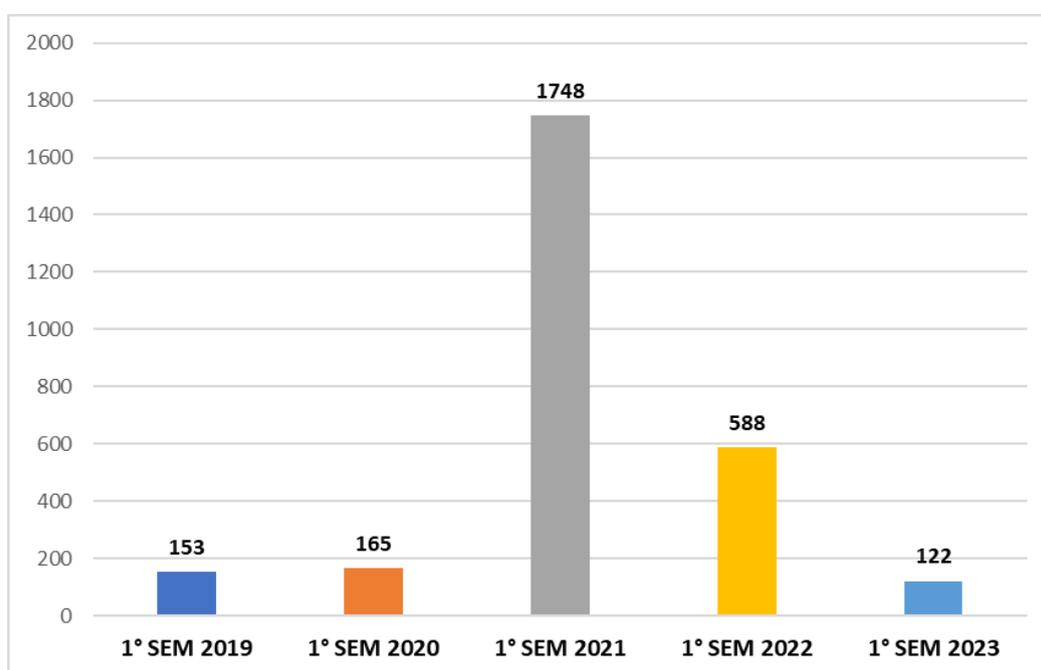


**ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA IN UMBRIA
PERIODO DAL 01/01/2023 AL 30/06/2023**

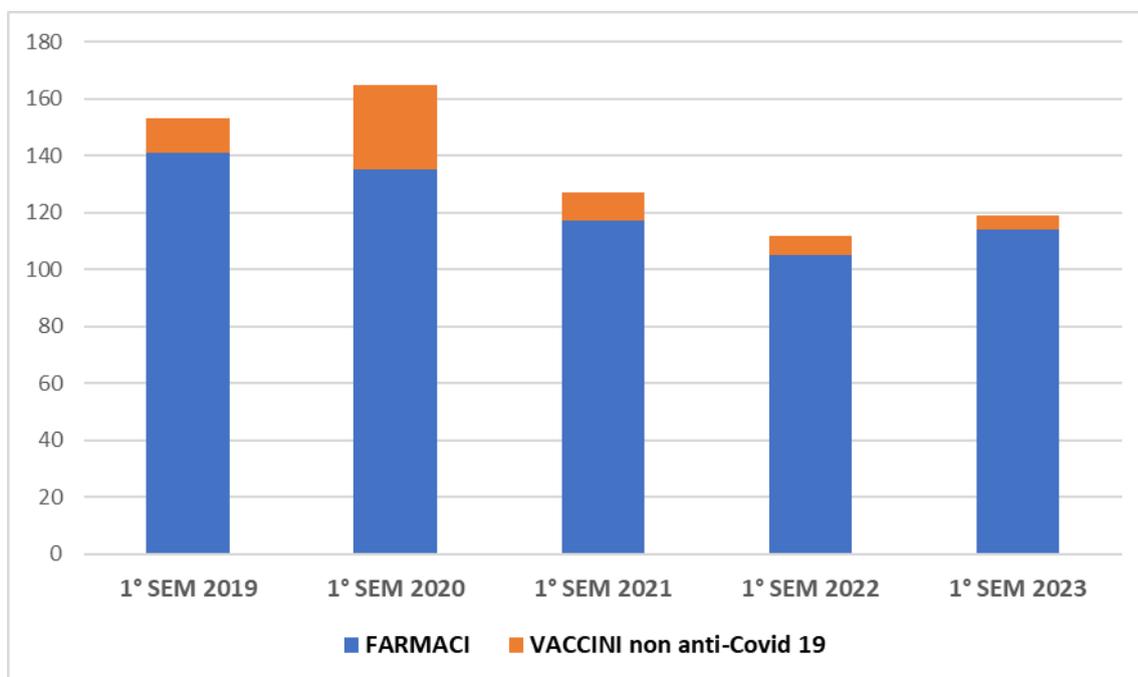
I dati relativi al primo semestre dell'anno confermano un andamento del numero di segnalazioni di sospetta ADR (Adverse Drug Reaction) in riduzione rispetto allo stesso periodo del 2022 (-79%), del 2021 (-93%), a quello del 2020 (-26%) periodo pre-campagna vaccinale anti Covid- 19 e anche rispetto al 2019 periodo pre-pandemico (-20%) (**Figura 1**)

Figura 1. Numero di ADR inserite nei primi sei mesi dell'anno in Umbria. Confronto 2019-20-21-22-23



Nella **Figura 2**, in maniera figurata, e nella **Tabella 1**, riportando i numeri assoluti, vengono messi a confronto i dati del 1° semestre degli ultimi 5 anni escludendo, dove presenti, le segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19. Nonostante un lieve aumento del 6% nel 2023 rispetto al 2022 è comunque evidente che, siamo di fronte ad un andamento calante del numero delle segnalazioni.

Andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in Umbria; periodo dal 01/01/2023 al 30/06/2023

Figura 2. Numero di ADR inserite nei primi sei mesi dell'anno in Umbria esclusi i vaccini anti-COVID-19. Confronto 2019-20-21-22-23**Tabella 1. Numero di segnalazioni suddivise per farmaci, vaccini non anti Covid-19. Confronto primo semestre 2019-20-21-22-23.**

	1° SEM 2019	1° SEM 2020	1° SEM 2021	1° SEM 2022	1° SEM 2023
FARMACI	141	135	117	105	114
VACCINI non anti Covid-19	12	30	10	7	5
Sub totale	153	165	127	112	119
Vaccini anti Covid-19	0	0	1621	477	3
TOTALE	153	165	1748	589	122

A differenza degli altri anni, dove di solito l'Azienda Ospedaliera di Perugia effettuava il maggior numero di segnalazioni, sembra che la distribuzione delle ADR sia uniforme nell'intero territorio, oscillando tra il 20% ed il 24%. L'eccezione, purtroppo, è ancora una volta rappresentata dall'Azienda Ospedaliera di Terni che rappresenta il 7% di tutte le ADR del periodo. (Tabella 2)

Tabella 2. Numero di segnalazioni per Azienda Sanitaria. Confronto primo semestre 2019-20-21-22-23.

STRUTTURA SANITARIA	n° ADR 2019	n° ADR 2020	n° ADR 2021	n° ADR 2022	n° ADR 2023
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	28 (18%)	51 (31%)	635 (36%)	143 (24%)	26 (21%)
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	16 (10%)	24 (15%)	361 (21%)	83 (14%)	29 (24%)
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	75 (49%)	74 (45%)	438 (25%)	318 (54%)	25 (20%)
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	10 (7%)	13 (8%)	294 (17%)	36 (6%)	9 (7%)
AIFA/CRFV/EV	24 (16%)	3 (2%)	20 (1%)	9 (2%)	33 (27%)
<u>Totale Regione Umbria</u>	153 (100%)	165 (100%)	1748 (100%)	589 (100%)	122 (100%)

L'OMS nel definire un sistema efficiente di farmacovigilanza, indica il *gold standard* della segnalazione spontanea pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% relative a reazioni avverse gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici. In Umbria, il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nei primi sei mesi dell'anno è di circa 10, è possibile che entro l'anno non si raggiunga la soglia di 30 segnalazioni/100.000 ab. (Figura 3.)

Figura 3. Distribuzione delle Segnalazioni di ADR nel territorio regionale umbro. 1° semestre 2023



AREA UMBRIA CENTRO NORD:

506.999 Abitanti: **51 segnalazioni**
10 segnalazioni/100.000 abitanti



AREA UMBRIA CENTRO SUD:

347.138 Abitanti: **38 segnalazioni**
11 segnalazioni/100.000 abitanti



(Fonte: *Censimento ISTAT Popolazione residente al 1° Gennaio 2023).

Andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in Umbria; periodo dal 01/01/2023 al 30/06/2023

Per quanto riguarda il principio attivo coinvolto, dopo la parentesi del periodo della campagna vaccinale in cui sono prevalse nettamente le segnalazioni di ADR riferite a vaccini, a partire dalla metà del 2022 c'è stata una progressiva inversione dell'andamento per cui oggi prevalgono di nuovo le segnalazioni che coinvolgono un farmaco (farmaci 93% vs. vaccini 7%) (Figure 4 e 5).

Figura 4. Suddivisione delle segnalazioni da farmaco e da vaccino, primo semestre degli ultimi cinque anni a confronto.

