori percentuali, le segnalazioni di casi considerati gravi e che hanno coinvolto un vaccino sono aumentate del 24% rispetto al 2022 (23% vs 18%) ma sono pur sempre inferiori al 2020 (23% vs 57%) (**Figura 10**). Il fenomeno è da imputare al cambiamento dell'oggetto delle segnalazioni di ADR nel corso del 2023 rispetto al precedente biennio. Il 2021 e 2022, come già più volte sottolineato, hanno avuto come principale oggetto della segnalazione un vaccino anti Covid-19 che, notoriamente, ha dimostrato un profilo di sicurezza migliore rispetto ad altri vaccini ed ai farmaci in generale, determinando una raccolta di segnalazioni con un livello di gravità inferiore rispetto alle segnalazioni per i farmaci e per gli altri vaccini.

**Figura 9. Rappresentazione grafica (in numero assoluto) dei casi gravi e non gravi relativi a farmaci e vaccini nel 2023 in Umbria.**



**Figura 10. Rappresentazione dei casi Gravi e Non gravi espressi in percentuale sul totale delle segnalazioni per anno. Confronto anni 2019-2023**



## Esito delle segnalazioni

Relativamente all'esito di tutte le segnalazioni inserite in Rete nel corso del 2023, nella **Tabella 8**, viene riportato il dato suddiviso per Azienda territoriale o ospedaliera di appartenenza sia in numero assoluto che in percentuale.

A differenza degli altri anni, non possiamo più parlare dell'esito del singolo caso clinico riportato nella scheda di segnalazione, perché a causa delle modifiche apportate alle schede di segnalazione nel Giugno del 2022, in linea con la normativa europea, le valutazioni vengono fatte sulla singola ADR, cioè sulla singola reazione avversa e non più sull'intera scheda. Nella **Tabella 9** viene riportato l'esito delle singole reazioni avverse, suddivise per Azienda sanitaria di segnalazione ed espresse in valore percentuale sul totale delle reazioni avverse registrate in tutti i 337 casi inseriti nella RNF.

**Tabella 8. Esito delle singole reazioni avverse (espresso in percentuale) riportate in ciascuna scheda di segnalazione suddivise per Azienda. Umbria anno 2023**

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 disponibili (% sul totale delle ADR)
<b>AUSL UMBRIA N. 1</b>	59%	7%	13%	19%	0	1%
<b>AUSL UMBRIA N. 2</b>	67%	2%	11%	19%	2%	0
<b>AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</b>	60%	1%	21%	11%	7%	0
<b>AZIENDA OSPEDALIERA TERNI</b>	75%	0	10%	7%	7%	2%
<b>EUDRAVIGILANCE</b>	19%	0	3%	12%	3%	63%
<b>TOTALE espresso in % sul totale delle ADR riportate in ciascuna scheda</b>	<b>51%</b>	<b>2%</b>	<b>12%</b>	<b>14%</b>	<b>4%</b>	<b>17%</b>

Le **Figure 11 a e b** danno una rappresentazione grafica dell'esito delle segnalazioni distinguendo tra farmaci e vaccini.

Figura 11 a. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti farmaci.2023

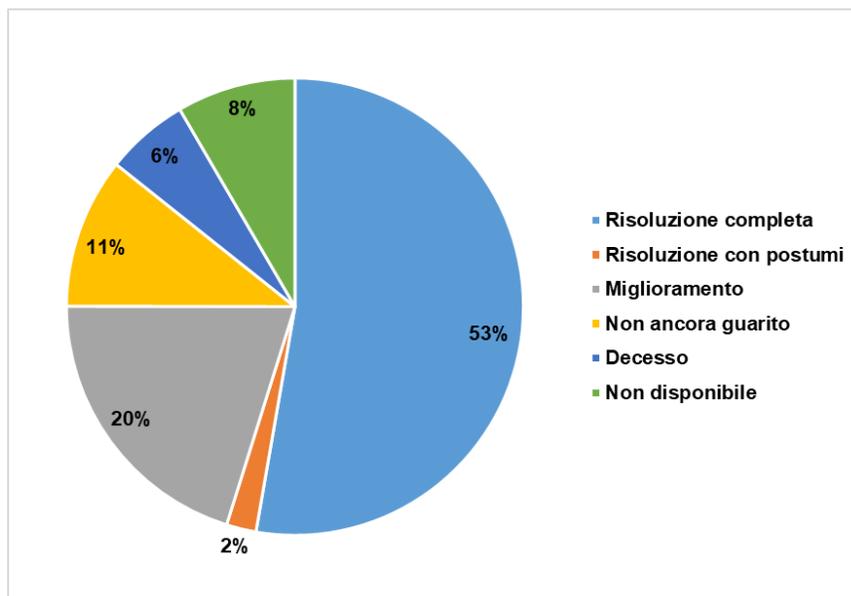
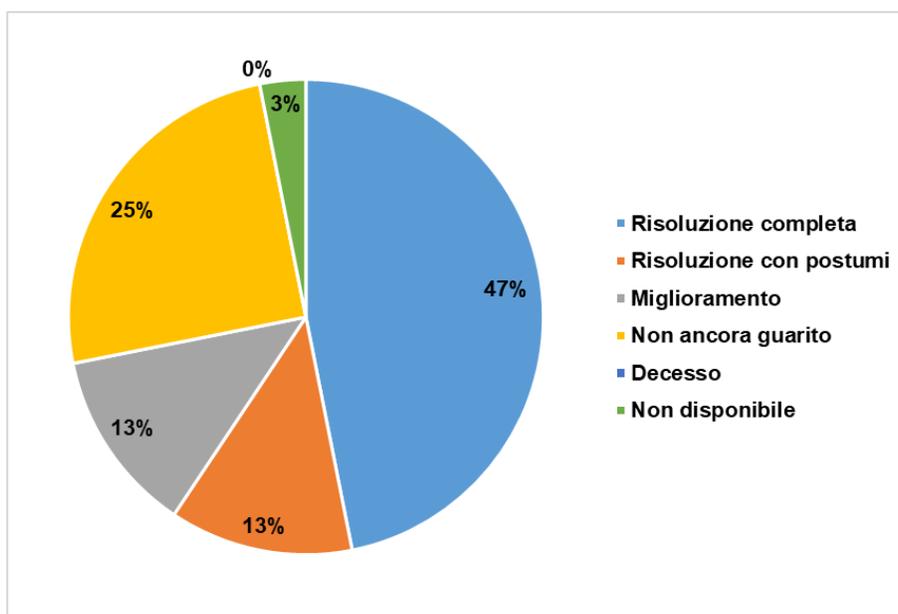


Figura 11 b. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti vaccini.2023



## Decessi

Per quanto riguarda la mortalità generale segnalata come cronologicamente associata alla somministrazione di un farmaco o di un vaccino, la **Tabella 9**, mette in evidenza un aumento del numero dei decessi segnalati.

**Tabella 9. Mortalità generale negli anni rispetto al totale delle segnalazioni (gravi e non gravi). Confronto 2018-2023**

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%
2023	13/337	4%

In particolare, dei 13 decessi segnalati nel corso del 2023, 10 sono stati inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e quindi provenienti da segnalazioni inserite nel database da operatori sanitari della regione e 3 sono provenienti da Eudravigilance (EV), cioè sono segnalazioni inserite nella rete europea di farmacovigilanza dalle Aziende farmaceutiche, che hanno l'obbligo di riportare nel database europeo tutti i casi di sospette reazioni avverse di cui sono venuti a conoscenza e che riguardano la specialità medicinale di cui hanno l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tra i decessi inseriti nella RNF: 9 (7 per l'AOPG e 2 per l'AOTR) sono stati individuati nel corso di uno studio osservazionale post-marketing riguardante gli anticoagulanti orali che si è svolto nei Pronto Soccorso degli Ospedali di Terni e di Perugia e che ha l'obiettivo di identificare tutti i casi che presentano effetti emorragici maggiori correlati o meno all'utilizzo di farmaci anticoagulanti orali. Di questi 9 decessi, 5 sono avvenuti nel corso del 2022 e 3 nel corso del 2023.

