

**ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA IN UMBRIA
PERIODO DAL 01/01/2025 AL 30/06/2025**

Nel corso del primo semestre del 2025, risultano inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 157 segnalazioni di sospetta reazione avversa ad un farmaco o ad un vaccino. Quaranta segnalazioni provengono da Eudravigilance (EV) e quindi sono state inserite direttamente dalle Case Farmaceutiche, mentre le restanti provengono da operatori sanitari e/o cittadini residenti nel territorio umbro.

Tabella 1. Numero totale di segnalazioni inserite nella RNF. Periodo Gennaio-Giugno 2025

Segnalazioni inserite al 30/06/2025	157
RNF	117
EV	40

A causa della enorme partecipazione alla segnalazione da parte di cittadini e operatori sanitari, avuta nel periodo della campagna vaccinale, il confronto dei dati attuali con il 2021 e 2022 risulterebbe poco attendibile, per questo motivo il numero delle segnalazioni del primo semestre 2025 verrà messo a confronto con i periodi precedenti escludendo il periodo della campagna vaccinale.

I dati relativi al primo semestre dell'anno vedono una preoccupante riduzione del 34% rispetto al semestre 2024 e del 29% rispetto al 2020.

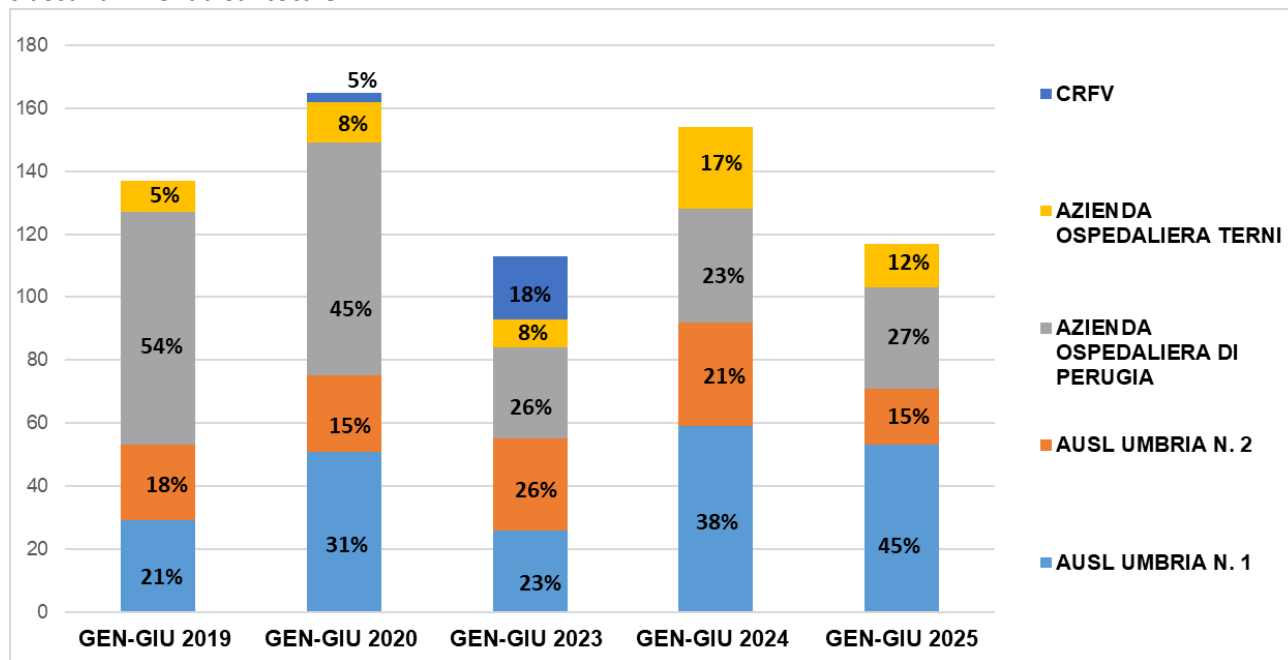
Tabella 2. Numero totale ADR inserite per ciascuna Azienda. Confronto 2019/2020/2023/2024

Azienda Sanitaria	GEN-GIU 2019	GEN-GIU 2020	GEN-GIU 2023	GEN-GIU 2024	GEN-GIU 2025
AUSL UMBRIA N. 1	29	51	26	59	53
AUSL UMBRIA N. 2	24	24	29	33	18
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	74	74	29	36	32
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	10	13	9	26	14
CRFV	0	3	20	0	0
totale	137	165	113	154	117

Nella **Figura 1.**, viene messo a confronto negli anni (esclusi gli anni della vaccinazione di massa), l'apporto in percentuale di ciascuna Azienda sul totale delle segnalazioni. Escludendo il Centro regionale di Farmacovigilanza (CRFV) è interessante notare che, nel tempo, alcune Aziende sanitarie hanno notevolmente migliorato la propria partecipazione alla segnalazione, mentre altre hanno avuto un calo progressivo. In realtà, questa variazione, è quasi esclusivamente dovuta alla presenza o meno ed in maniera continuativa di personale dedicato alla farmacovigilanza, che possa affiancare il segnalatore in un'attività di *facilitatore alla segnalazione*. Nonostante questo è indubbia una contrazione generale delle segnalazioni. Un fenomeno questo che ricalca l'andamento nazionale.