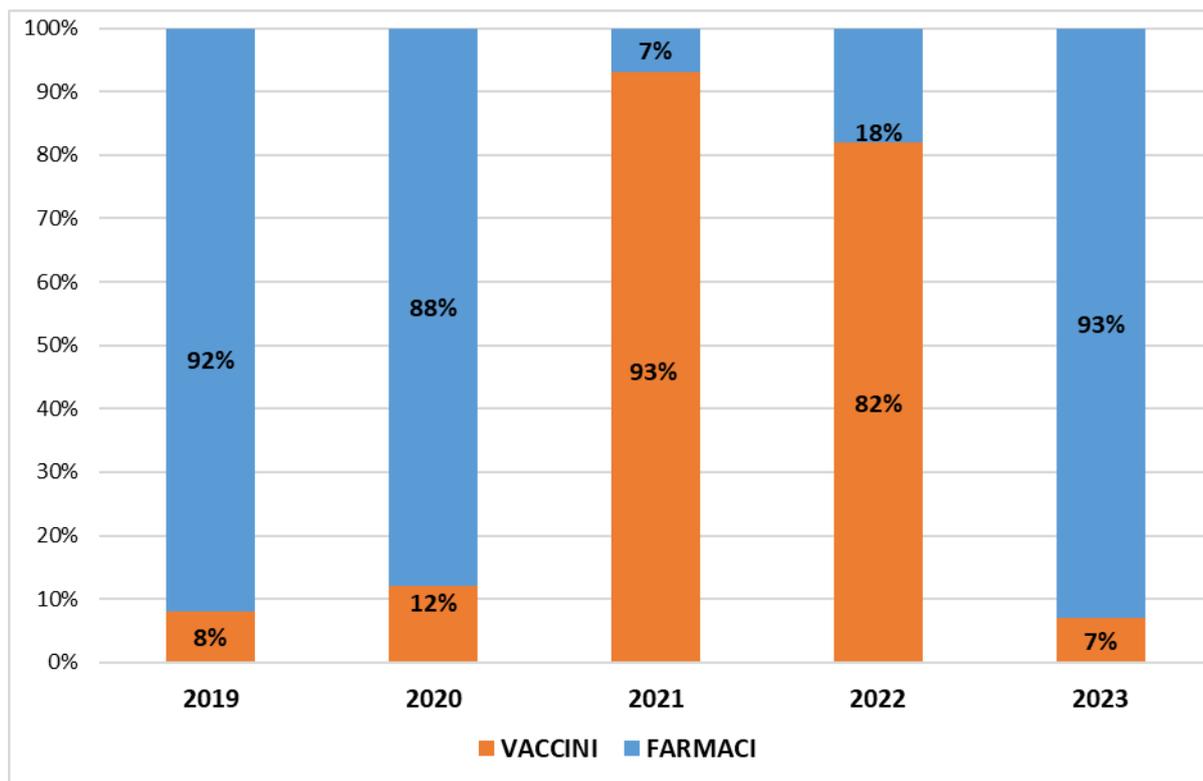
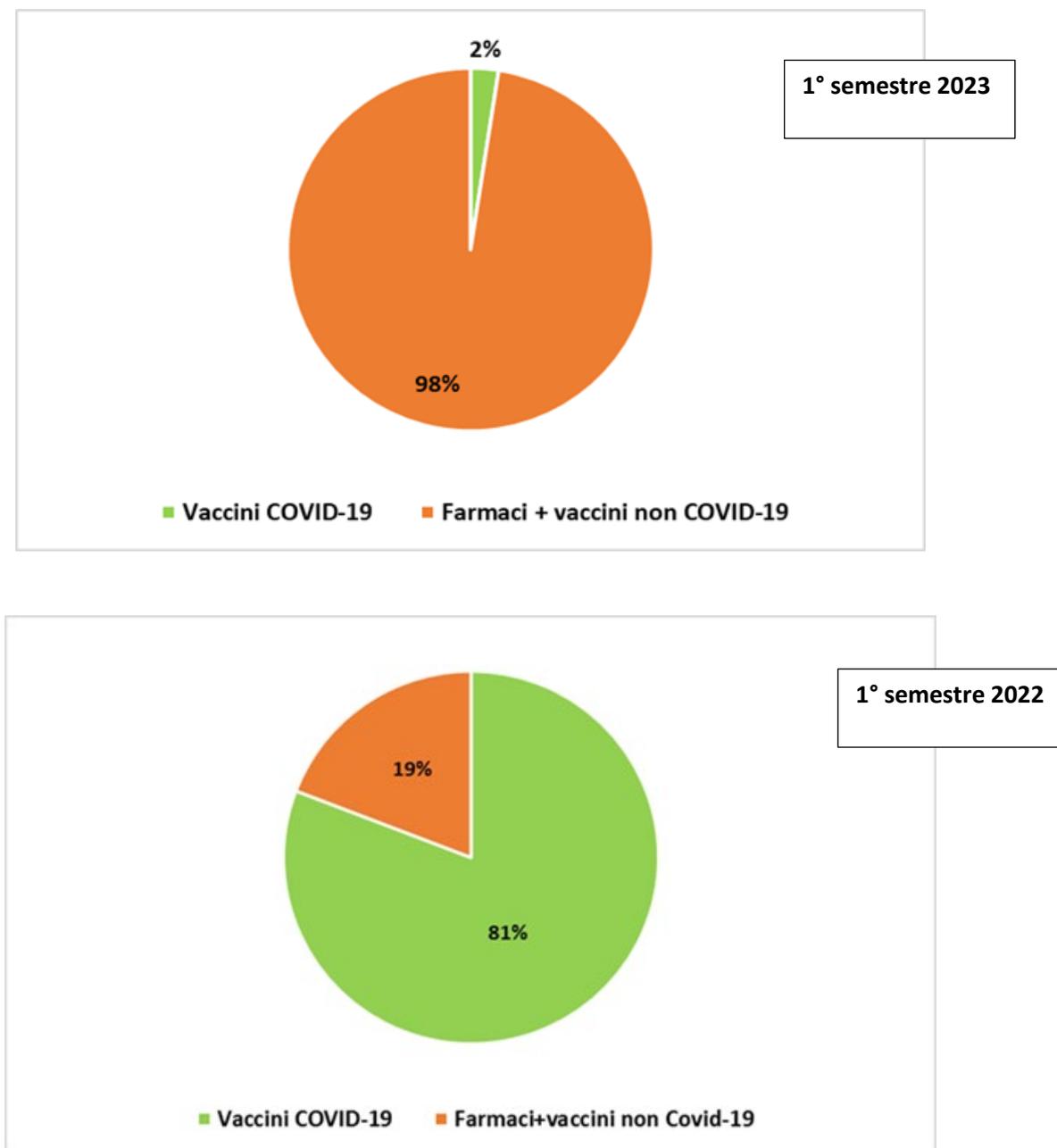


