

**MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE REAZIONI
AVVERSE IN FRIULI VENEZIA GIULIA**
Report di Farmacovigilanza

Anno 2016

Indice

Premessa.....	3
Finalità del documento	4
Fonti dei dati e metodi	5
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG	6
1. Andamento delle segnalazioni	6
2. Gravità delle reazioni avverse.....	8
3. Nesso di causalità.....	9
4. Esito delle reazioni avverse segnalate	10
5. Provenienza delle segnalazioni	11
6. Farmaci maggiormente segnalati	12
7. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto	13
Conclusioni.....	17

Il presente Rapporto è stato curato da:

Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia

Servizio farmaceutico

Centro regionale di Farmacovigilanza - farmacovigilanza@regione.fvg.it - 040-3775581/5674

Sara Anzilutti

Sara Dereani

Cristina Furian

Paola Rossi

Francesca Tosolini

In collaborazione con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza

ASUI-TS: Anna Mansi

ASUI-UD: Maria Grazia Troncon

AAS2: Gabriella Millevoi

AAS3: Andrea Morsanutto

AAS5: Barbara Basso

IRCCS-Burlo: Marta Paulina Trojniak

IRCCS-CRO: Paolo Baldo

EGAS: Francesca Garofalo

Luglio 2017

Premessa

Il monitoraggio continuo delle segnalazioni spontanee degli eventi avversi ai farmaci (ADR) in commercio e più in generale la valutazione delle informazioni relative alla sicurezza dei medicinali assieme alle attività finalizzate ad assicurarne un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione rientrano nell'ambito della Farmacovigilanza.

In accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza rappresenta l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci¹ ed ha l'obiettivo di monitorare costantemente il farmaco durante il suo impiego nella pratica clinica, con lo scopo di individuare la comparsa di reazioni avverse e verificare gli effetti terapeutici osservati nella sperimentazione clinica, confermandoli e/o individuandone nuovi.

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR, Adverse Drug Reaction) costituiscono un'importante fonte di informazioni, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale, che comprende l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le Industrie farmaceutiche. Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

La rete di farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance che raccoglie in un unico database i dati forniti a livello nazionale.

L'AIFA promuove anche programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui farmaci e definirne meglio la sicurezza d'uso, migliorarne le modalità di utilizzo, nonché stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descriva in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento.

¹ World Health Organisation Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2007) The importance of pharmacovigilance. Available at <http://www.who-umc.org>. Cited 18 Dec 2007

La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota).

COME SEGNALARE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa sia mediante la compilazione delle apposite schede (cartacea o elettronica) disponibili sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>) da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda di appartenenza, sia direttamente online attraverso la nuova piattaforma Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it), disponibile anche sul portale dell'AIFA, seguendo la procedura guidata.

Il Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015, pubblicato sulla GU n. 143 del 23/06/2015, che ha recepito le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/UE e 2012/26/UE), nel ribadire l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini, ha introdotto importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e la valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali. Tra queste, la definizione di reazione avversa intesa ora come "*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*", da cui deriva la segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa, sia nell'ambito delle indicazioni d'uso rientranti nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), sia nell'ambito dell'uso al di fuori delle normali condizioni di autorizzazione (*off-label*), ma anche l'uso improprio, l'abuso, gli errori terapeutici e l'esposizione professionale.

Il decreto introduce inoltre dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA. In particolare:

- le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza;
- l'obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

Finalità del documento

Il presente report analizza i dati relativi al monitoraggio delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse da medicinali (compresi i vaccini) inserite nella RNF in Friuli Venezia Giulia nell'anno 2016 e li confronta con quelli dell'anno 2015.

Fonti dei dati e metodi

Per la redazione di questo report sono state considerate le sospette reazioni avverse (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2016. Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, che viene alimentato direttamente dalla RNF.

Le segnalazioni prese in considerazione fanno riferimento alla Regione Friuli Venezia Giulia e comprendono sia le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaco sia quelle da vaccino, mentre sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

Il tasso annuo di segnalazione regionale è stato calcolato come numero di segnalazioni per milione di abitanti, utilizzando i dati sulla popolazione residente provenienti dalle anagrafi comunali; il dato relativo al tasso annuo di segnalazione nazionale, invece, proviene dal Rapporto OSMED – L'uso dei farmaci in Italia 2015.