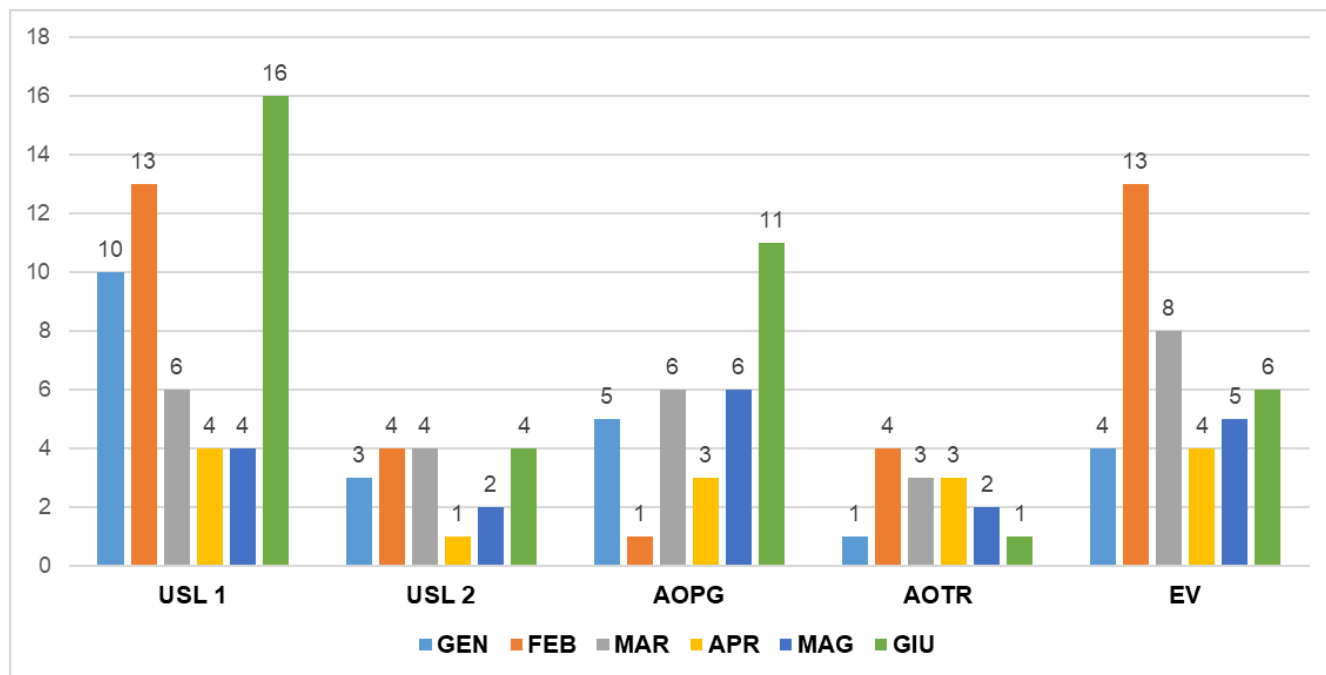
Andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in Umbria; periodo dal 01/01/2025 al 30/06/2025

Figura 1. Numero totale ADR. Confronto 1° semestre 2019/20/23/24/25. In percentuale il contributo di ciascuna Azienda sul totale.



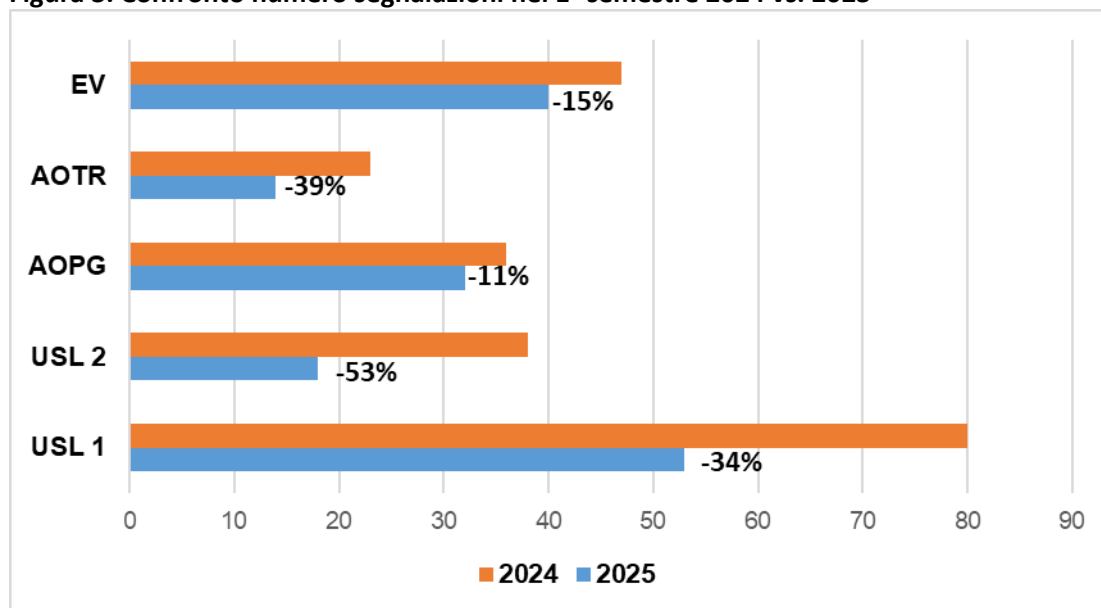
Le **Figura 2** rappresenta l'andamento della segnalazione mese per mese. Da notare che alcuni mesi dell'anno le due Aziende Ospedaliere inseriscono una sola segnalazione.