Nella **Tabella 10** vengono riassunte le caratteristiche dei 13 casi.

**Tabella 10. Sintesi dei 13 decessi segnalati nel 2023.**

Età/sexo	Farmaco sospetto	Reazione avversa	Patologie concomitanti	Segnalatore	Tipo di segnalazione	Provenienza
86 a./F	LEVODOPA + CARBIDOPA	Insufficienza respiratoria	ND	Paziente/cittadino	Da studio	EV
ND/M	OSSIGENO	Insufficienza respiratoria;	ND	Paziente/cittadino	Spontanea	EV
76 a/F	ECULIZUMAB	Infezione da Klebsiella pneumoniae; shock settico; insufficienza respiratoria;	Mieloma multiplo; Frattura patologica delle vertebre; epilessia; Iipertensione	Medico; Paziente/cittadino	Spontanea	EV
80 a/M	PIRFENIDONE	Insufficienza epatica acuta da farmaci; Disturbo della coagulazione	fibrosi polmonare cronica; insufficienza respiratoria cronica.	Medico	Spontanea	RNF
62 a/F	PEMBROLIZUMAB PEMETREXED	Colite immuno-mediata	adenocarcinoma polmonare al IV stadio; Neutropenia; Diverticolosi del colon	Medico	Spontanea	RNF
90 a/F	APIXABAN	Rettorragia	Fibrillazione atriale; cardiopatia ipertrofica; Coinfezione HCV; Epilessia; Insufficienza renale cronica; Malassorbimento.	Farmacista	Da studio	RNF
89 a/F	RIVAROXABAN	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale; Diabete mellito di tipo 2; Insufficienza venosa.	Farmacista	Da studio	RNF
85 a/F	DABIGATRAN	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale; Iipertensione; Artrite reumatoide; Insufficienza venosa.	Farmacista	Da studio	RNF
75 a/M	APIXABAN	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale; Ictus ischemico; DM di tipo II; Iipertensione.	Farmacista	Da studio	RNF
77 a/M	WARFARIN	Ulcera gastrica acuta; Ematemesi.	Fibrillazione atriale; Insufficienza renale cronica in dialisi.	Farmacista	Da studio	RNF
79 a/M	RIVAROXABAN	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale; Iipertensione.	Farmacista	Da studio	RNF
90 a/M	RIVAROXABAN	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale; BPCO	Farmacista	Da studio	RNF
71 a/M	WARFARIN	Emorragia di ulcera gastrointestinale	Fibrillazione atriale; Cardiopatia ischemica; Ictus cerebellare; Insufficienza renale cronica.	Farmacista	Da studio	RNF

**LEGENDA:**

ND: dato non disponibile

EV: Eudravigilance

RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella **Tabella 11** viene riportata la mortalità generale rispetto alle sole reazioni gravi negli ultimi 5 anni.

**Tabella 11. Mortalità negli anni rispetto alle sole ADR gravi. Confronto 2019-2023.**

Anni	N. decessi/ totale ADR GRAVI	Percentuale decessi su ADR GRAVI
2019	8/175	4,5%
2020	11/228	4,8%
2021	36/487	7,4%
2022	3/168	1,7%
2023	13/135	9,6%

Le 135 segnalazioni gravi riportate nel 2023 comprendono 105 segnalazioni inserite direttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e 30 inserite in Eudravigilance (EV) dalle Aziende Farmaceutiche.

Dei tredici decessi registrati in RNF nel corso del 2023, nove (1 proveniente da EV e 8 dalla RNF) sono stati individuati nel corso di studi di farmacovigilanza osservazionali post-marketing. 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 12** riporta il dato dei decessi "ripulito" dal fattore "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.

**Tabella 12. Mortalità negli anni riferita alle sole ADR GRAVI escludendo i casi derivati da studi osservazionali e quelli recuperati da database regionali. Confronto 2019-2023.**

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)
2019	7/175	4,0%
2020	11/228	4,8%
2021	20/487	4,1%
2022	0/168	0
2023	4/135	2,9%

Nessun decesso è stato cronologicamente correlato con la somministrazione di un vaccino.

## Follow-up delle segnalazioni

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 della reazione avversa e/o comunque riporti tutte le principali informazioni utili alla valutazione del caso. 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” o che non abbia riferito delle informazioni importanti ai fini della valutazione della segnalazione stessa. Nel corso del 2023, sono state considerate “perse al follow-up” 34 segnalazioni, pari al 14% del totale delle schede inserite (34/236) (**Tabella 13**). Va specificato che in questa valutazione possiamo considerare le sole segnalazioni inserite nella RNF dagli operatori sanitari o dai cittadini, escludendo le segnalazioni inserite in Eudravigilance dalle Aziende Farmaceutiche, sulle quali il Responsabile locale di Farmacovigilanza non ha possibilità di intervenire.

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 2023 l’Azienda Ospedaliera di Perugia è quella che ha una percentuale maggiore di schede non concluse.

**Tabella 13. Numero di segnalazioni perse al follow-up, escluse quelle provenienti da EUDRAVIGILANCE. Anno 2023**

Azienda	Segnalazioni perse al Follow-up	Totale segnalazioni inserite nella RNF nel 2023	Percentuale di segnalazioni perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell'anno
AUSL UMBRIA N. 1	7	48	15%
AUSL UMBRIA N. 2	8	58	14%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	18	103	17%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	1	27	4%
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>236</b>	<b>14%</b>

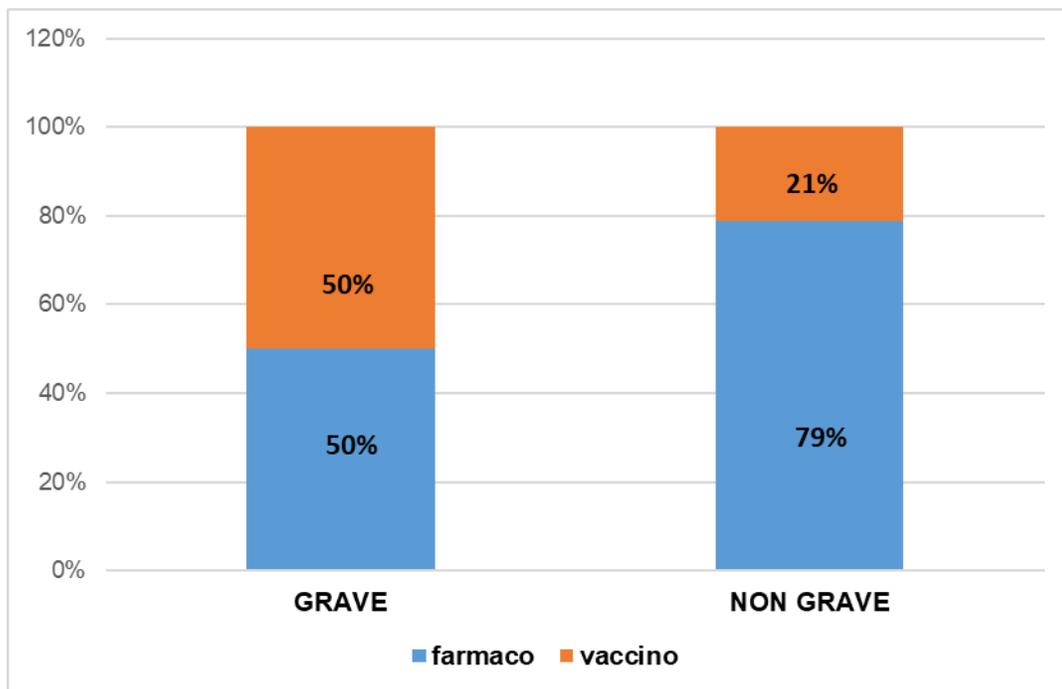
In realtà, le segnalazioni definite come “perse al follow-up”, non sono dovute al mancato controllo nell’esito della ADR da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza o al mancato tentativo di recuperare tutte le informazioni necessarie, ma piuttosto a due fattori fondamentali:

- 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 molto frequente soprattutto nelle segnalazioni dove viene denunciata un'efficacia terapeutica assente o ridotta di un farmaco biologico rispetto all'originator o dell'equivalente rispetto al cosiddetto *brand*.