Figura 5. Distribuzione delle segnalazioni: da vaccini Covid-19 vs tutte le altre ADR



Il 69% delle segnalazioni è stato considerato non grave (85/122), del restante 31% classificato come grave (37/122) si segnalano due decessi, entrambi non correlati al farmaco sospetto (**Tabella 3**)

Al momento della segnalazione, il 57% dei casi si era già completamente risolto o era in via di guarigione, il 26% risultava non ancora guarito, mentre per il 12% dei casi l'esito non era disponibile. (**Tabella 4**)

Tabella 3. Segnalazioni suddivise per criterio di gravità

Criterio di gravità	N° ADR
NON GRAVE	85
GRAVE- ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	11
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO	22
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	0
GRAVE - DECESSO*	2
GRAVE - PERICOLO DI VITA§	2
TOTALE	122

§ PERICOLO DI VITA:

- 1 segnalazione spontanea (USL 1) da medico ospedaliero; uomo 79 a. affetto da carcinoma del colon metastatico. Durante la prima infusione di un farmaco presenta un quadro di anafilassi, immediato l'intervento dei sanitari con risoluzione completa dell'evento.
- 1 segnalazione spontanea (AOPG) da medico ospedaliero. Uomo di 68 a. in trattamento per cellulite del braccio. Dopo l'infusione di pochi ml di farmaco presenta arrossamento del volto, dispnea, sudorazione algida. L'immediata interruzione dell'infusione porta alla risoluzione completa del quadro.

***DECESSI:**

- 1 segnalazione spontanea (USL 2) relativa ad un pz. di 80 anni affetto da fibrosi polmonare idiopatica in stadio terminale, ricoverato per riacutizzazione di insufficienza respiratoria cronica. Contestualmente al ricovero è stata riscontrata insufficienza epatica acuta, di possibile natura iatrogena. Il paziente è deceduto per insufficienza respiratoria con quadro collaterale di insufficienza epatica acuta.
- 1 segnalazione inserita in Eudravigilance da una casa Farmaceutica produttrice di bombole ad ossigeno. Il decesso riguarda un paziente in ossigeno-terapia domiciliare il cui decesso non è correlato con l'utilizzo del gas fornito dalla ditta segnalatrice, ma dovuto alla patologia di cui era affetto.

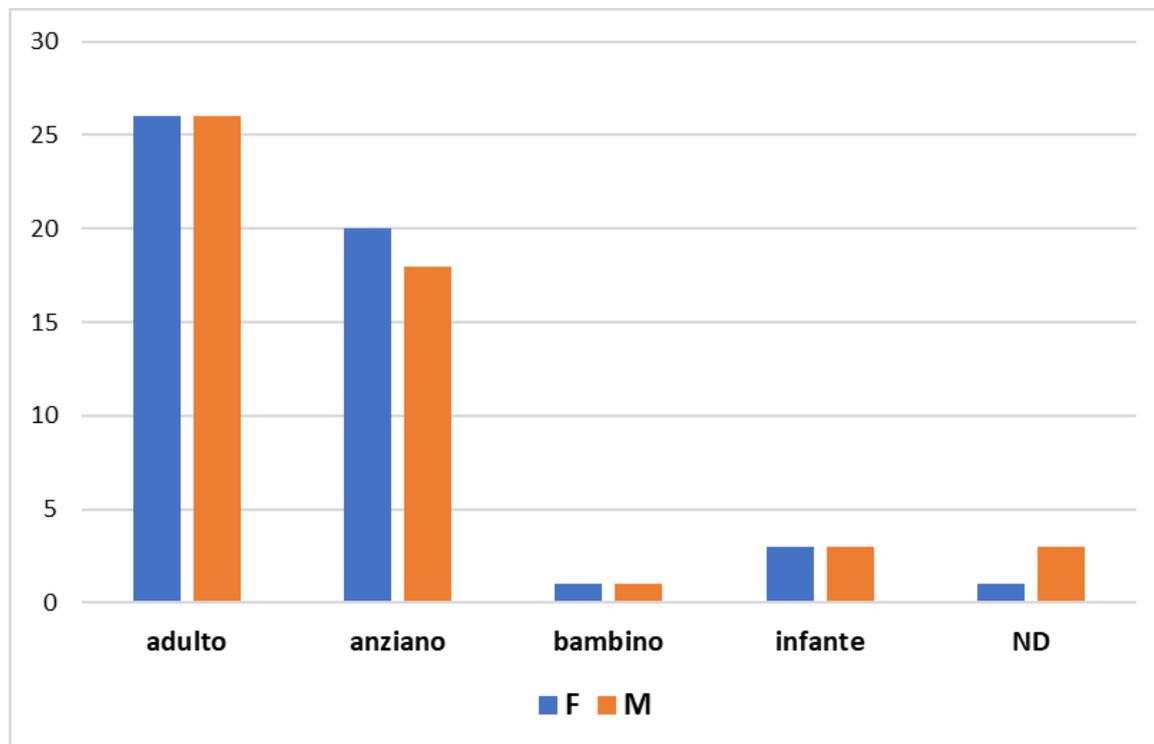
Tabella 4. Segnalazioni suddivise per Azienda di segnalazione e per esito.