Figura 2 Andamento delle segnalazioni su base mensile.



In generale, rispetto allo stesso periodo del 2024, c'è stata una importante diminuzione del numero di segnalazioni compreso in un range che va dal -11% al -53% (Figura 3.)

Figura 3. Confronto numero segnalazioni nel 1° semestre 2024 vs. 2023



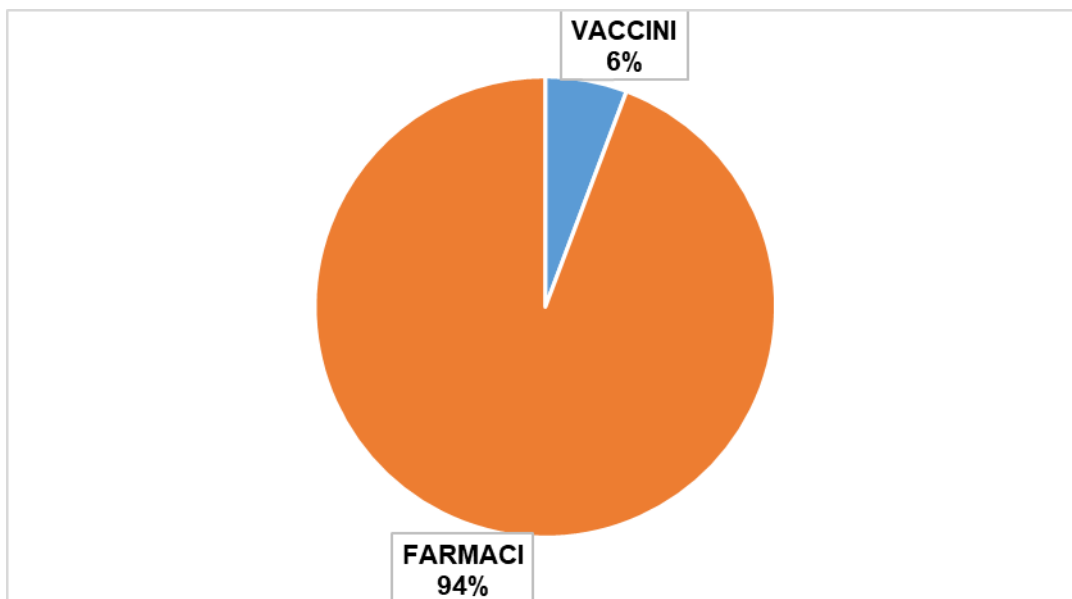
Nella tabella successiva (Tabella 3) le segnalazioni del periodo sono suddivise a seconda che siano state osservate nel corso di uno studio o che siano state inserite in RNF spontaneamente. Tutte le segnalazioni inserite dalle Aziende sono spontanee, non sono in atto studi di farmacovigilanza.

Tabella 3. Provenienza delle segnalazioni

Azienda Sanitaria	Da Studio	Spontanea
AUSL UMBRIA N. 1	0	53
AUSL UMBRIA N. 2	0	18
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	0	32
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	0	14
EV	16	24
Totale	16	141