I dati relativi alle segnalazioni di AAS 1 e AOTS e di AAS 4 e AOUD sono stati accorpati, rispettivamente in ASUI-TS e in ASUI-UD, sia per il 2015 che per il 2016.

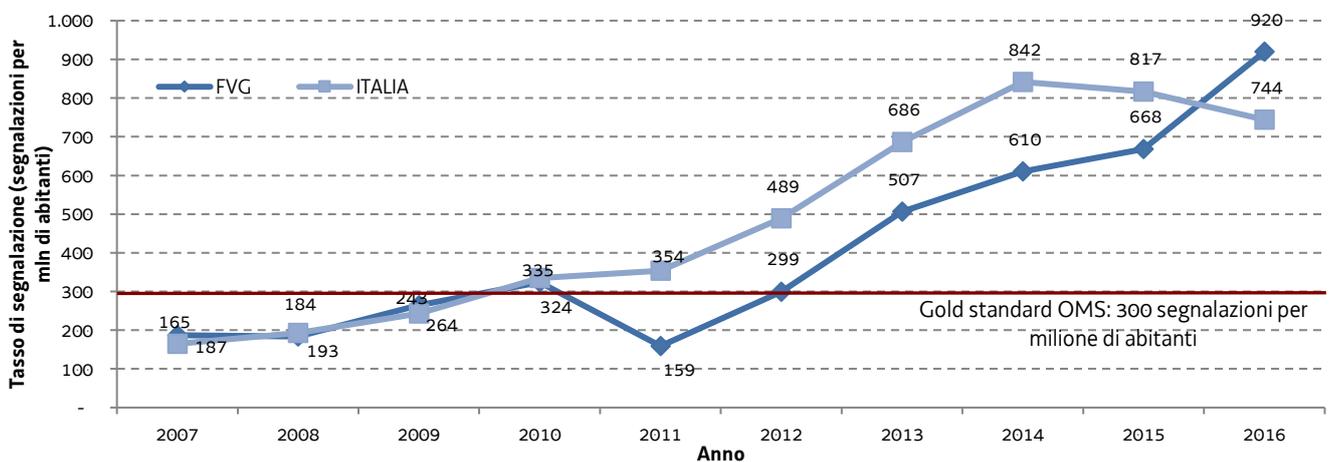
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

1. Andamento delle segnalazioni

Nel 2016 sono state inserite nella RNF per la nostra Regione 1.123 segnalazioni di sospetta ADR, di cui 224 (il 20%) relative a vaccini, pari ad un tasso annuo di 920 segnalazioni per milione di abitanti, con un aumento rispetto al 2015 del 37%.

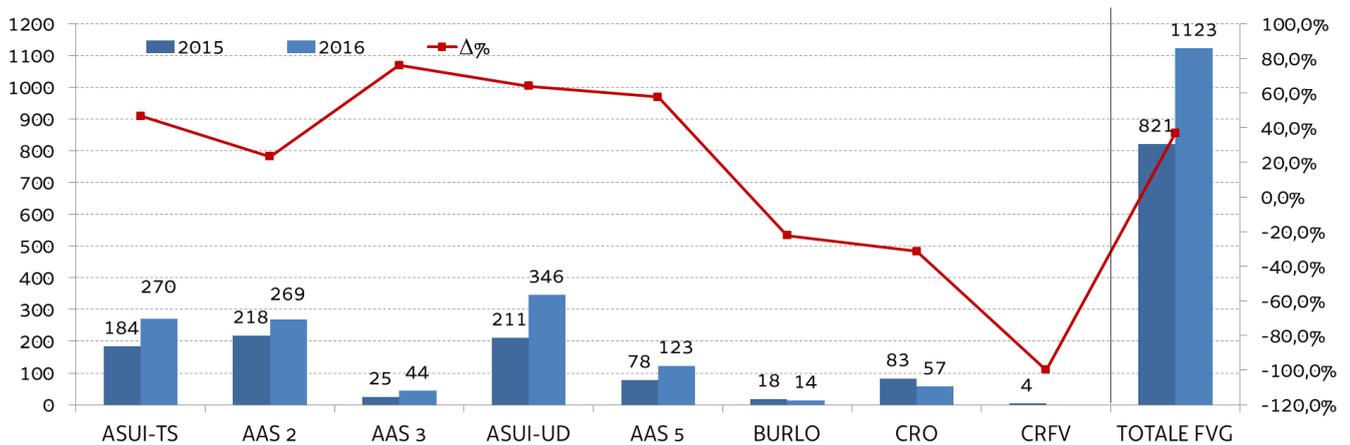
Dal 2011 il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato sempre in crescita e nel 2016 ha superato il tasso nazionale che, invece, ha subito una lieve diminuzione rispetto al 2015 (Figura 1). Il costante aumento delle segnalazioni può essere legato al potenziamento di specifiche attività formative sulla farmacovigilanza sviluppate nel corso degli ultimi anni a livello nazionale, regionale ed aziendale in collaborazione con i responsabili aziendali di FV, volte ad aumentare la sensibilizzazione degli operatori sanitari alla tematica. Di particolare rilievo in FVG il progetto formativo *“Patologia iatrogena: dalla terapia alla diagnosi”*, svoltosi tra il 2015 e il 2016, che prevedeva, a partire dal corso master tenutosi il 22 aprile 2015, la formazione a cascata del personale sanitario delle aziende della regione attraverso specifici corsi di formazione aziendali, organizzati dai responsabili di farmacovigilanza.