Azienda Sanitaria	Risoluzione completa	Risoluzione con postumi	Miglioramento	Non ancora guarito	Decesso *	Non disponibile
AUSL UMBRIA N. 1	13	0	7	5	0	1
AUSL UMBRIA N. 2	16	2	3	7	1	0
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	9	1	2	17	0	0
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	8	0	0	1	0	0
AIFA/CRFV/EV	11	0	1	2	1	14
TOTALE	57	3	13	32	2	15

Nella **Figura 6** viene rappresentata la distribuzione delle segnalazioni secondo sesso e fascia di età. Entrambi i sessi sono stati colpiti in maniera pressoché identica (60 ADR sesso femminile 61 ADR sesso maschile), mentre le classi di età più colpite sono quella adulta (tra i 18 ed i 64 anni) che rappresenta il 51 % dei casi,

con una preponderanza dell'età compresa tra i 50 ed i 64 anni, e quella anziana (37% dei casi) con una preponderanza dell'età compresa tra i 70 ed 80 anni.

Figura 6. Distribuzione delle segnalazioni per sesso e per fascia di età nel periodo considerato



Nella **Tabella 5** 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 eventi avversi segnalati durante il primo semestre del 2023. Il totale degli eventi/sedi riportati nella tabella non corrisponde al totale delle singole segnalazioni (nr. 122) 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 cute e sottocute, i quadri patologici sistemici e coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco, ADR riguardanti il Sistema Gastroenterico e quello Nervoso Centrale, che nel loro insieme rappresentano più del 50% del totale.

Tabella 5. Distribuzione delle ADR per SOC

MedDRA SOC	Numero casi	Percentuale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (Skin)	34	21%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (Genrl)	23	14%
Patologie gastrointestinali (Gastr)	15	9%
Patologie del sistema nervoso (Nerv)	15	9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (Resp)	12	7%
Esami diagnostici (Inv)	9	6%
Patologie vascolari (Vasc)	9	6%

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura (In&P)	7	4%
Patologie del sistema emolinfopoietico (Blood)	6	4%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (Musc)	6	4%
Patologie dell'occhio (Eye)	4	2%
Infezioni ed infestazioni (Infec)	4	2%
Patologie cardiache Card)	3	2%
Patologie epatobiliari Hepat)	3	2%
Patologie renali e urinarie (Renal)	3	2%
Patologie congenite, familiari e genetiche (Cong)	2	1%
Patologie dell'orecchio e del labirinto (Ear)	2	1%
Disturbi psichiatrici (Psych)	2	1%
Disturbi del sistema immunitario (Immun)	1	1%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione (Metab)	1	1%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) (Neopl)	1	1%
Problemi di prodotto (Prod)	1	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).

Principali reazioni avverse rappresentate nelle singole segnalazioni per le prime SOC dell'elenco (vedi Tabella 5):

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (Skin): Condizioni psoriasiche, eritemi, irritazioni.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (Genrl): Reazioni in sede di somministrazione, disturbi febbrili, edemi non altrimenti classificati.

Patologie gastrointestinali (Gastr): Disturbi della motilità gastrointestinale e della defecazione, Segni e sintomi gastrointestinali, Emorragie gastrointestinali.

Patologie del sistema nervoso (Nerv): cefalee, parestesie e disestesie, Alterazioni della coscienza.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (Resp): Alterazioni respiratorie, Broncospasmo e ostruzione, Tosse e sintomi associati.

La **Figura 7** riporta le segnalazioni effettuate in Umbria nel periodo considerato, specificando la classe di farmaci interessata utilizzando la Classificazione ATC per 1° livello (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica).

A tale proposito, per una corretta lettura della figura, va ricordato che, il totale dei principi attivi coinvolti non corrisponde al totale delle segnalazioni accumulate nel corso del primo semestre 2023, in quanto, uno stesso principio attivo può essere coinvolto in più di una segnalazione o la stessa segnalazione può contenere più principi attivi sospetti.