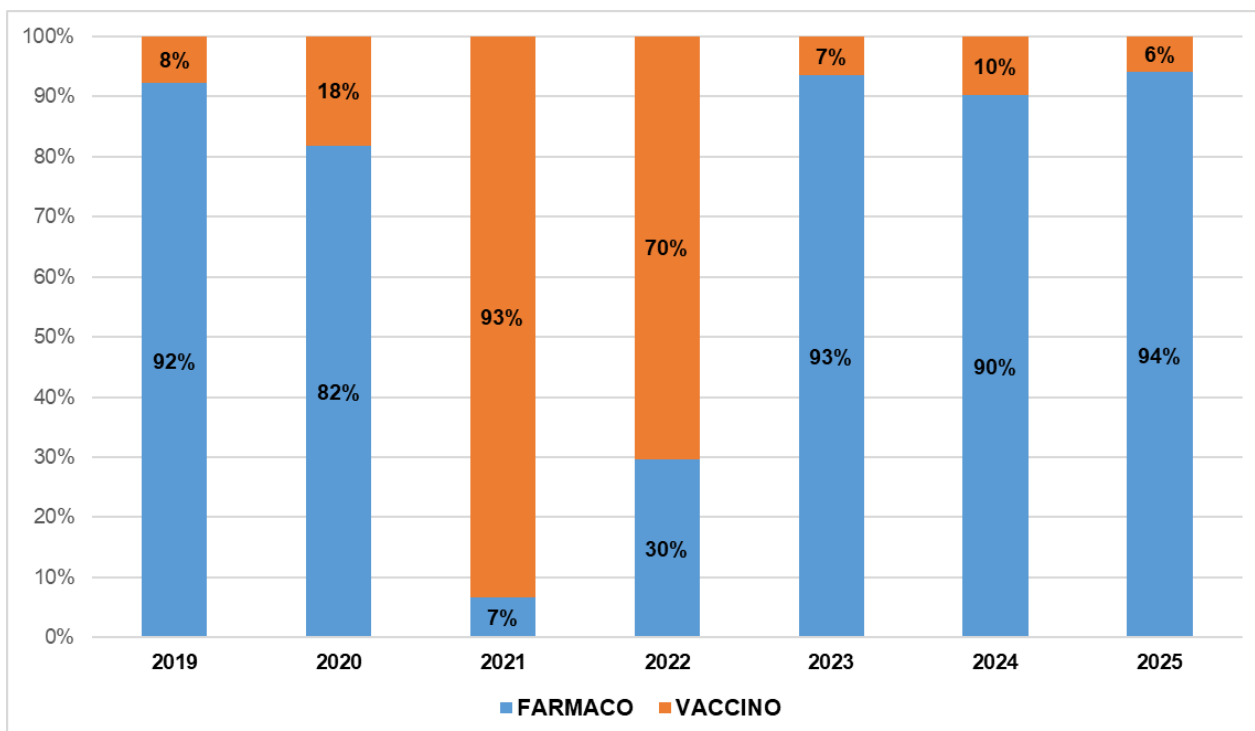
A differenza degli anni che hanno interessato la campagna vaccinale anti COVID-19, la parte preponderante delle segnalazioni del semestre ha riguardato un farmaco (148/157 segnalazioni) e solo una piccola parte (9/157) ha riguardato un vaccino (Figura 4).

Figura 4. Sostanza sospetta



Nella **Figura 5** vengono messe a confronto le segnalazioni nel primo semestre degli ultimi anni. È evidente come il fenomeno che ha visto un'inversione di tendenza nel rapporto tra segnalazioni da farmaci e vaccini, che ha caratterizzato il biennio 2021-22, si sia definitivamente concluso ritornando alla tipica preponderanza della segnalazione che coinvolge un farmaco.

Figura 5. Suddivisione delle segnalazioni da farmaco e da vaccino, primo semestre degli ultimi sei anni a confronto.



Nella **Tabella 4** le reazioni avverse segnalate nel semestre vengono suddivise per criterio di gravità. La maggioranza è rappresentata da reazioni non gravi (74%); tra le 82 reazioni avverse definite come gravi (pari al 26% del totale) vengono segnalati 2 decessi cronologicamente correlati alla somministrazione di un farmaco, di questi 1 riferibile a segnalazione spontanea avvenuta nel periodo di riferimento.

Tabella 4. Suddivisione delle ADR per criterio di gravità

Criterio di gravità	Numero di reazioni avverse	Percentuale sul totale delle reazioni avverse
NON GRAVE	237	74%
GRAVE-Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	57	18%
GRAVE-Altra condizione clinicamente rilevante	21	7%
GRAVE-Pericolo di vita	2	1%
GRAVE-Decesso	2*	1%

* DECESSO: relativamente ai 2 decessi del semestre

- 1 decesso relativo a soggetto in trattamento per patologia neoplastica IV stadio;
- 1 decesso inserito in Eudravigilance , si tratta di paziente inserito in uno studio per un farmaco anti neoplastico.

Nella Tabella 5 le reazioni avverse sono suddivise per esito. Nel 77% dei casi abbiamo un quadro già risolto o in miglioramento nel momento della segnalazione.

Tabella 5. Suddivisione delle ADR per esito e per Azienda.

ESITI	Reazioni avverse	% sul totale delle reazioni avverse
Risoluzione completa	215	68,0%
Miglioramento	28	8,9%
Risolto con postumi	1	0,3%
Non risolto	56	17,7%
Non disponibile	14	4,4%
Decesso	2	0,6%

Le **Figure 6 e 7** mostrano la distribuzione delle reazioni avverse segnalate per sesso ed età. Il sesso femminile e l'età adulta sono maggiormente colpiti. Il 44% delle segnalazioni riguarda un soggetto di età superiore ai 65 anni.