Nella **Figura 12** viene rappresentata la distribuzione percentuale delle ADR gravi e non gravi perse al follow-up suddivise tra farmaci e vaccini. La percentuale di reazioni avverse perse al follow-up riguarda nel 69% dei casi segnalazioni che coinvolgono uno o più farmaci (49/71).

**Figura 12. ADR non concluse: rappresentazione delle ADR da farmaci e vaccini suddivise per gravità. Anno 2022**



## Reazioni avverse (ADR)

Nella **Tabella 14** 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 delle singole reazioni avverse segnalate durante l'anno 2023. Il totale delle ADR (intese come singole reazioni avverse) riportate nella tabella (nr. 522) non corrisponde al totale delle singole segnalazioni (nr. 336) in quanto in ogni singola scheda di segnalazione potevano essere presenti più ADR e più sedi anatomiche interessate. Come si evince dalla stessa tabella, ai primi posti troviamo le reazioni interessanti l'apparato gastroenterico (14,0%), i quadri patologici sistemici e coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco (13,8%), le reazioni avverse a carico di cute e sottocute (12,3%), le patologie del Sistema Nervoso (11,1%) e quelle interessanti l'apparato respiratorio (6,1%) che nel loro insieme rappresentano quasi il 60% di tutte le reazioni segnalate.

**Tabella 14. Distribuzione delle segnalazioni per System Organ Class (SOC) in Umbria. Anno 2023**

MedDRA SOC* (Abbreviazione)	Numero reazioni	Percentuale
Patologie gastrointestinali (GASTR)	73	14,0%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL)	72	13,8%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (SKIN)	64	12,3%
Patologie del sistema nervoso (NERV)	58	11,1%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (RESP)	32	6,1%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura (Inj&P)	31	5,9%
Esami diagnostici (INV)	25	4,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD)	25	4,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC)	20	3,8%
Patologie vascolari (VASC)	18	3,4%
Patologie cardiache (CARD)	17	3,3%
Infezioni ed infestazioni (INFEC)	14	2,7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione (METAB)	10	1,9%
Patologie dell'orecchio e del labirinto (EAR)	10	1,9%
Disturbi psichiatrici (PSYCH)	9	1,7%
Patologie dell'occhio (EYE)	9	1,7%
Patologie renali e urinarie (RENAL)	8	1,5%
Problemi di prodotto (PROD)	8	1,5%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella (REPRO)	5	1,0%
Patologie epatobiliari (HEPAT)	5	1,0%
Circostanze sociali (SocCl)	2	0,4%
Disturbi del sistema immunitario (IMMUN)	2	0,4%
Patologie congenite, familiari e genetiche (CONG)	2	0,4%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) (NEOPL)	2	0,4%
Patologie endocrine (ENDO)	1	0,2%

\*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. È 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. gastrointestinali (14%): diarrea, emorragia, nausea, vomito.

Pat. Generali (13,8%): astenia, farmaco inefficace, aggravamento della patologia.

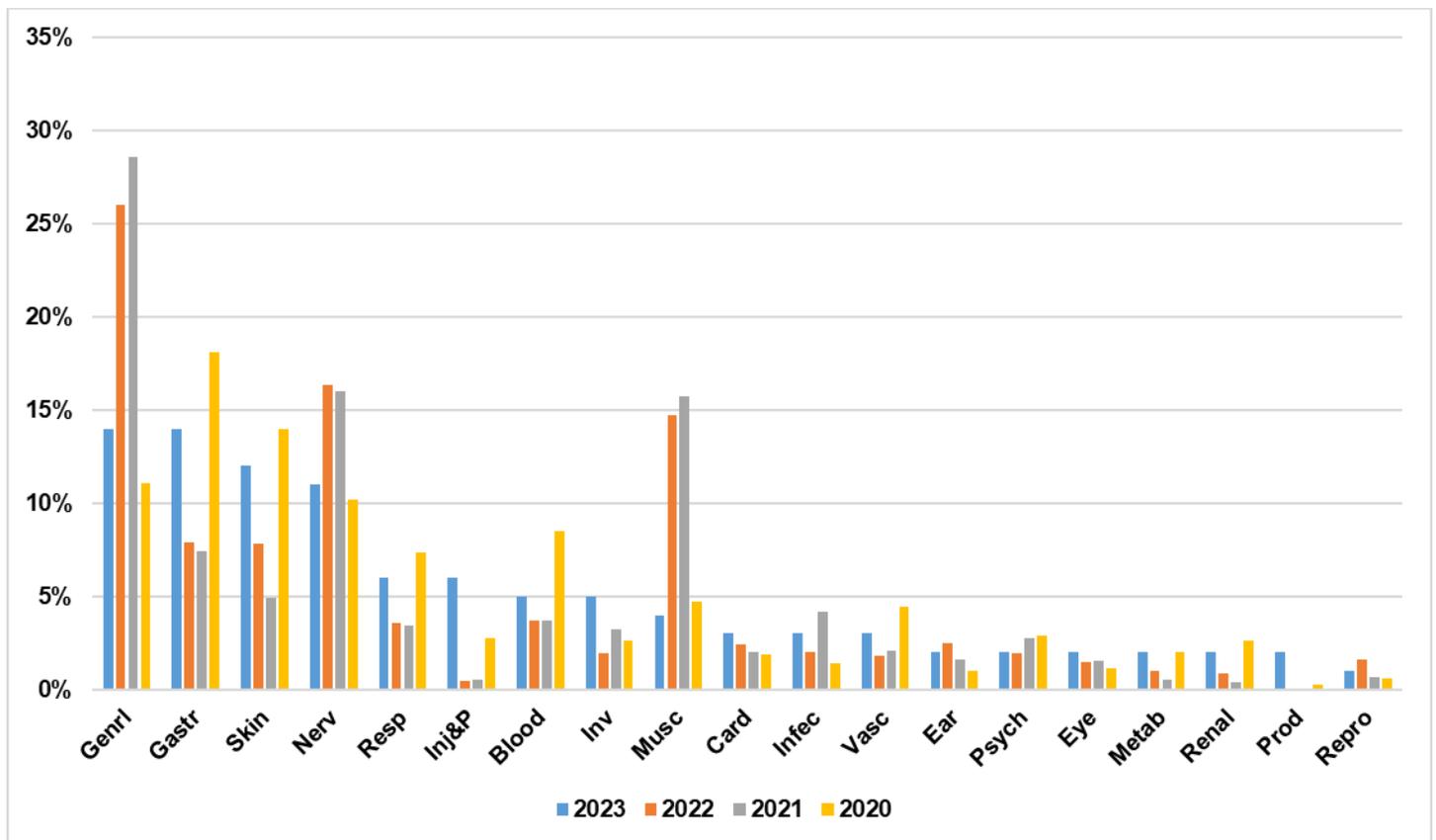
Pat. della cute e del sottocute (12,3%): psoriasi, eritema, orticaria, prurito.

Pat. del Sistema Nervoso (11,1%): Emorragia cerebrale, cefalea, disturbo dell'eloquio.

Pat. apparato respiratorio (6,1%): dispnea, tosse.

Nella figura seguente (**Figura 13**) è rappresentata la distribuzione delle sedi interessate dalle varie reazioni negli ultimi quattro anni. Il biennio 2021-2022 è stato fortemente influenzato dalla campagna vaccinale per cui le sedi prevalentemente interessate dalle reazioni sono quelle tipiche date dalla somministrazione di vaccini, mentre le sedi anatomiche interessate nel 2023 sono più simili a quelle del 2020, prima della campagna vaccinale.

**Figura 13. Differenza nella distribuzione delle sedi anatomiche interessate, confronto tra 2020, 2021, 2022 e 2023.**



## Farmaci

La **Figura 14** riporta le segnalazioni effettuate in Umbria nel 2023, specificando la classe di farmaci interessata utilizzando la Classificazione ATC per 1°livello (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica) espresse in percentuale.