Figura 1. Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 2007-2016



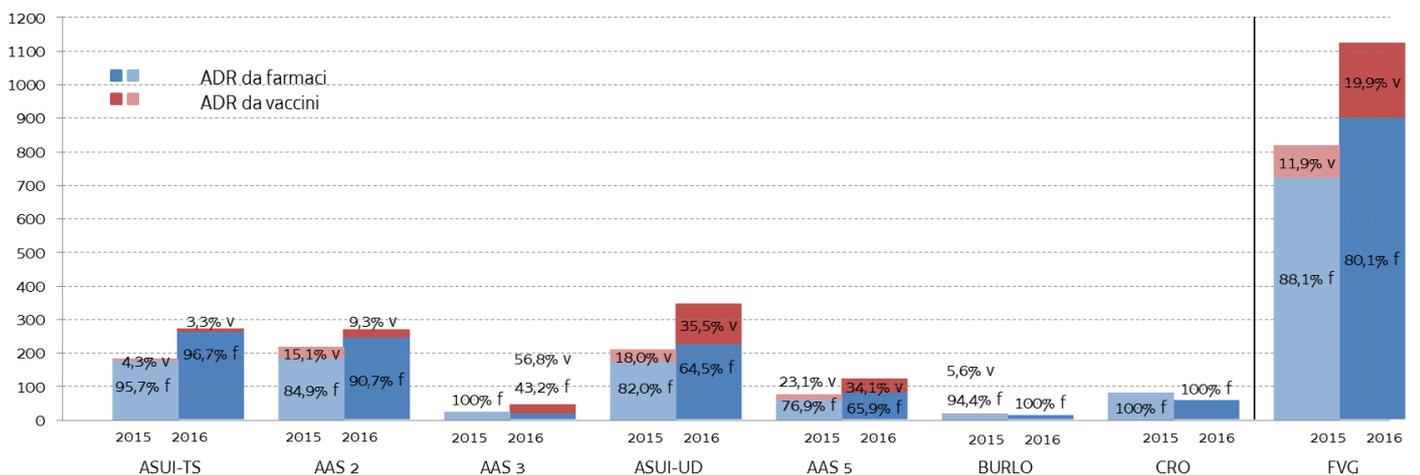
Analizzando l'andamento per Azienda sanitaria (Figura 2), l'aumento del numero di segnalazioni riguarda quasi tutte le Aziende della Regione, ed in particolare risulta più marcato per AAS 3 (+76%), ASUI-UD (+64%) e AAS 5 (+58%).

Figura 2. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Confronto anni 2015-2016



Nel 2016, rispetto al 2015, le segnalazioni di sospetta ADR da vaccino hanno subito un incremento pari al +129%, mentre le segnalazioni di ADR da farmaco hanno registrato un incremento del 24%. La Figura 3 riporta la distribuzione delle segnalazioni tra le Aziende sanitarie della Regione per gli anni 2015-2016, con evidenza delle quote di ADR espresse in % e distinte tra vaccini e farmaci, nonché l'incidenza percentuale delle ADR da farmaci sul totale delle segnalazioni, che nel 2016, si assesta in media al 80,1%.