Figura 6. Suddivisione delle segnalazioni per sesso. 1 semestre 2025

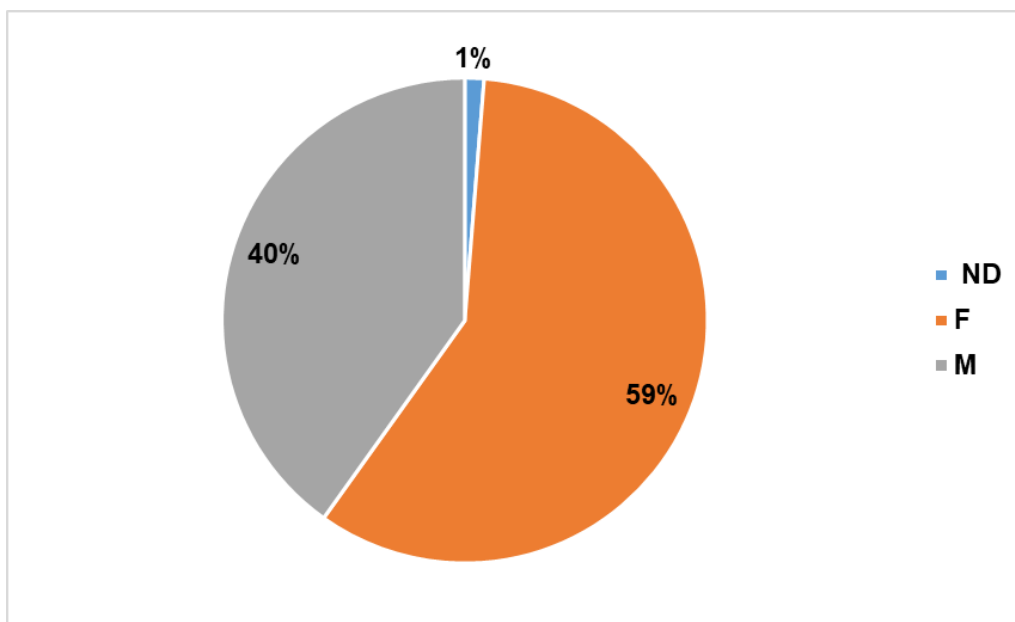
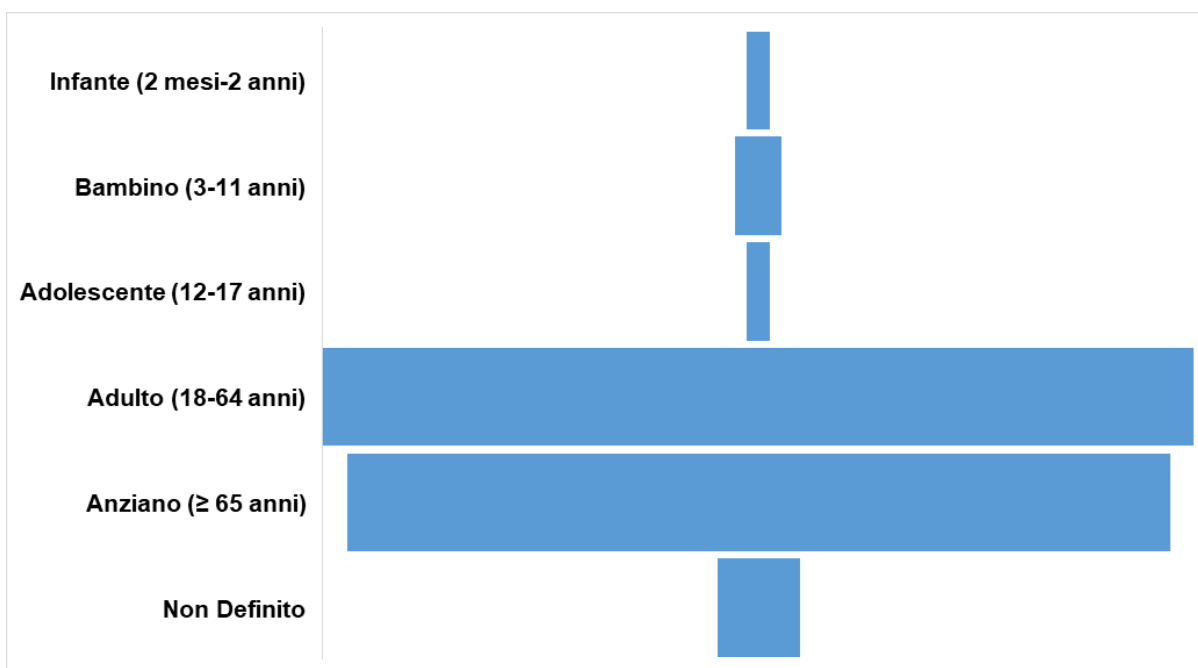