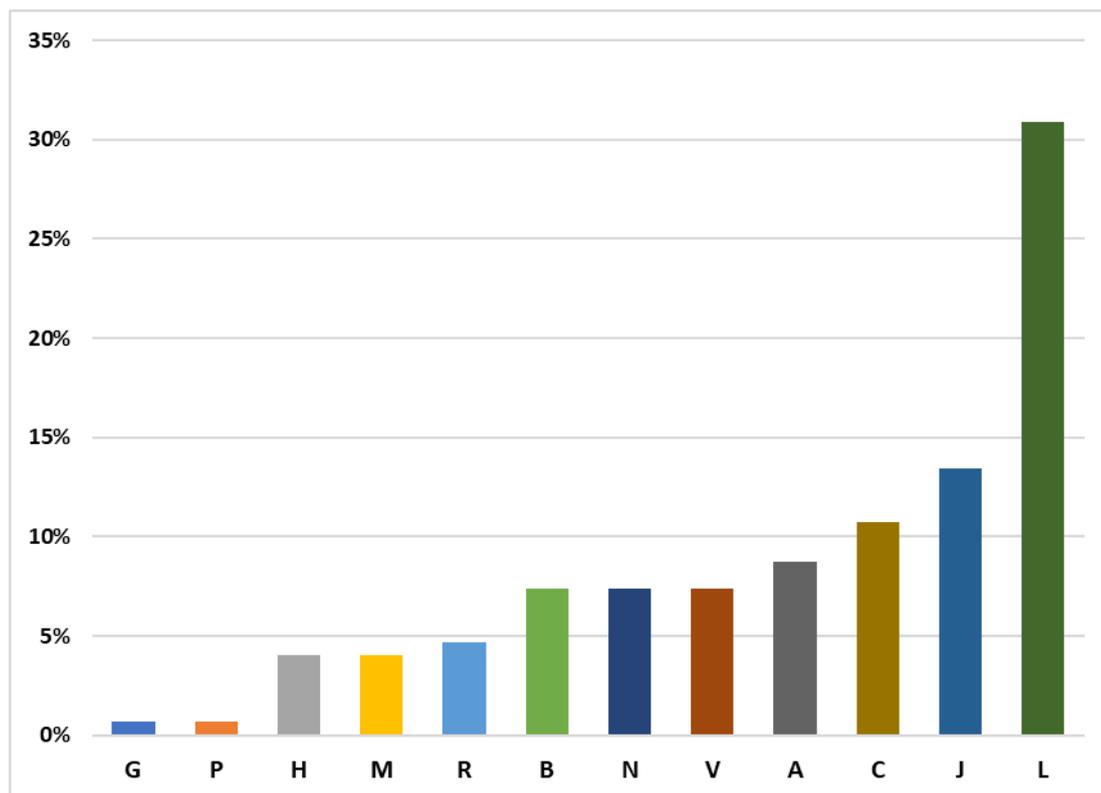
La classe di farmaci più frequentemente coinvolta è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** che rappresentano il 31% di tutti i principi attivi coinvolti. In questo gruppo, gli immunosoppressori (ATC L04) sono prevalenti con gli inibitori del TNF alfa (adalimumab, etanercept) come farmaci più spesso rappresentati.

Gli **antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J)** sono il 13% del totale, ma in questa classe i principi attivi coinvolti appartengono tutti al gruppo J07 ovvero ai vaccini, infatti le segnalazioni presenti riguardano solo

vaccini anti-virali (3 segnalazioni su vaccini anti COVID-19) e vaccini batterici (5 segnalazioni su vaccini anti-meningococco o anti-pneumococco).

I farmaci per il Sistema Cardiovascolare (classe ATC C) rappresentano l'11% dei principi attivi coinvolti, le segnalazioni per questo gruppo riguardano essenzialmente agenti sclerosanti (policandololo) e antipertensivi.

Figura 7. Distribuzione delle ADR per ATC (1° livello)



ATC L: immunosoppressori (adalimumab, etanercept)

ATC J: vaccini anti-virali (anti COVID-19), vaccini batterici (meningococco, pneumococco)

