

**ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA IN UMBRIA  
PERIODO DAL 01/01/2024 AL 30/06/2024**

Nel corso del primo semestre del 2024, risultano inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 224 segnalazioni di sospetta reazione avversa ad un farmaco o ad un vaccino. Quarantasette 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 2024**

<b>Segnalazioni inserite al 30/06/2024</b>	<b>224</b>
<b>RNF</b>	177
<b>EV</b>	47

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 2024 verrà messo a confronto con i periodi precedenti escludendo il periodo della campagna vaccinale.

I dati relativi al primo semestre dell'anno vedono un aumento del numero delle segnalazioni del 36% rispetto allo stesso periodo del 2023, ma in lieve diminuzione rispetto al 2020 (- 6%).

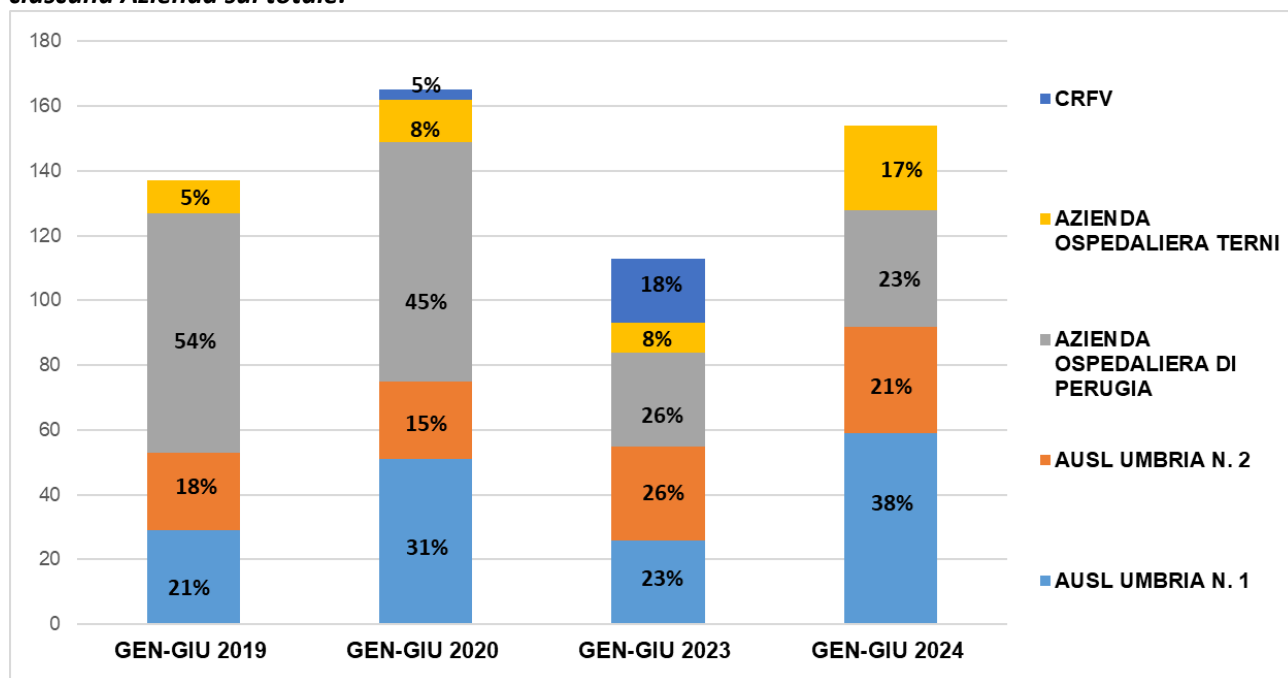
**Tabella 2. Numero totale ADR inserite per ciascuna Azienda. Confronto 2019/2020/2023/2024**

Azienda Sanitaria	GEN-GIU 2019	GEN-GIU 2020	GEN-GIU 2023	GEN-GIU 2024
AUSL UMBRIA N. 1	29	51	26	59
AUSL UMBRIA N. 2	24	24	29	33
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	74	74	29	36
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	10	13	9	26
CRFV	0	3	20	0
<b>totale</b>	<b>137</b>	<b>165</b>	<b>113</b>	<b>154 (36%)</b>

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*.