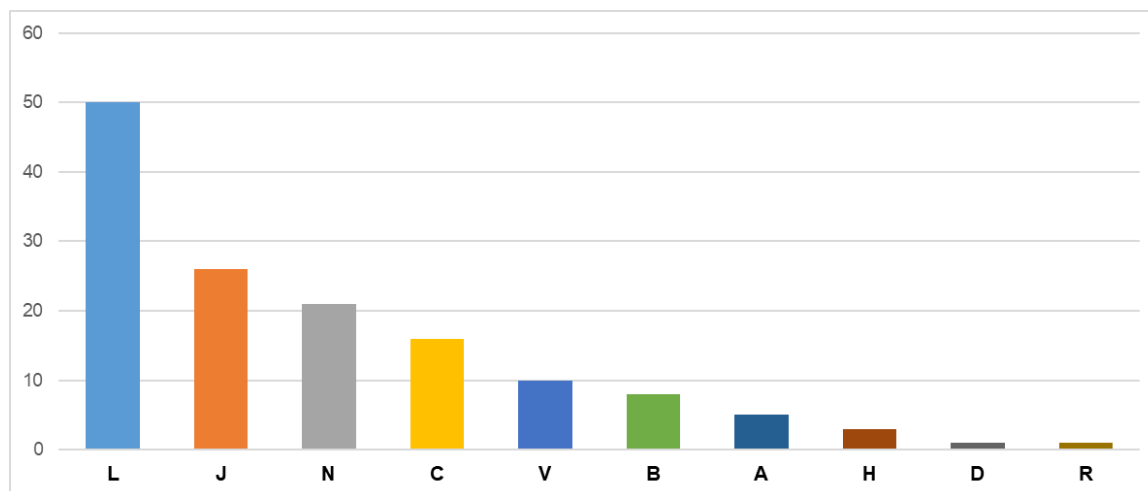
Figura 7. Suddivisione delle segnalazioni per fascia di età.



La **Figura 8** mostra quali principi attivi sono stati maggiormente sospettati di aver provocato una reazione avversa. I principi attivi sono stati suddivisi per classe di appartenenza al sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC). Il 35% dei farmaci coinvolti è rappresentato da un farmaco appartenente alla **classe anatomico-terapeutica L (Antineoplastici ed immunomodulatori)**. Tra questi **abemaciclib** (inibitore delle proteino chinasi) è quello che viene chiamato in causa più frequentemente. Viene utilizzato soprattutto nel trattamento del carcinoma mammario. Seguito da **lenvatinib**, che appartiene alla classe specifica L01EG03 ed è un inibitore multichinasico utilizzato per diversi tipi di tumori solidi (es. tiroide, rene, fegato). Tra i farmaci immunoterapici oncologici progettati per legarsi a recettori specifici delle cellule tumorali o per

attivare il sistema immunitario contro di esse, c'è **pembrolizumab**, usato per il melanoma, il tumore al polmone e molte altre neoplasie; poi **bevacizumab**, inibitore del fattore di crescita endoteliale vascolare – VEGF, farmaco anti-angiogenetico che "taglia i rifornimenti" di sangue al tumore. Tra gli immuno-soppressori (Classe ATC L04-) troviamo **infliximab**, **adalimumab**, **tocilizumab** ed **immunotressato**, molto spesso utilizzati in patologie reumatiche e dermatologiche severe. Riguardo ai principi attivi appartenenti alla **Classe ATC J** (Antimicrobici generali per uso sistemico) l'elenco si concentra fortemente sulla profilassi vaccinale per adulti e anziani (**Covid**, **Zoster**) e sulla terapia antibiotica mirata ad alta intensità (**daptomicina** in ambiente ospedaliero). Per la classe **ATC N** (Sistema Nervoso) il principio attivo nettamente più frequente è **levodopa + carbidopa**, associazione cardine nel trattamento della malattia di Parkinson. Nella stessa classe terapeutica troviamo, ma con frequenze nettamente inferiori, paracetamolo, antiepilettici, antidepressivi (trazodone) e ipnoinducenti. La Classe ATC C comprende i farmaci per il "Sistema cardiovascolare". I principi attivi più coinvolti sono stati sicuramente le statine (rosuvastatina e atorvastatina). Oltre a queste nell'elenco sono presenti terapie altamente specialistiche per il controllo del colesterolo, utilizzate quando le statine da sole non bastano o non sono tollerate: **inclisiran**, **alirocumab**, **acido bempedoico**. Nella stessa classe sono presenti anche farmaci per la pressione (beta-bloccanti) e antiaritmici (amiodarone). L'ATC V (vari) è una categoria "contenitore" del sistema ATC che raccoglie tutti quei prodotti medicinali e presidi che non hanno un'azione terapeutica diretta su un singolo organo o apparato specifico, ma che sono fondamentali per la diagnostica, la chirurgia, l'alimentazione speciale o la sicurezza medica. I mezzi di contrasto iodati (iomeprolo, iodixanolo) sono i principi attivi più rappresentati.

Tra i farmaci appartenenti alla **Classe anatomico-terapeutica B** (Sangue ed organi emopoietici) il **rivaroxaban** è il principio attivo che più frequentemente viene segnalato come sospetto di reazioni avverse. Si tratta di un anticoagulante orale diretto (DOAC/NAO), utilizzato per la prevenzione e il trattamento dell'ictus e delle embolie sistemiche in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, nonché per il trattamento e la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare. In netta contrapposizione con l'elevata frequenza di segnalazioni associate alle classi maggiori, il grafico evidenzia una presenza estremamente marginale per i farmaci afferenti alle classi **ATC A** (Apparato gastrointestinale e metabolismo), **H** (Preparati ormonali sistemici) e **R** (Sistema respiratorio). Questa coda della distribuzione raccoglie un numero esiguo di sospette reazioni avverse, per lo più limitate a singole ricorrenze di molecole d'uso mirato o specialistico (come antidiabetici orali, terapie ormonali sostitutive e antistaminici sistemici). Tale riscontro conferma che, nel contesto osservato, il profilo di rischio complessivo è trainato quasi esclusivamente dalle terapie oncologiche, neurologiche e cardiovascolari, lasciando alle classi rimanenti un ruolo del tutto residuale.