La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2023 è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** che rappresenta il 37% delle segnalazioni totali. In questo gruppo, gli inibitori del TNF alfa (adalimumab, etanercept e certolizumab) sono i più rappresentati. I **Farmaci per sangue ed organi emopoietici (classe ATC B)** rappresentano il 19% del totale delle segnalazioni. In questa classe, prevalgono gli antitrombotici (ATC B01) e tra questi, gli inibitori del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban). Seguono, per frequenza di segnalazione in questa classe terapeutica, gli inibitori dell'aggregazione piastrinica (clopidogrel) e gli antagonisti della vitamina K (warfarin). Il dato relativo ai farmaci del Gruppo ATC B è da ricondurre al fatto che dal 2020 è attivo un protocollo di farmacovigilanza attiva nei Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni che prevede il monitoraggio dei ricoveri conseguenti a condizioni emorragiche non traumatiche in corso di terapia con anticoagulanti.

**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, oltre che l'ossigeno. Sono il 12% del totale delle ADR da farmaci. Le segnalazioni che hanno l'ossigeno tra i principi attivi coinvolti, in realtà si riferiscono a segnalazioni provenienti da Eudravigilance inserite da Aziende Farmaceutiche.

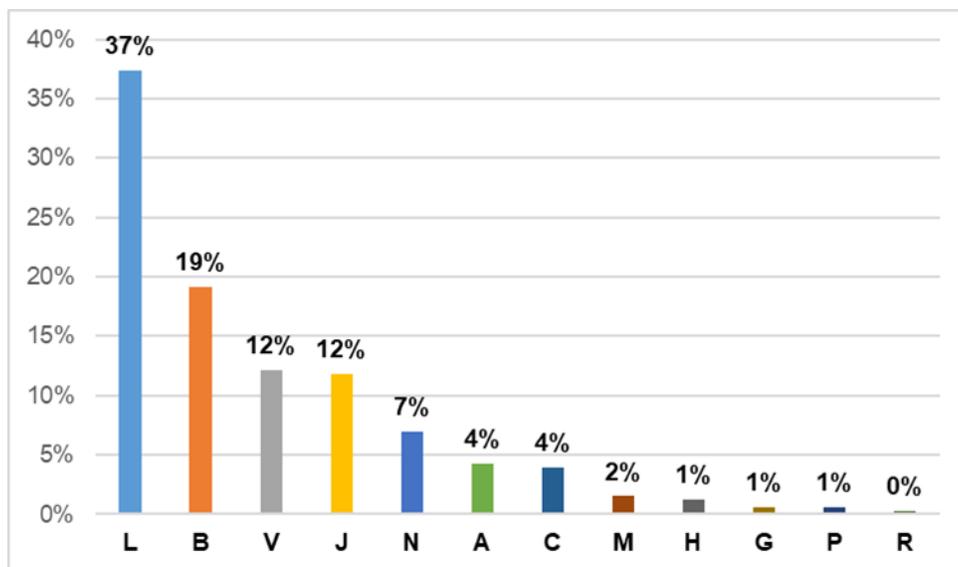
Anche gli **antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J)** rappresentano il 12% di tutte le segnalazioni. In questa classe sono comprese le segnalazioni che riguardano i vaccini (ATC J07) che, a loro volta, rappresentano il 47% di tutte le segnalazioni relative a questa classe terapeutica. Per quanto riguarda gli altri principi attivi appartenenti all'ATC J coinvolti, il numero di segnalazioni più frequente riguarda l'associazione amoxicillina+ac. clavulanico.

**Farmaci per il Sistema Nervoso Centrale,** sono il 7% di tutte le segnalazioni. I farmaci coinvolti più frequentemente sono quelli anti-Parkinsons', in particolare l'associazione carbidopa+levodopa.

**I farmaci per il Sistema Cardiovascolare e per l'apparato gastrointestinale e metabolismo,** ciascuna di queste classi terapeutiche rappresenta il 4% del totale delle segnalazioni. Tra i farmaci per il sistema cardiovascolare gli antiaritmici (flecainide) e gli agenti sclerosanti per iniezioni locali (polidocanolo) sono quelli che hanno provocato più reazioni avverse, mentre tra i farmaci per il sistema gastrointestinale i più frequenti sono stati gli ipoglicemizzanti (SGLT2 inibitori, dapaglifozin) e gli antinfettivi intestinali (nistatina).

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 14. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per classe di farmaci (1° livello di ATC) in Umbria. Anno 2023**  
 La percentuale si riferisce al numero di segnalazioni per una stessa classe ATC rispetto al totale delle schede di segnalazioni.

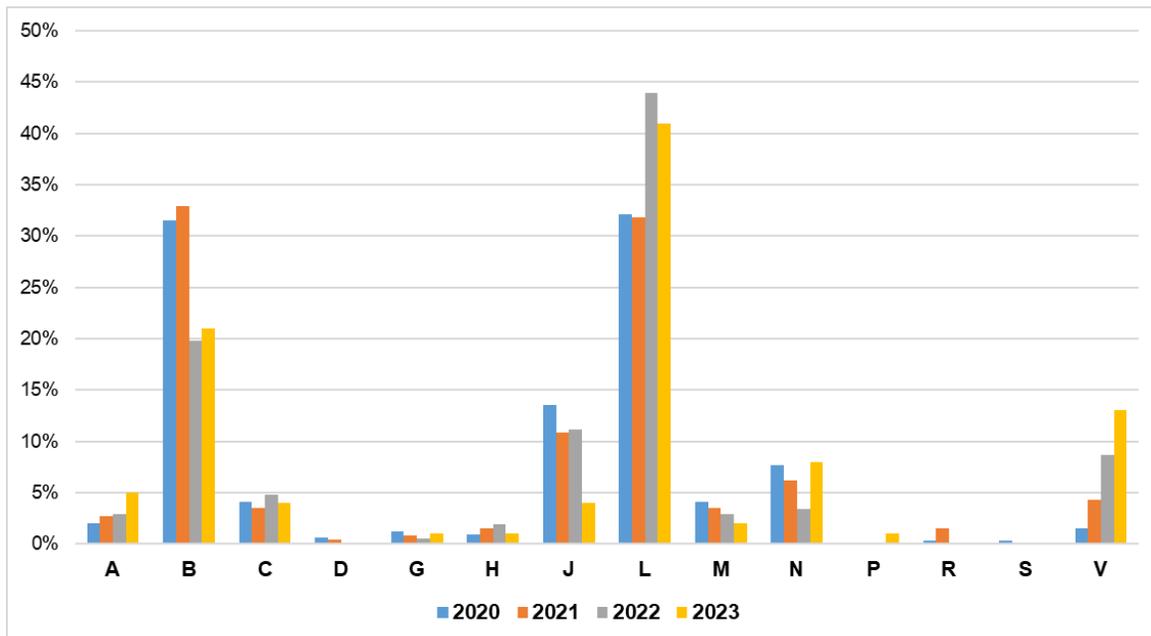


**LEGENDA sistema di classificazione ATC:**

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

Nella **Figura 15** sono raffrontate le segnalazioni di ADR relative a farmaci negli ultimi quattro anni suddivise per ATC di primo livello. Salta all'occhio che rispetto al triennio precedente c'è stato un consistente aumento delle segnalazioni appartenenti al gruppo V e, in misura minore, all'ATC A. Come già sottolineato, il dato relativi all'ATC V riguarda quasi esclusivamente segnalazioni provenienti da Aziende Farmaceutiche.