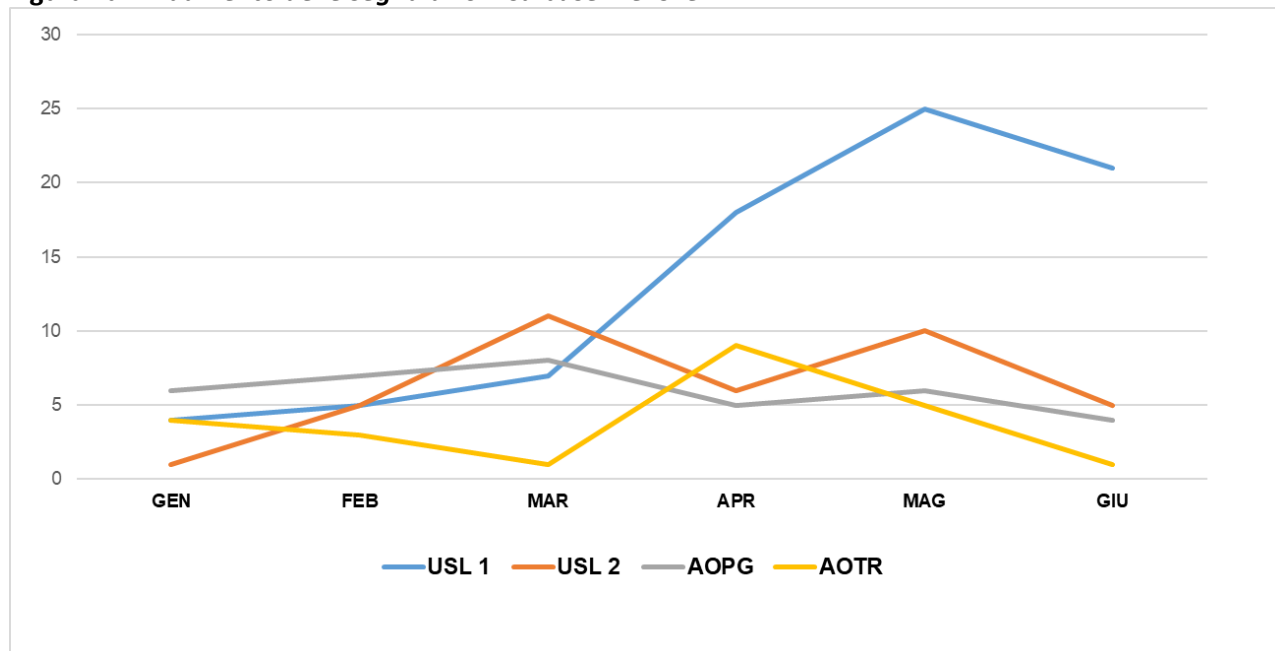
Andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in Umbria; periodo dal 01/01/2024 al 30/06/2024

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



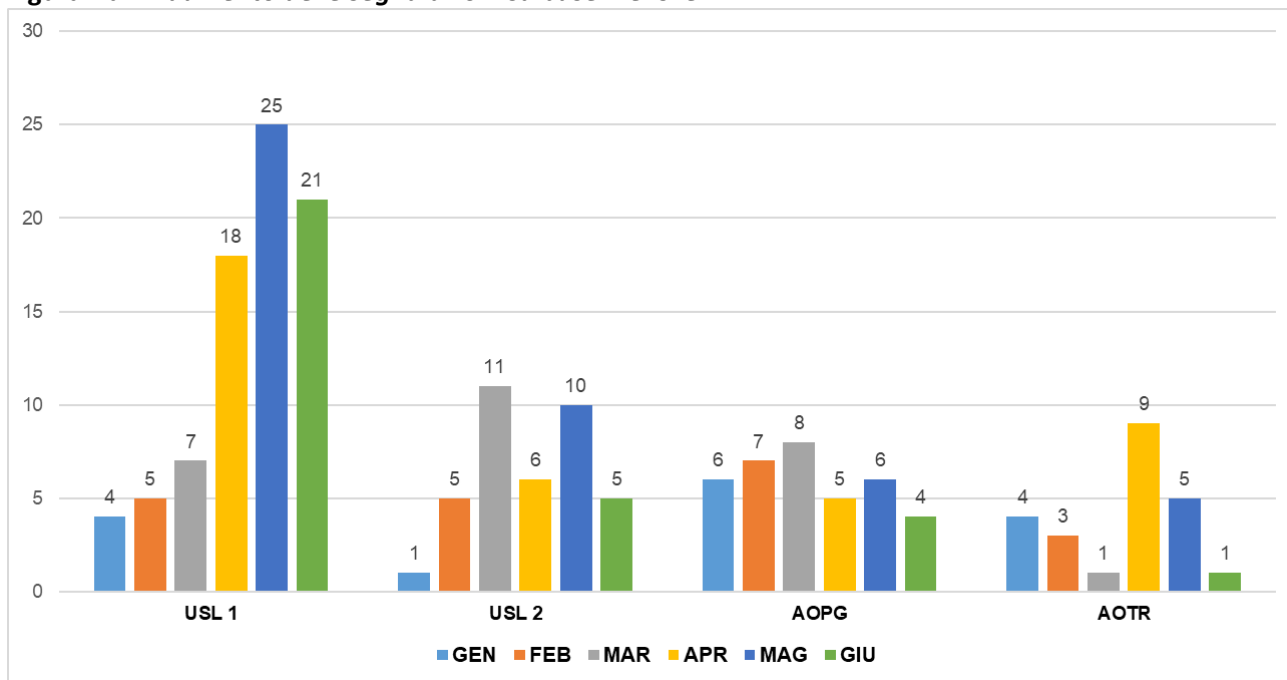
Le **Figure 2a. e 2b.** rappresentano l'andamento della segnalazione mese per mese. A dimostrazione di quanto detto prima, l'aumento del numero delle segnalazioni nell'USL Umbria 1 è particolarmente accentuato a partire dal mese di marzo in seguito al reclutamento di due professionisti dedicati alla farmacovigilanza.