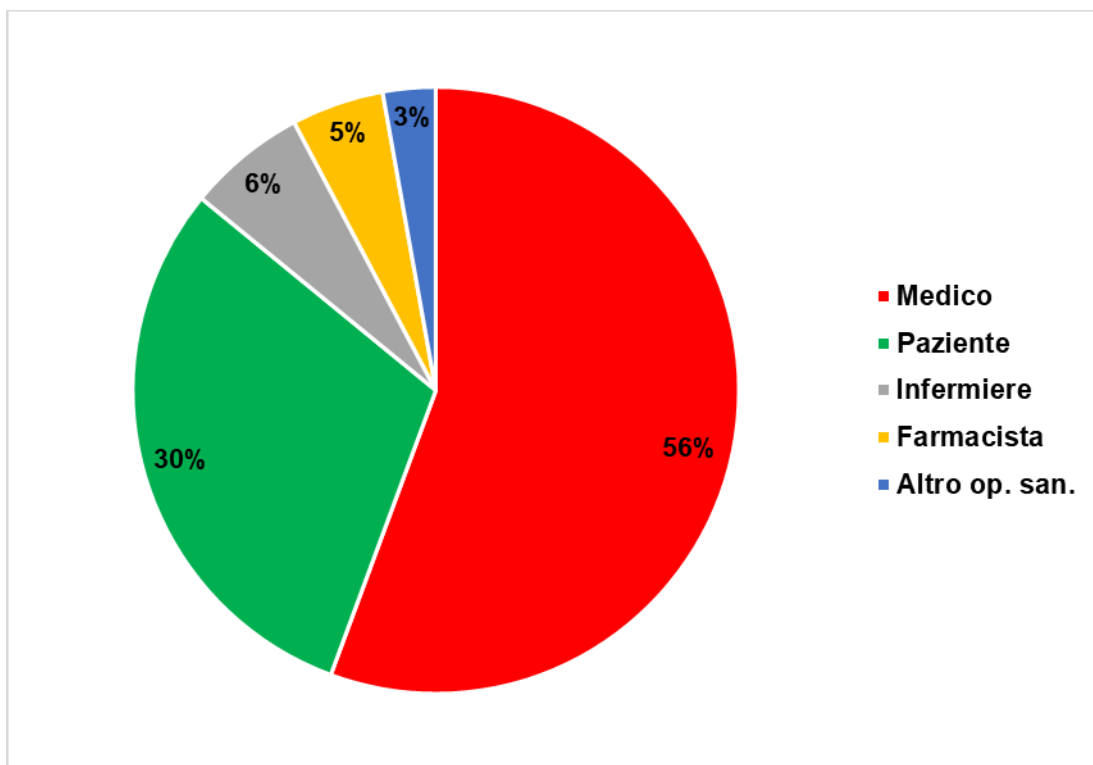
Figura 8. Suddivisione delle segnalazioni per ATC di primo livello

Nella **Tabella 8**. Vengono riportate le segnalazioni inserite in RNF nel primo semestre suddivise per SOC. Ricordiamo che la sigla SOC sta per System Organ Class ed è un sistema di classificazione standardizzato ed internazionale che permette la suddivisione delle segnalazioni anche secondo l'organo e/o apparato interessato. In testa alla classifica le patologie generali e le condizioni relative alla sede di somministrazione con il 22,9%, categoria che comprende manifestazioni locali nei siti di iniezione, febbre, astenia e brividi. Seguono le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo al 13,8%, caratterizzate principalmente da rash cutanei, prurito ed eritemi, e le patologie gastrointestinali all'11,3%, che includono sintomi come nausea, vomito e diarrea. Al di sotto del 10% si posizionano le patologie del sistema nervoso al 9,2%, legate a cefalee, capogiri o tremori, le patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo al 7,9%, che raggruppano mialgie e ad artralgie, e le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche al 5,8%, con sintomi quali tosse e dispnea. Troviamo poi, a pari merito al 4,2%, gli esami diagnostici, che indicano alterazioni dei parametri di laboratorio, e le patologie vascolari, con manifestazioni come ipotensione o ipertensione. Con una frequenza del 2,5% compaiono i disturbi psichiatrici, legati ad ansia o insonnia, seguiti da un folto gruppo di categorie appaiate al 2,1%, che comprende le patologie del sistema emolinfopoietico (come l'anemia), i traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura, le patologie cardiache (es. palpitazioni), le patologie dell'occhio (es. visione offuscata) e i problemi di prodotto. Al di sotto di questa soglia si collocano le patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella all'1,7% e, a pari merito all'1,3%, i disturbi del sistema immunitario (es. reazioni di ipersensibilità) e le patologie dell'orecchio e del labirinto, come gli acufeni. L'elenco si chiude con le frequenze più basse, dove si registrano allo 0,8% le patologie endocrine, le patologie epatobiliari (es. aumento delle transaminasi) e le infezioni ed infestazioni, per terminare infine allo 0,4% con i tumori benigni e maligni, le patologie renali e urinarie (es. insufficienza renale) e le procedure mediche e chirurgiche.