ATC C: agenti sclerosanti per iniezioni locali

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

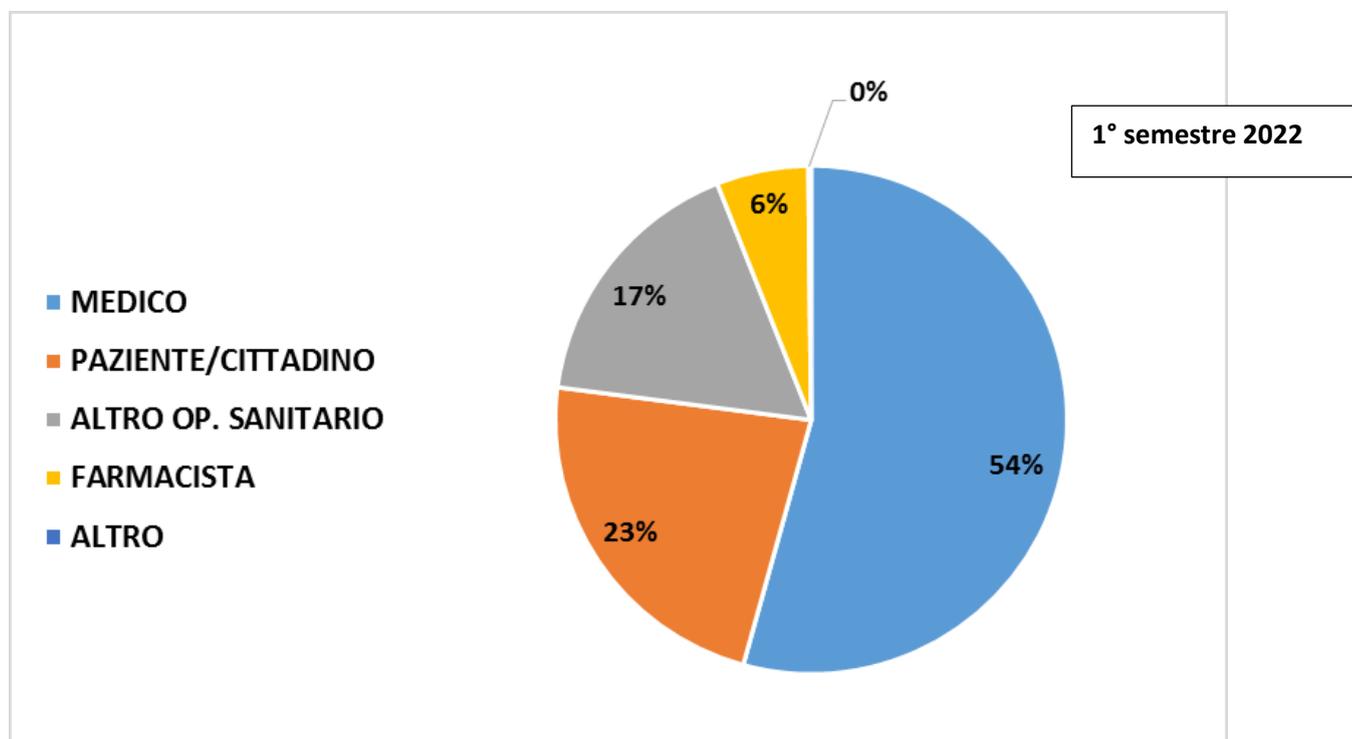
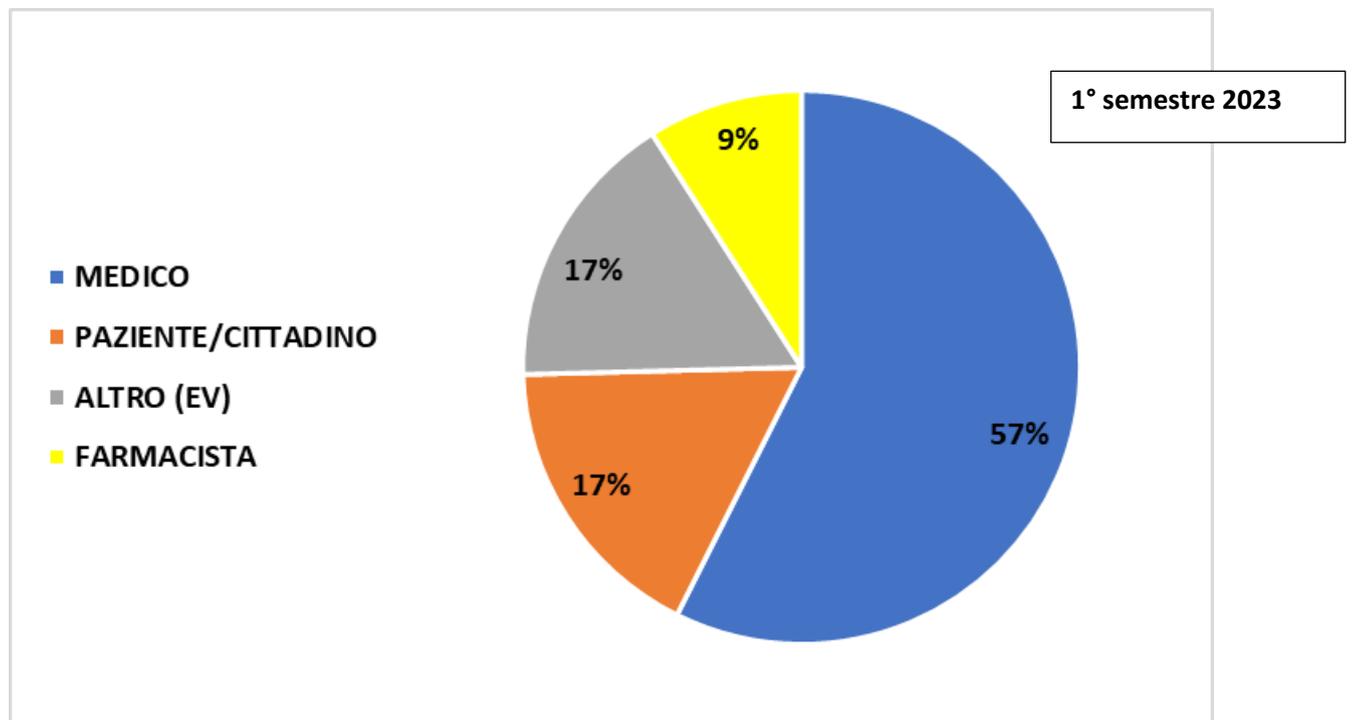
S: Organi di senso

V: Vari

I principali segnalatori, anche per questo semestre, sono stati i medici con un aumento del 3% rispetto al semestre 2022, al contrario le segnalazioni da cittadino sono diminuite passando dal 23% del totale nel 2022 al 17% nel 2023; anche le segnalazioni da farmacisti sono aumentate del 3% rispetto al 2022. Da sottolineare che nel corso del 2023 è praticamente scomparsa la segnalazione da parte di "altro operatore sanitario" ora

totalmente sostituita dalle segnalazioni provenienti da Eudravigilance.