**Figura 2a. Andamento delle segnalazioni su base mensile.**



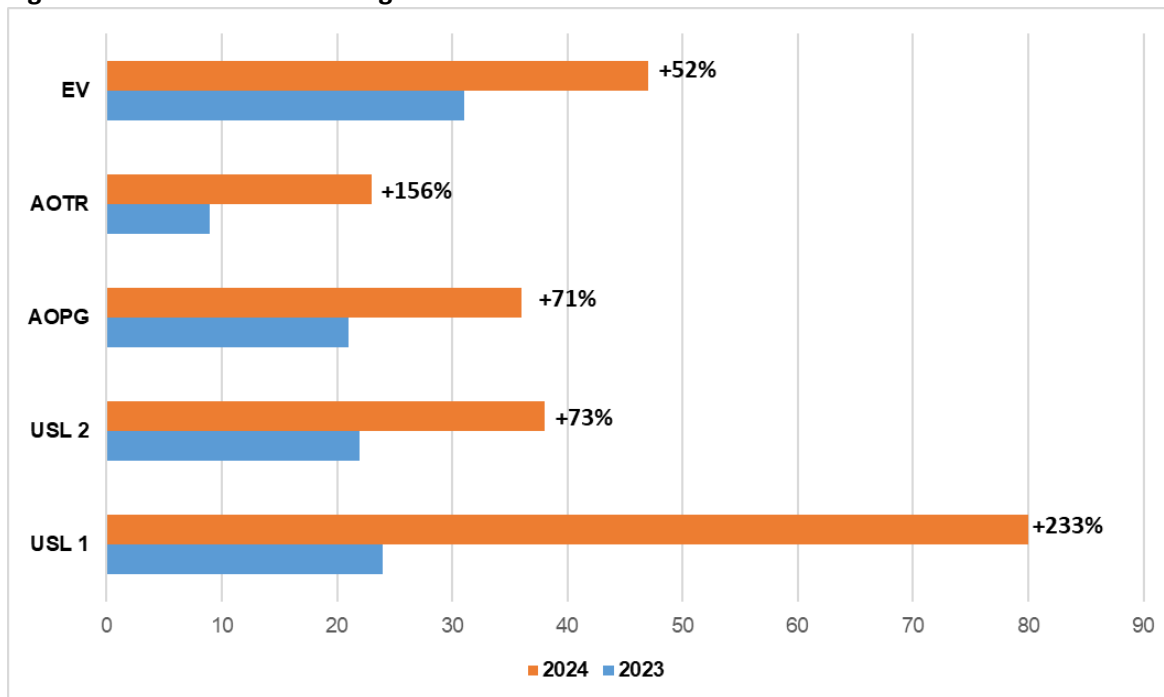
Andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in Umbria; periodo dal 01/01/2024 al 30/06/2024

**Figura 2b. Andamento delle segnalazioni su base mensile.**



In generale, rispetto allo stesso periodo del 2023, c'è stato un aumento generale del numero di segnalazioni inserite in RNF, con un range che va da +52% a +233% (Figura 3.)

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



Nella **Tabella3**, viene riportata la differenza in percentuale del numero di segnalazioni in ciascuna Azienda confrontando il 2024 con il 2020, anno in cui la segnalazione è stata particolarmente consistente per la regione Umbria (prima del periodo della vaccinazione di massa). In questo confronto, tutte le Aziende, tranne una, hanno avuto un aumento di più del 50% delle segnalazioni nel corso del semestre. Il dato negativo della

Azienda Ospedaliera di Perugia è, ancora una volta, espressione della mancanza di personale dedicato alla farmacovigilanza.

**Tabella 3. Confronto numero segnalazioni nel primo semestre 2020 e 2024. Delta% 2024 vs. 2020**

Azienda sanitaria	2020	2024	delta% 2024 vs 2020
USL 1	51	80	57%
USL 2	24	38	58%
AOPG	74	36	-51%
AOTR	13	23	77%