Tabella 8. Segnalazioni suddivise per SOC in ordine decrescente di frequenza

ADR (SOC)	Percentuale di frequenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	22,9%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13,8%
Patologie gastrointestinali	11,3%
Patologie del sistema nervoso	9,2%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	7,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5,8%
Esami diagnostici	4,2%
Patologie vascolari	4,2%
Disturbi psichiatrici	2,5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,1%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	2,1%
Patologie cardiache	2,1%
Patologie dell'occhio	2,1%
Problemi di prodotto	2,1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,7%
Disturbi del sistema immunitario	1,3%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,3%
Patologie endocrine	0,8%
Patologie epatobiliari	0,8%
Infezioni ed infestazioni	0,8%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	0,4%
Patologie renali e urinarie	0,4%
Procedure mediche e chirurgiche	0,4%

Nella **Figura 9** le segnalazioni vengono suddivise per *fonte* ovvero per qualifica del segnalatore. Nel primo semestre 2025 il maggior numero di segnalazioni spetta sempre al personale medico (56%), che comunque viene seguito dalle segnalazioni da paziente/cittadino pari al 30% del totale. Dobbiamo comunque sottolineare che quest'ultima percentuale risente essenzialmente dalla modalità di raccolta delle segnalazioni stesse; in particolare, molte vengono "intercettate" dai professionisti sanitari addetti alla distribuzione diretta dei farmaci a diretto contatto con il paziente che racconta la propria esperienza con quel farmaco.

Figura 9. Suddivisione delle segnalazioni per fonte

CONCLUSIONI

I dati relativi al primo semestre del 2025 evidenziano un totale di 157 segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per il territorio umbro. Il quadro complessivo è caratterizzato da una contrazione generale delle notifiche, che fa registrare una riduzione del 34% rispetto allo stesso periodo del 2024. Questo andamento, in linea con il trend rilevabile a livello nazionale, risente in modo cruciale del noto fenomeno della sottosegnalazione, una dinamica strutturale che limita la possibilità di trarre conclusioni epidemiologiche definitive o di stabilire l'esatta incidenza reale delle reazioni avverse sul territorio. Le variazioni osservate nell'apporto delle singole Aziende sanitarie sembrano infatti legarsi più alla presenza continuativa di personale dedicato con funzioni di facilitatore che a effettive variazioni nei profili di tollerabilità dei medicinali.

Dal punto di vista delle sostanze coinvolte, si assiste al definitivo consolidamento del ritorno alla normale preponderanza dei farmaci rispetto ai prodotti vaccinali, i quali rappresentano ormai una quota residuale pari al 6% delle segnalazioni, chiudendo del tutto la parentesi straordinaria legata al biennio della campagna vaccinale di massa. All'interno di questo scenario, la ripartizione per classi anatomico-terapeutiche vede l'assoluto primato della classe L (Antineoplastici ed immunomodulatori) con il 35% dei casi, seguita dalle classi J (Antimicrobici generali per uso sistemico), N (Sistema Nervoso) e C (Sistema cardiovascolare). La forte concentrazione delle segnalazioni attorno a molecole ad alta specializzazione, come inibitori chinasi, immunoterapici, terapie biologiche o trattamenti neurologici avanzati, riflette un'attenzione e una sensibilità alla notifica che si catalizza prevalentemente sui farmaci di prima linea o su regimi terapeutici complessi.

Questa focalizzazione trova un riscontro speculare anche nella distribuzione delle reazioni per classi d'organo (SOC). Quasi la metà delle segnalazioni totali si concentra infatti nei primi tre raggruppamenti: le patologie generali e le condizioni legate alla sede di somministrazione (22,9%), le problematiche cutanee (13,8%) e i disturbi gastrointestinali (11,3%). I sintomi più frequentemente intercettati e descritti sono di natura

principalmente visibile, immediata o comune, come reazioni locali nel sito di iniezione, febbre, rash, prurito, nausea e diarrea. Al contrario, i distretti d'organo interni, metabolici o escretori, quali il sistema endocrino, epatobiliare o renale, si collocano nella coda della distribuzione con percentuali marginali e inferiori all'1%. In un contesto condizionato dalla parzialità della sottosegnalazione, tale asimmetria non permette di decretare un'effettiva assenza di rischio per gli organi meno rappresentati. La scarsità di notifiche per determinate categorie indica esclusivamente ciò che è stato attivamente registrato dalla rete di vigilanza nel periodo esaminato.

In conclusione, i dati del presente report non vanno interpretati come un indice assoluto di sicurezza o di ridotta tossicità, bensì come una fotografia fedele dei flussi di segnalazione intercettati nel semestre. Il documento si qualifica pertanto come uno strumento di monitoraggio e, al contempo, come un invito formale a implementare la cultura della segnalazione spontanea, la quale rimane l'unico presidio fondamentale per superare i limiti della sottosegnalazione e garantire una farmacovigilanza attiva, capillare e tempestiva a tutela della salute pubblica regionale.