**Figura 15. Distribuzione delle segnalazioni per 1° livello di ATC in Umbria confronto ultimo quadriennio. 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

## 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.

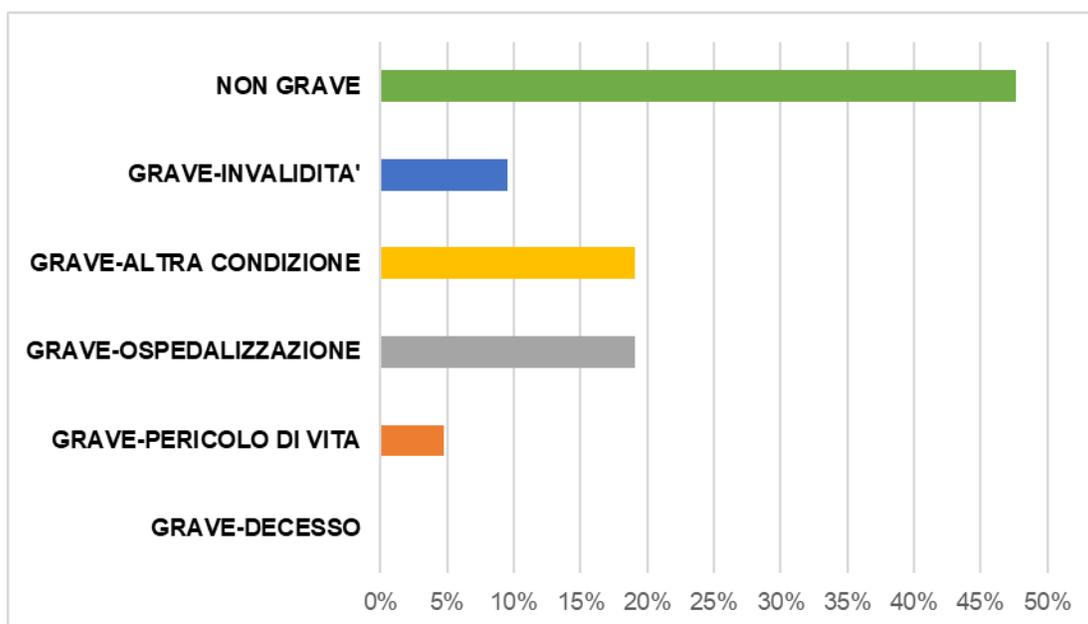
È disponibile un **elenco europeo dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale**. L'Agenzia europea dei medicinali ha pubblicato questo elenco la prima volta nell'aprile 2013; l'elenco è aggiornato ogni mese dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Un medicinale può essere incluso nell'elenco al momento dell'approvazione all'immissione in commercio o in qualsiasi altro momento nel suo ciclo vitale.<sup>5,6</sup>

Nel corso del 2023, sono state inserite 20 segnalazioni riguardanti farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale (pari al 6% delle segnalazioni totali) di cui 13 (il 65%) hanno riguardato vaccini. In realtà questo dato non è molto attendibile, perché il monitoraggio addizionale non è applicato al principio attivo, ma alla specialità medicinale e non sempre la segnalazione riporta il nome della specialità medicinale interessata; a causa di questo è possibile che alcune segnalazioni riguardanti medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale non possano essere identificate come tali.

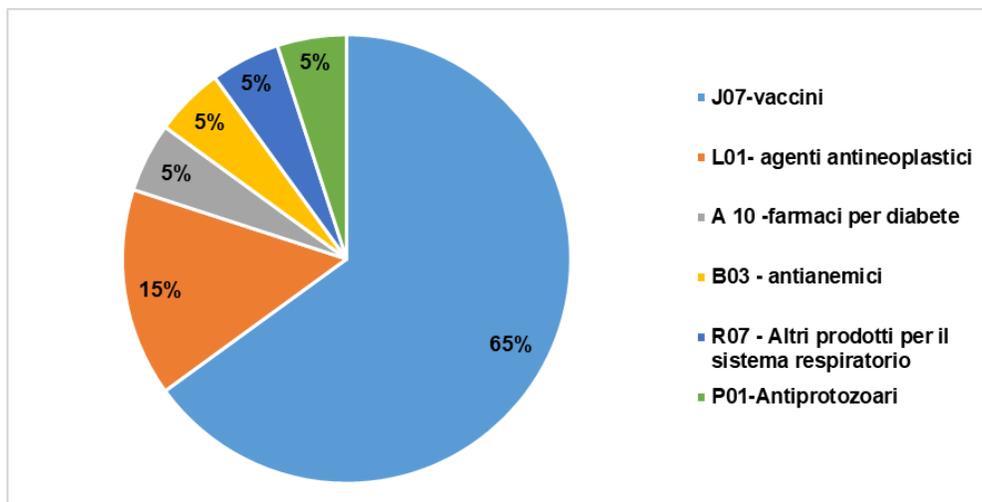
Nella figura 16 sono riportate le segnalazioni suddivise per criterio di gravità, in circa la metà dei casi sono state giudicate come non gravi.

**Figura 16. Suddivisione per criterio di gravità delle ADR con uno o più farmaci a monitoraggio addizionale. Umbria 2023**



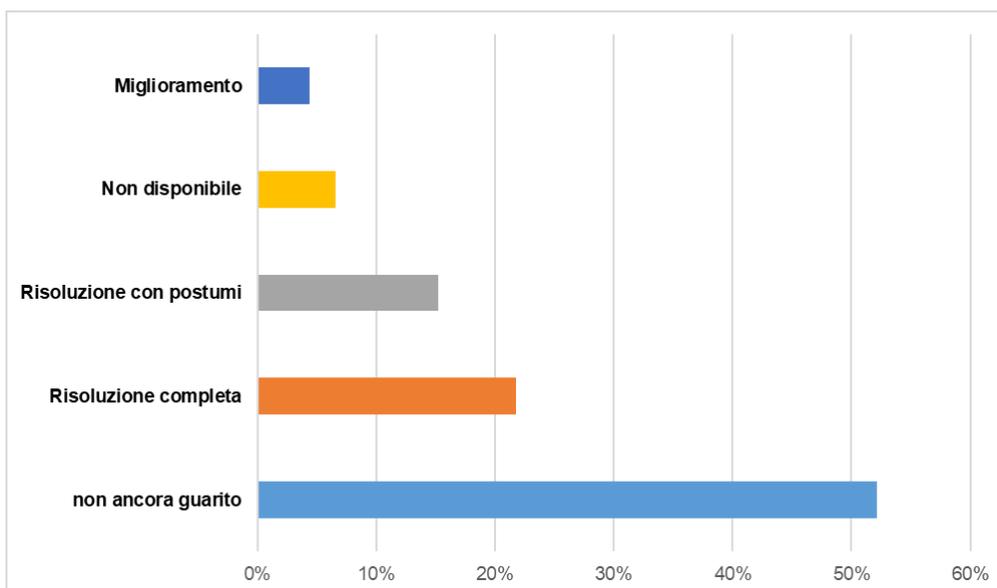
Tra i principali farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo che hanno determinato ADR nel corso del 2023 (**Figura 17**) spiccano i vaccini (J07) che rappresentano il 65% delle segnalazioni, tra i più segnalati sono ancora i vaccini anti Covid-19. Gli agenti antineoplastici (ATC L01), rappresentano il 15% del totale, i principi attivi coinvolti sono stati acalabrutinib, enfortumab vedotin, alpelisib. Seguono singole segnalazioni che hanno interessato semaglutide, luspatercept, l'associazione ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e artesunate.

**Figura 17. Farmaci a monitoraggio aggiuntivo distribuiti per percentuale di segnalazioni e suddivisi per Classe ATC di appartenenza.**



Per quanto riguarda l'evoluzione delle ADR segnalate, nel 52% dei casi l'evento risultava non ancora risolto nel momento della segnalazione, il 26% era già risolto o in via di risoluzione, il 15% risultava risolto con postumi ed il 4% con esito non disponibile. Nessun decesso registrato. (**Figura 18**).

**Figura 18. Esito delle ADR contenenti farmaci a monitoraggio aggiuntivo. Anno 2023**



## Vaccini

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nel corso del 2023, risultano inserite per la regione Umbria, 27 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini, pari all'8% delle segnalazioni totali (27/337) e all'11% delle segnalazioni provenienti dalla sola RNF.

La segnalazione riguardante vaccini anti Covid-19, dalla metà del 2022 ad oggi è progressivamente diminuita anche per la progressiva riduzione delle vaccinazioni contro questa patologia, per questo motivo, la trattazione delle segnalazioni dei vaccini non verrà più suddivisa tra vaccini non Covid-19 e vaccini anti Covid-19 come negli ultimi anni.