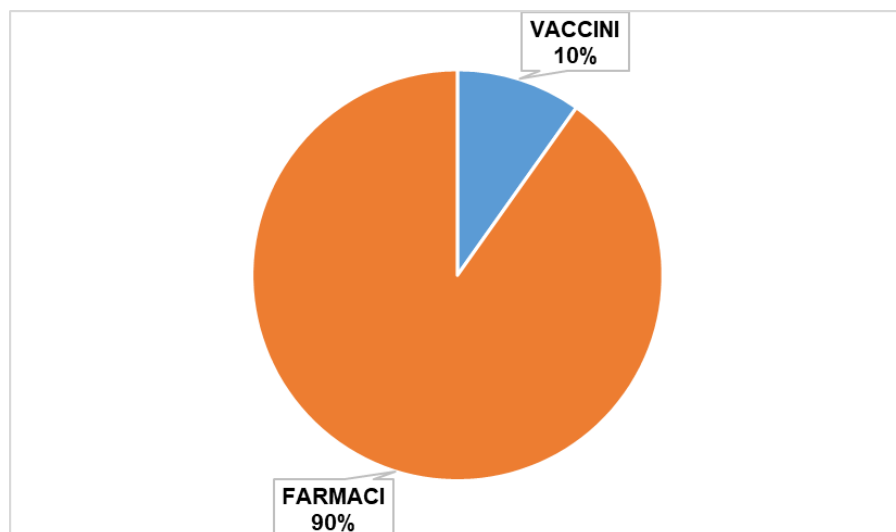
Nella tabella successiva (Tabella 4) le segnalazioni del periodo sono suddivise a seconda che siano state osservate nel corso di uno studio o che siano state inserite in RNF spontaneamente. Nell'86% dei casi si tratta di segnalazioni spontanee.

**Tabella 4. Provenienza delle segnalazioni**

Azienda Sanitaria	Da Studio	Spontanea
AUSL UMBRIA N. 1	1	79
AUSL UMBRIA N. 2	1	37
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	3	33
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	6	17
EV	20	27
<b>Totale</b>	<b>31</b>	<b>193</b>

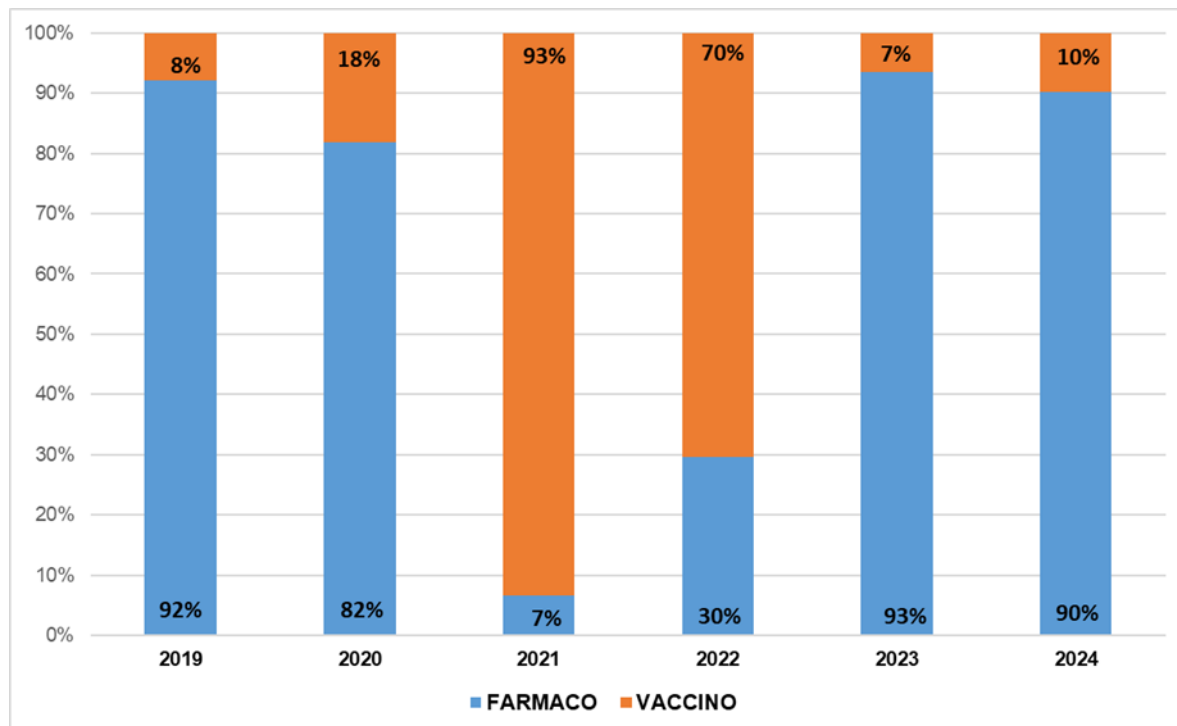
A differenza degli anni che hanno interessato la campagna vaccinale anti COVID-19, la parte preponderante delle segnalazioni del trimestre ha riguardato un farmaco (202/224 segnalazioni) e solo una piccola parte (22/224) ha riguardato un vaccino (Figura 4).