Figura 8. Suddivisione delle segnalazioni per fonte



Conclusioni

In conclusione, i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) nel periodo dal 01/01/2023 al 30/06/2023 in Umbria evidenziano vari aspetti, tra cui:

1. **Riduzione del numero totale delle segnalazioni.** Nel primo semestre del 2023, si è osservata una significativa diminuzione delle segnalazioni di sospette ADR rispetto al medesimo periodo del 2022 (-79%) e del 2020 (-26%). Questa diminuzione può essere principalmente attribuita alla conclusione della campagna di vaccinazione anti-COVID-19 nel corso del 2022. Infatti eliminando le segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19 si registra un aumento del 6% rispetto allo stesso periodo dell'anno scorso. E' però evidente che nel corso degli anni l'attenzione alla farmacovigilanza e alla sicurezza dei cittadini è, progressivamente, diminuita.
2. **Distribuzione uniforme delle segnalazioni.** A differenza degli anni precedenti, in cui l'Azienda Ospedaliera di Perugia era solitamente la principale fonte di segnalazioni, sembra che le ADR siano state segnalate in modo più uniforme in tutta la regione, con una percentuale che oscilla tra il 20% e il 24%.
3. **Tasso di segnalazione.** A causa del basso numero di segnalazioni, il tasso di ADR per 100.000 abitanti nei primi sei mesi dell'anno è ancora al di sotto della soglia raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), che stabilisce un gold standard di 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti per un sistema di farmacovigilanza efficace. Esiste la possibilità che nei prossimi sei mesi non si raggiunga il livello target, questo suggerisce la necessità di sensibilizzare e coinvolgere maggiormente i professionisti sanitari nella segnalazione.
4. **Tipo di segnalazioni.** Dopo un periodo dominato dalle segnalazioni relative ai vaccini durante la campagna anti-COVID-19, si è verificata una progressiva inversione di tendenza, con le segnalazioni relative ai farmaci che ora costituiscono il 93% delle ADR segnalate. È importante notare che le segnalazioni relative ai vaccini sono addirittura diminuite rispetto allo stesso periodo del 2020, prima dell'inizio della campagna vaccinale. Questo evidenzia una mancanza di interesse da parte del personale sanitario nella segnalazione di eventi avversi, che possono colpire più frequentemente le fasce di età più fragili (vaccinazioni dell'infanzia, vaccinazioni per gli anziani).
5. **Gravità delle ADR.** La maggior parte delle segnalazioni è stata classificata come non grave (69%). Sono stati segnalati due decessi, ma entrambi non correlati al farmaco sospetto. La maggior parte dei casi era già risolta o in via di risoluzione già al momento della segnalazione.
6. **Distribuzione per età e sesso.** Entrambi i sessi sono stati colpiti in modo pressoché identico, mentre le fasce di età più colpite sono state quella adulta (18-64 anni) con una preponderanza dell'età compresa tra i 50 ed i 64 anni, e quella anziana (37% dei casi) con una preponderanza dell'età compresa tra i 70 ed 80 anni.
7. **Principali sedi anatomiche interessate.** La cute e il tessuto sottocutaneo sono state le sedi più

coinvolte, seguite da condizioni sistemiche, patologie gastrointestinali e disturbi del Sistema Nervoso Centrale. Molte delle ADR segnalate riguardano principalmente fenomeni di ipersensibilità.

8. **Classe di farmaci più coinvolta.** La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nelle segnalazioni è stata quella degli immunosoppressori (ATC L), in particolare gli inibitori del TNF alfa. Gli antifettivi per uso sistemico (ATC J) hanno riguardato principalmente i vaccini. Da notare che molte delle ADR che dovrebbero essere segnalate perché sempre presenti, (come per esempio, reazioni di ipersensibilità ad antibiotici) non sono state riportate. Anche questo è un segno di una progressiva mancanza di interesse nella farmacovigilanza.
9. **Fonte delle segnalazioni.** I medici sono stati i principali segnalatori, seguiti dai farmacisti. Le segnalazioni da parte dei cittadini sono diminuite, mentre le segnalazioni da parte di "altro operatore sanitario" (per esempio infermieri, fisioterapisti, OSS) sono praticamente scomparse, sostituite dalle segnalazioni provenienti da Eudravigilance.

Criticità nel sistema di farmacovigilanza

Il sistema di farmacovigilanza in Umbria sta attualmente vivendo una fase critica, conseguente, almeno in parte, al periodo pandemico e alla massiccia campagna di vaccinazione che ne è seguita. In questa situazione emergono notevoli sfide, principalmente dovute alla costante carenza di personale stabilmente dedicato alla farmacovigilanza all'interno delle quattro Aziende sanitarie regionali. La mancanza cronica di personale che solleciti la segnalazione diffondendo la cultura della farmacovigilanza, ha gradualmente minato la consapevolezza del personale sanitario, sia riguardo l'importanza di segnalare le reazioni avverse, sia sulle procedure per effettuare tali segnalazioni. Inoltre, va considerata anche l'aumentata complessità della scheda di segnalazione, che contribuisce a scoraggiare ulteriormente coloro che intendono segnalare.

Altro aspetto da non sottovalutare è che la raccolta di dati affidabili da parte dei sistemi di segnalazione a disposizione delle Aziende sanitarie e del Centro regionale di Farmacovigilanza è diventata problematica. Le attuali banche dati non sono coerenti tra loro e spesso forniscono solo informazioni parziali, rendendo difficile ottenere una panoramica completa della situazione. Di conseguenza, l'attività di monitoraggio, di fondamentale importanza per un sistema efficace di farmacovigilanza, sta diventando sempre più complessa e frammentata, ostacolando la comprensione dei fenomeni e la definizione di azioni appropriate per migliorare il sistema.

Complessivamente, questi dati sottolineano l'importante necessità di un intervento significativo e pratico per ristrutturare il sistema di farmacovigilanza in Umbria, che al momento sta vivendo una fase di temporanea regressione.