La segnalazione di reazioni avverse da vaccini continua ad avere un trend negativo. In generale, rispetto al 2020 (prima della campagna vaccinale) c'è stata una riduzione del 41% (27 vs. 46).

Circa il 37% ha riguardato vaccini batterici (pertosse, tetano, meningococco, pneumococco), un altro 57% ha coinvolto vaccini virali (morbillo, rosolia, rotavirus, herpes virus, anti Covid-19) e il 7% ha riguardato vaccini virali e batterici in associazione (difterite/epatite B/haemofilus influenzae B/pertosse/ poliomielite/tetanico). Il 59% dei casi è risultato non grave a fronte dell'11% di casi gravi, nessun decesso segnalato. **(Tabella 15)** 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 15. Classi di vaccini coinvolti nelle ADR 2023 suddivise per criterio di gravità.**

	GRAVI	NON GRAVI	TOTALE	DECESSI
<b>Vaccini Batterici J07A</b>	6	5	11	0
<b>Vaccini Virali J07B</b>	5	12	17	0
<b>Vaccini Batterici e Virali in associazione J07C</b>	1	1	2	0
<b>TOTALE CASI segnalati</b>	11 (41%)	16 (59%)	27 (100%)	0

Nella **Tabella 16** è riportato l'esito delle ADR contenute nelle 27 segnalazioni. Il 63% delle reazioni avverse riportate erano già risolte o in fase di risoluzione al momento della segnalazione stessa, nel 25% dei casi il quadro non era ancora guarito e nel 9% dei casi c'è stata una risoluzione con dei postumi.

**Tabella 16. Esito delle ADR da vaccino segnalate nel 2023.**

Esito	Numero ADR	Percentuale
Risoluzione completa	36	56%
Risoluzione con postumi	6	9%
Miglioramento	4	6%
Non ancora guarito	16	25%
Non disponibile	2	3%
<b>TOTALE ADR</b>	<b>64</b>	<b>100%</b>

Nella **Tabella 17** è riportato l'elenco e una sintesi descrittiva delle 11 segnalazioni GRAVI, secondo la tipologia del vaccino coinvolto, occorse nel 2023 nella regione Umbria.

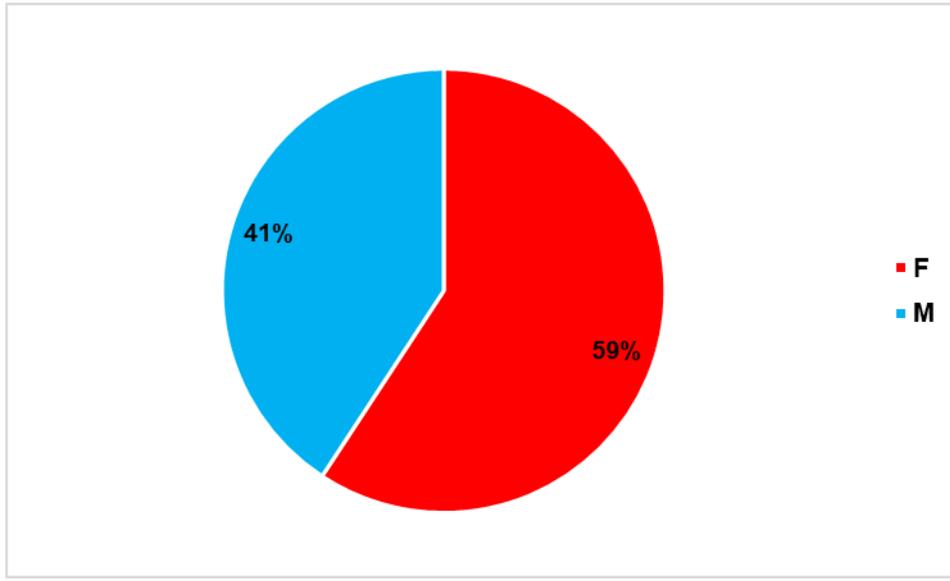
**Tabella 17. Elenco e descrizione delle segnalazioni GRAVI da vaccino avvenute in Umbria nel 2023.**

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA'/SESSO	SEGNALATORE
VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO ACELLULARE/TETANICO	Alopecia	Risoluzione con postumi	2 a/F	Cittadino/paziente
ELASOMERAN (ex Covid-19 Vaccino Moderna)	Cardiopatia congenita; Dilatazione del seno coronarico; Vena cava superiore sinistra persistente.	Non ancora guarito	0 gg/M	Cittadino/paziente
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Artralgia; Astenia; Cefalea; Disfagia; Insonnia; Ipoacusia; Nevralgia del trigemino.	Non ancora guarito	56 a/F	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (13 VALENTE ADSORBITO)	Ipotonia ; Pallore ; Perdita di coscienza	Risoluzione completa	5 m/M	Medico
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	Crisi epilettica; febbre.	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
VACCINO MENINGITE CEREBROSPINALE A C	Cefalea, Dispnea, Dolore articolare in sede di vaccinazione, Edema in sede di vaccinazione, Ipertrofia delle tonsille, Nausea, Piressia.	Risoluzione completa	10 a/F	Medico
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	Vasculite orticarioide.	Risoluzione completa	3 m/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (13 VALENTE ADSORBITO)	Eresipela; febbre	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
ELASOMERAN (ex Vaccino Moderna)	Miopericardite	Risoluzione con postumi	22 a/M	Medico
ELASOMERAN (ex Covid-19 Vaccino Moderna)	Psoriasi palmare; psoriasi plantare	Non ancora guarito	45 a/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (15-VALENTE, ADSORBITO) VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO ACELLULARE/POLIOMELITICO INATTIVATO/TETANICO	Agitazione; Eritema; Pianto	Risoluzione completa	0 gg/M	Medico

Nell'Allegato a questo documento viene riportata una descrizione sintetica di tutte le sospette ADR da vaccino riscontrate nel corso del 2023 (vedi **Allegato 1**).

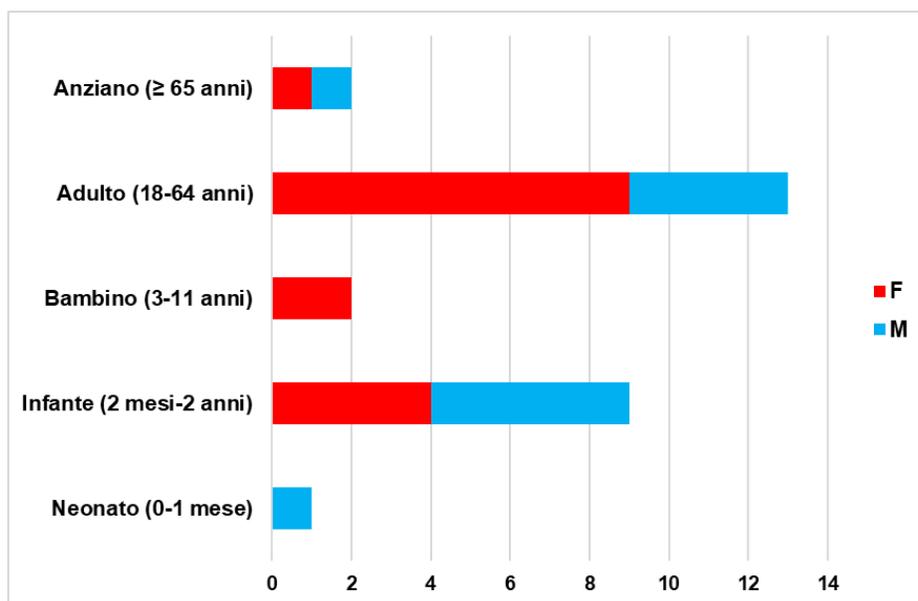
La figura 19 mostra l'interessamento delle reazioni avverse da vaccini in base al sesso, quello femminile sembra essere maggiormente coinvolto (16 F vs 11 M).