**Figura 3. Sostanza sospetta**



Nella **Figura 5** vengono messe a confronto le segnalazioni nel primo semestre degli ultimi sei anni. E' 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.**



Segnaliamo un andamento inusuale delle segnalazioni da vaccino. Nella **Tabella 5** vengono riportate le segnalazioni relative a farmaci e vaccini negli ultimi anni. Delle 22 segnalazioni che riguardano un vaccino, 8 (pari al 36% circa) coinvolgono un vaccino anti COVID-19. Il fenomeno è considerato inusuale per i seguenti motivi: 1) sono tutte segnalazioni relative a reazioni avverse riferite esclusivamente a vaccinazioni effettuate nel corso della campagna vaccinale obbligatoria (anni 2021/2022); 2) provengono quasi tutte dallo stesso segnalatore; 3) sono state effettuate tutte nello stesso periodo; 4) sono tutte particolarmente gravi (segnalati decessi); 5) sono difficilmente valutabili, sia per la mancanza di documentazione a supporto, sia perché molto spesso riferiscono reazioni avverse per le quali non è possibile trovare una plausibilità biologica sull'eziopatogenesi della reazione descritta oltre che un'evidenza scientifica. Segnaliamo che alcune di queste sono state inserite in RNF nel corso di un contenzioso.

**Tabella 5. Suddivisione delle ADR per sostanza sospetta.**

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<b>FARMACI</b>	141	135	117	214	114	202
<b>VACCINI non covid</b>	12	30	10	14	5	14
<b>tot</b>	153	165	127	228	119	216
<b>anti-COVID</b>	0	0	1621	493	3	<b>8</b>

Nella **Tabella 6** le segnalazioni del semestre vengono suddivise per criterio di gravità. La maggioranza è rappresentata da segnalazioni non gravi; tra le 24 gravi (40% del totale) vengono segnalati 12 decessi cronologicamente correlati alla somministrazione di un farmaco, di questi solo due riferibili a segnalazioni spontanee ed avvenute nel periodo di riferimento.

**Tabella 6. Suddivisione delle ADR per criterio di gravità**

Criterio di gravità	N° ADR
NON GRAVE	200 (60%)
GRAVE- ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	30 (9%)
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO	68 (20%)
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	8 (3%)
GRAVE - DECESSO*	12 (4%)
GRAVE - PERICOLO DI VITA	13 (4%)
<b>TOTALE ADR</b>	<b>224</b>

\* DECESSO: relativamente ai 12 decessi del semestre

- 6 decessi sono stati inseriti nella RNF dalle Aziende Sanitarie della regione e si tratta di
  - 4 decessi riscontrati nel corso dello studio osservazionale di farmacovigilanza svolto nei PS delle Aziende ospedaliere (Anticoagulanti Orali ed emorragie maggiori);
  - 2 decessi riferiti spontaneamente.
- 6 decessi registrati in Eudravigilance dalle Aziende Farmaceutiche:
  - 3 da studio
  - 3 spontanee

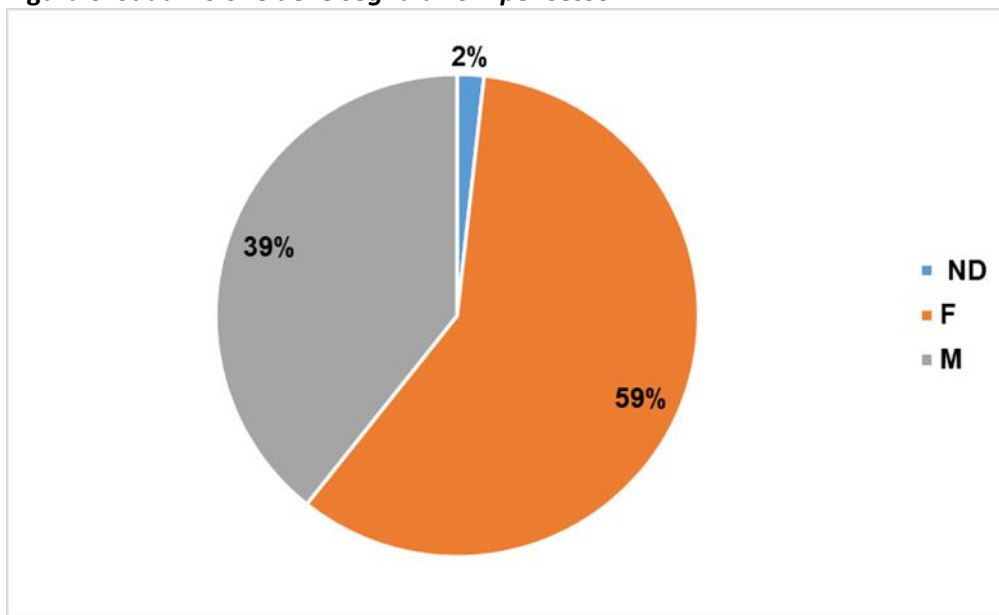
Nella Tabella 7 le segnalazioni sono suddivise per esito e per Azienda di appartenenza. Nel 65% dei casi abbiamo un quadro già risolto o in miglioramento nel momento della segnalazione.

**Tabella 7. Suddivisione delle ADR per esito e per Azienda.**

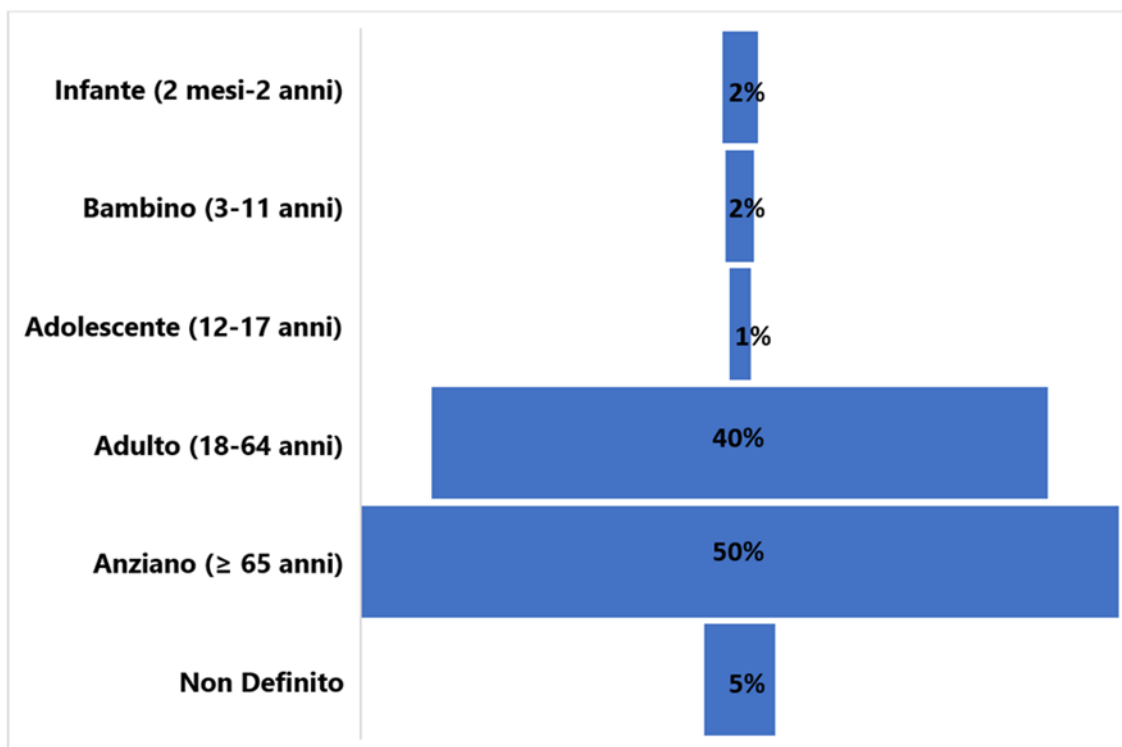
Azienda Sanitaria	Risoluzione completa	Risoluzione con postumi	Miglioramento	Non ancora guarito	Decesso *	Non disponibile
USL 1	76	0	28	45	0	2
USL2	47	1	1	24	0	2
AOPG	36	1	3	9	4	0
AOTR	28	1	8	2	2	0
EV	20	0	0	9	6	24
<b>TOTALE</b>	<b>200 (54%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>40 (11%)</b>	<b>89 (23%)</b>	<b>12 (3%)</b>	<b>28 (8%)</b>

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 50% delle segnalazioni riguarda un soggetto di età superiore ai 65 anni.

**Figura 6. Suddivisione delle segnalazioni per sesso.**



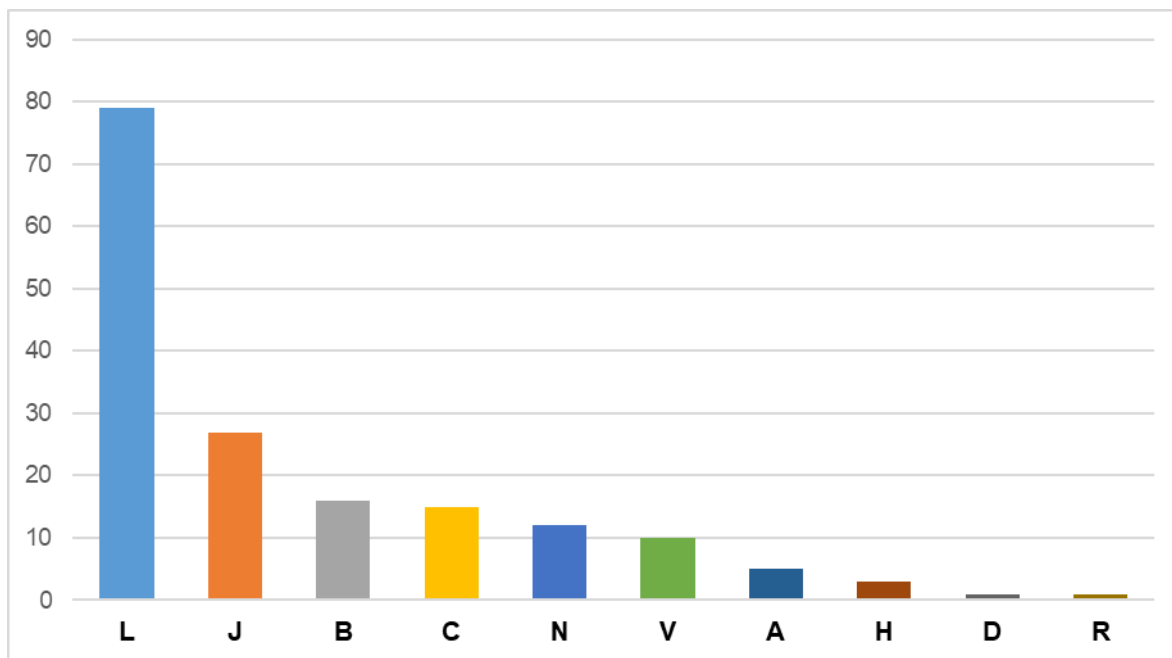
**Figura 7. Suddivisione delle segnalazioni per fascia di età.**