**Figura 19. Suddivisione per sesso delle segnalazioni di Reazioni Avverse da vaccini.**



Il sesso femminile è quello maggiormente colpito anche facendo una valutazione della popolazione colpita in base alla fascia di età. La distribuzione delle segnalazioni per fascia di età vede quella adulta (tra i 18 e 64 anni) coinvolta più spesso (Figura 20).

**Figura 20. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età**



La **Tabella 18** descrive le segnalazioni suddividendole per criterio di gravità. Nell'83% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave.

**Tabella 18. Segnalazioni di ADR da vaccino anti COVID-19, suddivise per criterio di gravità**

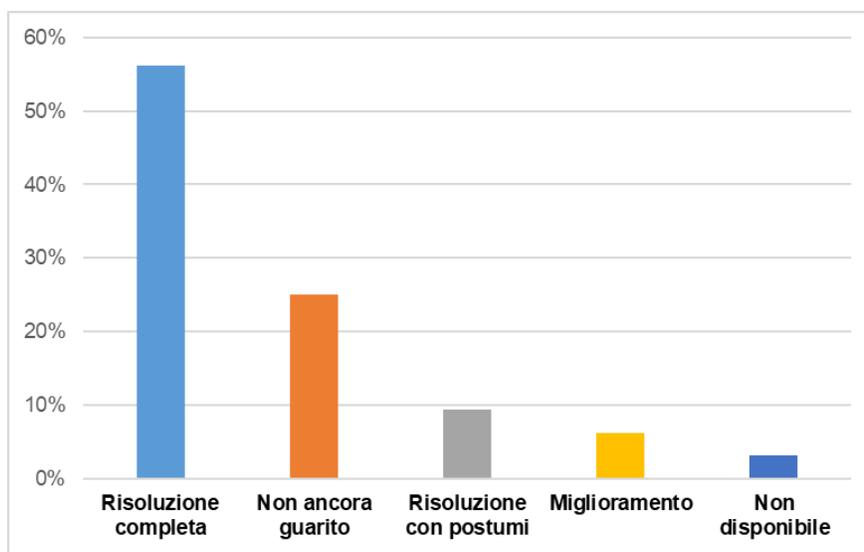
Criterio Gravità	N° ADR
<b>NON GRAVE</b>	<b>16 (59%)</b>
<b>GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE</b>	<b>7 (26%)</b>
<b>GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE</b>	<b>2 (7%)</b>
<b>GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>GRAVE - PERICOLO DI VITA§</b>	<b>1 (4%) §</b>

§ PERICOLO DI VITA: 1 segnalazione spontanea (USL 1) da medico di Distretto; uomo 23 a. perimicardite (vaccino Spikevax). Risoluzione del quadro clinico.

L'esito dei casi segnalati è rappresentato nella **Figura 21**. Al momento della segnalazione, il 61% (40/64) delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto o in via di guarigione, il 25% (16/64) dei casi, al momento della segnalazione, risultava "non ancora guarito", il 9% (6/64) 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), nel 3% (2/64) 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 21. Reazioni Avverse ai vaccini (espresse in percentuale) suddivise per esito.2023**



Per quanto riguarda le reazioni avverse riportate nelle segnalazioni, nella **Tabella 19** viene mostrata la distribuzione delle segnalazioni in relazione alle sedi anatomiche interessate.

Quasi il 32% delle segnalazioni, riguarda il Sistema Nervoso (NERV) dove il sintomo che compare più frequentemente è la cefalea, e le Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, in cui parestesia ed astenia sono i quadri clinici più rappresentati; per il 13% dei casi che interessano cute e sottocute, l'orticaria è il sintomo riferito più spesso; mentre per l'apparato gastroenterico, interessato nell'11% dei casi, i sintomi principali sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.

**Tabella 19. Distribuzione delle ADR riguardanti vaccini per System Organ Class (SOC)\***

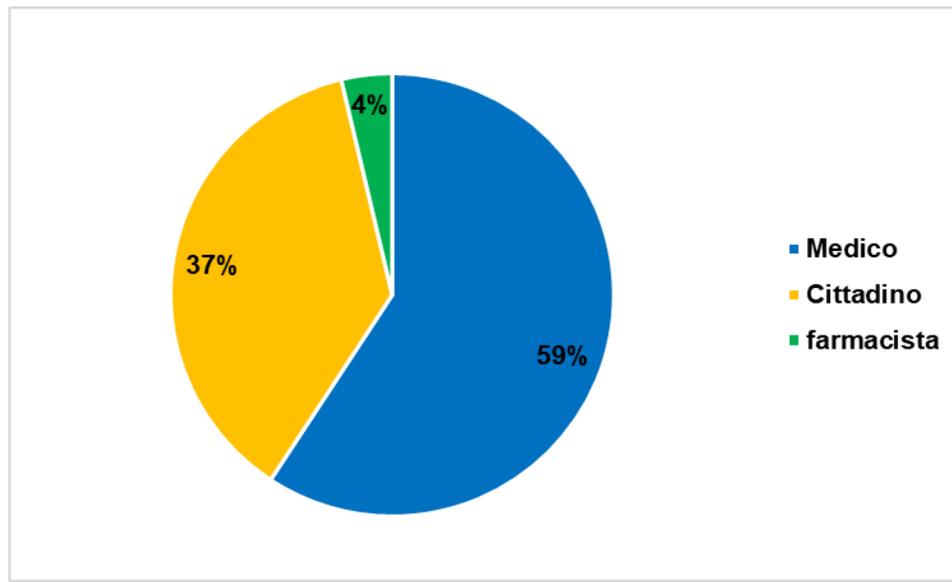
ADR (SOC)	ADR	Percentuale
Patologie del sistema nervoso	10	16%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	10	16%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	8	13%
Patologie gastrointestinali	7	11%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	4	6%
Patologie vascolari	4	6%
Disturbi psichiatrici	3	5%
Patologie cardiache	3	5%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	3	5%
Infezioni ed infestazioni	2	3%
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	3%
Patologie dell'occhio	2	3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2	3%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	2%
Patologie endocrine	1	2%

\*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 59% dei casi la segnalazione è stata fatta da un medico, il cittadino/paziente ha contribuito per il 37% mentre i farmacisti solo per il 4% dei casi, la voce (**Figura 22**).

**Figura 22. Distribuzione delle segnalazioni da vaccini per fonte di segnalazione.**



## Conclusioni

In sintesi, l'analisi delle segnalazioni effettuate nel corso del 2023 ha portato alle seguenti osservazioni:

- Nel 2023, l'Umbria ha registrato 337 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, ossia un calo del 53% rispetto al 2022. Di queste, il 30% è stato inserito direttamente dalle Aziende farmaceutiche nel sistema EV, risultando in sole 236 segnalazioni quelle effettivamente inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza da parte delle aziende sanitarie regionali. In media, ogni azienda sanitaria in Umbria ha registrato circa 59 segnalazioni, con un massimo di 103 per la Azienda Ospedaliera di Perugia e un minimo di 27 da quella di Terni. Il profilo delle segnalazioni del 2023 è più simile a quello del 2020, prima della campagna vaccinale anti-Covid, piuttosto che al 2022, dominato dalle segnalazioni relative ai vaccini anti-Covid. Il 2023 ha mostrato un calo del 39% delle segnalazioni rispetto al 2020, il fenomeno ha riguardato tutte le aziende, incluso l'Azienda Ospedaliera di Perugia, storicamente la più attiva in tale ambito. La distribuzione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini è tornata ai livelli pre-campagna vaccinale (89% farmaci vs. 11% vaccini), con un continuo calo delle segnalazioni, indipendentemente dal tipo di prodotto segnalato.
- Relativamente al tasso di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria, risulta pari a 39 ADR/100.000 abitanti, valore che raggiunge e supera il parametro OMS per un sistema di farmacovigilanza efficace (pari a 30 segnalazioni/100.000 ab). Tuttavia, c'è da sottolineare due aspetti: il primo è che a livello regionale il valore soglia viene raggiunto e superato solo aggiungendo nel conteggio anche le segnalazioni provenienti dalle Aziende Farmaceutiche, il secondo è che c'è una distribuzione disomogenea delle segnalazioni tale che il raggiungimento del valore soglia viene ottenuto solo dall'area di centro-Sud (comprendente l'AO Terni e l'A. USL Umbria 2); è interessante notare che, fino a un paio di anni fa, era l'area centro Nord la sola a raggiungere il valore soglia.
- Per quanto riguarda la tipologia dei segnalatori, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione. Da notare che i Farmacisti che segnalano sono quasi esclusivamente quelli appartenenti ad aziende ospedaliere, mentre i farmacisti del territorio sembra non siano molto sensibili alle problematiche della farmacovigilanza.
- L'età più colpita è quella superiore ai 65 anni, che rappresenta il 55% delle segnalazioni, seguita dalla popolazione adulta che rappresenta il 36% ; per quanto riguarda il genere maggiormente coinvolto, non sembrano esserci differenze (M:F= 1,1).
- Il 57% delle segnalazioni è stato considerato "non grave". Valutando le segnalazioni "gravi" con farmaco o con vaccino sospetto, separatamente, in entrambi i casi circa il 40% delle segnalazioni risulta classificata come "grave" (40% delle segnalazioni per farmaci e 41% delle segnalazioni per vaccini). Nel confronto con gli anni precedenti e