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). La maggior parte delle segnalazioni ha coinvolto un farmaco della classe L (antineoplastici e immunomodulatori), seguito dalla classe J (anti-infettivi ad uso sistemico) in cui sono ricompresi anche i vaccini (Classe J07). Le segnalazioni che riguardano farmaci del gruppo ATC B (sangue ed

emopoiesi) sono quasi nella totalità provenienti da dati raccolti dai registri dei Pronto Soccorso delle due principali Aziende Ospedaliere della regione. I dati sono stati raccolti per uno studio osservazionale di farmacovigilanza dedicato all'identificazione negli anni di reazioni emorragiche maggiori in corso di terapie anticoagulanti. I casi si riferiscono ad eventi avvenuti negli anni scorsi, ma inseriti nel periodo in esame nella RNF.

**Figura 8. Suddivisione delle segnalazioni per ATC di primo livello**



ATC L: inibitori TNF-alfa (adalimumab), inibitori protein-chinasi (abemaciclib), bevacizumab

ATC J comprende J07 (vaccini): antivirali (bulevirtide), piperacillina-tazobactam. J07: TT, DT, anti Covid-19

ATC B: clopidogrel, apixaban

ATC C: alirocumab, ezetimibe

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. Più del 50% delle reazioni avverse segnalate ha interessato, in ordine di frequenza, l'apparato gastroenterico, la cute ed annessi, la sede di somministrazione del farmaco ed il Sistema nervoso centrale. Dobbiamo però chiarire che, sebbene coinvolti organi od apparati anche di primaria importanza, in realtà le principali reazioni presentate sono state di scarsa rilevanza, come meglio specificato sotto la tabella stessa.

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

Reazione_avversa_SOC	
Patologie gastrointestinali	14%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	13%
Patologie del sistema nervoso	11%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	7%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	6%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	6%
Esami diagnostici	5%



Infezioni ed infestazioni	4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	3%
Patologie cardiache	2%
Patologie dell'occhio	2%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2%
Disturbi psichiatrici	2%
Patologie vascolari	2%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	2%
Disturbi del sistema immunitario	1%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1%
Patologie epatobiliari	1%
Patologie renali e urinarie	1%

**Principali reazioni avverse riportate in ciascuna delle principali SOC coinvolte:**

*Patologie gastrointestinali:* diarrea, nausea, dolore addominale.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* prurito, orticaria, eruzione cutanea.

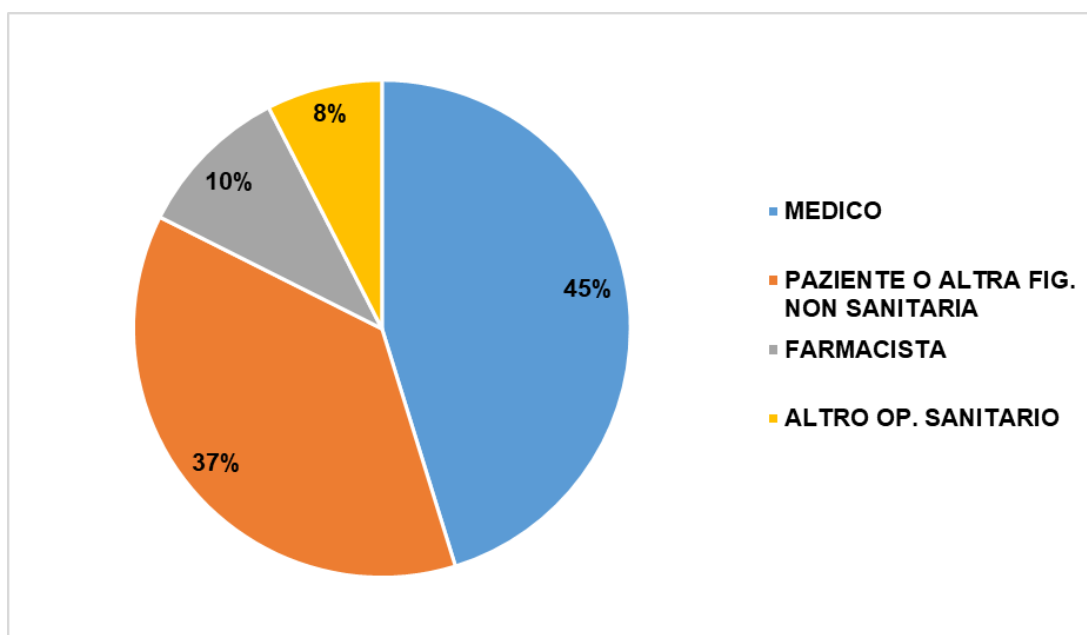
*Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:* astenia, farmaco inefficace, condizione aggravata.

*Patologie del sistema nervoso:* cefalea.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* artralgia, mialgia, dolore ad un arto.

Nella **Figura 9** le segnalazioni vengono suddivise per *fonte* ovvero per qualifica del segnalatore. Nel primo semestre 2024 il maggior numero di segnalazioni spetta sempre al personale medico, che comunque viene seguito dalle segnalazioni da paziente/cittadino pari al 37% 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**



Questa modalità di raccolta delle segnalazioni è particolarmente chiarita nella Tabella 9 dove è stata fatta una suddivisione delle segnalazioni sia per fonte che per Azienda sanitaria. Si vede chiaramente che nella Azienda USL Umbria1 che dove è stata applicata una modalità specifica di facilitazione alla segnalazione e dove sono presenti figure dedicate alla farmacovigilanza, le segnalazioni da paziente/cittadino superano di gran lunga quelle dei medici.

**Tabella 9. Suddivisione per fonte e per Azienda**

Azienda	Fonte	Numero segnalazioni
<b>AUSL UMBRIA N. 1</b>	Paziente o altra fig. Non sanitaria	58 (73%)
	Medico	9
	Medico ospedaliero	5
	Medico distretto	4
	Farmacista	3
	Altro op. Sanitario	0
	Medico di medicina generale	0
<b>AUSL UMBRIA N. 2 (medico: 29)</b>	Medico ospedaliero	17
	Medico di medicina generale	7
	Medico	5
	Paziente o altra fig. Non sanitaria	7 (18%)
	Farmacista	2
	Altro op. Sanitario	0
	Medico distretto	0
<b>AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</b>	Medico ospedaliero	23
	Medico	7
	Farmacista	5
	Altro op. Sanitario	0
	Medico di medicina generale	0
	Medico distretto	0
	Paziente o altra fig. Non sanitaria	0
<b>AZIENDA OSPEDALIERA TERNI</b>	Medico ospedaliero	12
	Farmacista	9
	Medico	1
	Altro op. Sanitario	0
	Medico di medicina generale	0
	Medico distretto	0
	Paziente o altra fig. Non sanitaria	0
<b>EUDRAVIGILANCE</b>	Medico	22
	Altro op. Sanitario	15
	Paziente o altra fig. Non sanitaria	9
	Farmacista	1
	Medico di medicina generale	0
	Medico distretto	0
	Medico ospedaliero	0

## CONCLUSIONI

Nel primo semestre del 2024, la regione Umbria ha registrato un aumento significativo delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (ADR) rispetto allo stesso periodo del 2023 (+36%).

Dove è stato possibile reclutare personale dedicato, si è osservato un miglioramento della partecipazione alla segnalazione. Al contrario, la mancanza di una figura professionale che stimoli costantemente sia il personale sanitario che i cittadini ha portato ad un calo delle segnalazioni, come nel caso dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, che negli anni passati è stata il motore trainante delle segnalazioni in Umbria.

La maggior parte delle segnalazioni ha riguardato farmaci della classe ATC L (antineoplastici e immunomodulatori), seguiti dagli anti-infettivi di classe J, che includono anche i vaccini. Rispetto agli anni della campagna vaccinale anti COVID-19, la percentuale di segnalazioni riguardanti i vaccini è significativamente diminuita, ritornando ai livelli pre-pandemici.

Le reazioni avverse segnalate si sono principalmente concentrate su patologie gastrointestinali, della cute e del tessuto sottocutaneo, e del sistema nervoso. Il sesso femminile e la popolazione anziana risultano maggiormente colpiti, con il 50% delle segnalazioni riferite a soggetti con età superiore ai 65 anni.

In conclusione, è evidente la necessità di mantenere un focus continuo sulla formazione del personale sanitario e sull'informazione ai cittadini per favorire ulteriormente la segnalazione spontanea, oltre a garantire la presenza di risorse dedicate per supportare adeguatamente il processo di farmacovigilanza in tutte le strutture della regione.