parlando sempre in valori percentuali, le segnalazioni di casi considerati gravi e che hanno coinvolto un vaccino sono aumentate del 24% rispetto al 2022 (23% vs 18%) ma sono pur sempre inferiori al 2020 (23% vs 57%)

Il fenomeno è da imputare al cambiamento dell'oggetto delle segnalazioni di ADR nel corso del 2023 rispetto al precedente biennio. Il 2021 e 2022, come già più volte ripetuto, hanno avuto come principale oggetto della segnalazione un vaccino anti Covid-19 che, notoriamente, ha dimostrato un profilo di sicurezza migliore rispetto ad altri vaccini ed ai farmaci in generale, determinando una raccolta di segnalazioni con un livello di gravità inferiore rispetto alle segnalazioni per i farmaci e per gli altri vaccini.

- Per quanto riguarda l'esito, il 63% delle segnalazioni ha avuto una "risoluzione completa" o già in via di "miglioramento" al momento della segnalazione; in particolare le ADR da farmaci hanno avuto un esito positivo nel 73% dei casi, mentre quelle da vaccino nel 60%; il 17% delle ADR con esito "non disponibile" è prevalentemente dovuto alle segnalazioni delle Aziende Farmaceutiche.
- In relazione alla sede della reazione avversa: ai primi posti troviamo le reazioni interessanti l'apparato gastroenterico (14,0%), i quadri patologici sistemici e coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco (13,8%), le reazioni avverse a carico di cute e sottocute (12,3%), le patologie del Sistema Nervoso (11,1%) e quelle interessanti l'apparato respiratorio (6,1%) che nel loro insieme rappresentano quasi il 60% di tutte le reazioni segnalate.
- La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2023 è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori** (classe ATC L) che rappresenta il 37% delle segnalazioni totali, seguono quelle dei **Farmaci per sangue ed organi emopoietici** (classe ATC B) che rappresenta il 19% e dei **Farmaci appartenenti alla classe ATC V e agli antifettivi per uso sistemico (classe ATC J)** che rappresentano il 12% dei casi rispettivamente.

In conclusione, il panorama delle segnalazioni di reazioni avverse in Umbria nel 2023 riflette un ritorno ai livelli pre-campagna vaccinale, con un atteggiamento di vigilanza costante ma in netto calo e con una necessità evidente di maggiore coinvolgimento e sensibilizzazione di tutte le categorie professionali sanitarie, inclusi i farmacisti del territorio, per mantenere un sistema di farmacovigilanza efficace e reattivo.

## 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%20addizionale%20-%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](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](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_13.pdf)

**ALLEGATO 1**

**Elenco e descrizione delle Sospette ADR da vaccini  
segnalate in Umbria nel corso del 2023**

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA'/SESSO	SEGNALATORE
VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO ACELLULARE/TETANICO	Alopecia	Risoluzione con postumi	2 a/F	Cittadino/paziente
ELASOMERAN (ex Covid-19 Vaccino Moderna)	Cardiopatía congenita; Dilatazione del seno coronarico; Vena cava superiore sinistra persistente.	Non ancora guarito	0 gg/M	Cittadino/paziente
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Artralgia; Astenia; Cefalea; Disfagia; Insonnia; Ipoacusia; Nevralgia del trigemino.	Non ancora guarito	56 a/F	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (13 VALENTE ADSORBITO)	Ipotonia ; Pallore ; Perdita di coscienza	Risoluzione completa	5 m/M	Medico
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	Crisi epilettica; febbre.	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
VACCINO MENINGITE CEREBROSPINALE A C	Cefalea, Dispnea, Dolore articolare in sede di vaccinazione, Edema in sede di vaccinazione, Iperetofia delle tonsille, Nausea, Piressia.	Risoluzione completa	10 a/F	Medico
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	Vasculite orticarioide.	Risoluzione completa	3 m/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (13 VALENTE ADSORBITO)	Eresipela; febbre	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
ELASOMERAN (ex Vaccino Moderna)	Miopericardite	Risoluzione con postumi	22 a/M	Medico
ELASOMERAN (ex Covid-19 Vaccino Moderna)	Psoriasi palmare; psoriasi plantare	Non ancora guarito	45 a/M	Medico
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (15-VALENTE, ADSORBITO)				
VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO ACELLULARE/POLIOMELITICO INATTIVATO/TETANICO	Agitazione; Eritema; Pianto	Risoluzione completa	0 gg/M	Medico
Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed Haemophilus influenzae di tipo b.	Iperemia; orticaria	Risoluzione completa	7m/M	Medico
ELASOMERAN (ex Covid-19 Vaccino Moderna)	Dolore a un arto Sensazione di bruciore	Non disponibile	84 a/F	Medico
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Distensione dell'addome	Risoluzione completa	27 a/M	Medico
RILTOZINAMERAN   TOZINAMERAN	Diplopia	Miglioramento	80 a /M	Medico
VACCINO ANTI-COVID-19 (CHADOX1-S [RICOMBINANTE])	Dolore agli arti inferiori; dolore agli arti superiori; Parestesia	Non ancora guarito	51 a/F	Medico
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Lichen spinulosus	Non ancora guarito	54 a/F	Paziente
VACCINO VIVO ATTENUATO ANTI ROTAVIRUS	Distensione dell'addome	Miglioramento	4 m/F	Medico
VACCINO PER L'HERPES ZOSTER (RICOMBINANTE, ADIUVATO)	Artralgia   Edema periferico   Fastidio   Vampata di calore	Risoluzione completa	46 a/F	Medico
VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO ACELLULARE/TETANICO	Anestesia   Astenia   Iperensione   Parestesia orale   Parestesia orale   Prurito	Risoluzione completa	49 a/F	Medico

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA'/SESSO	SEGNALATORE
VACCINO MENINGITE CEREBROSPINALE A C	Reazione locale	Risoluzione completa	11 a/F	Medico
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Dolore oculare   Emicrania   Opacità corneale	Risoluzione con postumi	53 a/F	Medico
VACCINO PNEUMOCATARRALE	Orticaria	Risoluzione completa	26 a/F	Medico
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Incapacità di deambulazione   Nebbia cerebrale   Stanchezza	Risoluzione completa	44 a/M	Paziente
TOZINAMERAN (ex Covid-19 vaccino Pfizer)	Mestruazioni irregolari   Tachicardia   Tiroidite autoimmune   Vertigine	Non ancora guarito	42 a/F	Paziente
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	Appetito ridotto   Astenia   Diarrea   Dolore orofaringeo   Infezione auricolare   Insonnia   Irritabilità   Nasofaringite   Orticaria   Piressia   Tosse	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
VACCINO TETANICO ADSORBITO	Cefalea   Dolore addominale   Vertigine	Risoluzione completa	37 a/F	Medico