Figura 3. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Dettaglio ADR da farmaco e da vaccino – Confronto anni 2015-2016



2. Gravità delle reazioni avverse

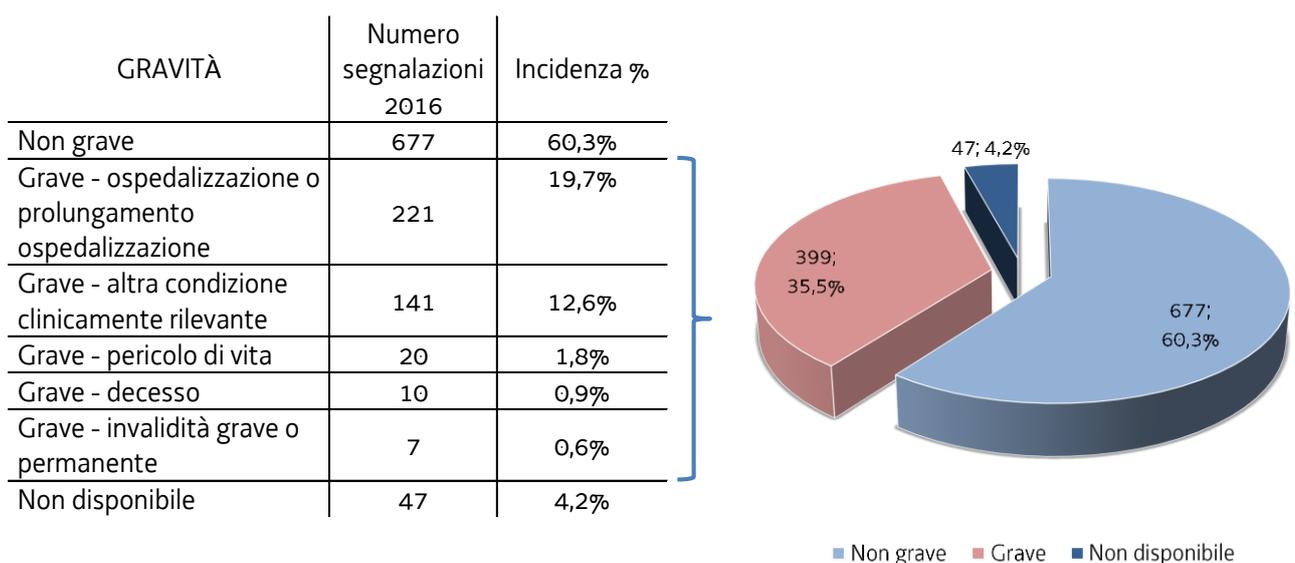
Il grado di severità di una reazione avversa non è soggettivo. La normativa vigente per reazione avversa grave intende una reazione che:

- ha provocato decesso,
- ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo di vita,
- ha provocato anomalie congenite/deficit nel neonato,
- ha provocato altra condizione clinicamente rilevante (IME - Important Medically Event).

La numerosità delle segnalazioni di ADR è un parametro importante per definire un buon sistema di farmacovigilanza, in quanto indica un progressivo coinvolgimento dei segnalatori nella RNF e una costante attività di monitoraggio. 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.

La distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione riporta che nell'anno 2016 in FVG il 35,5% (n= 399) delle ADR inserite in RNF è stato codificato come "grave", raggiungendo, analogamente agli anni passati, il valore percentuale di riferimento OMS indicato (Figura 4). Per quanto riguarda le ADR non gravi il numero delle segnalazioni per il 2016 è pari a 677 (60,3%), mentre, non è disponibile la codifica per il 4,2% delle segnalazioni inserite (n= 47).

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2016



Dalla distribuzione per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni emerge che il 19,7% (n= 221) delle ADR ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa, seguito dal 12,6% (n= 141) delle ADR codificate come altra condizione clinicamente rilevante (secondo i criteri IME), pericolo di vita 1,8% (n= 20), invalidità grave o permanente 0,6% (n= 7) e si sono registrati 10 casi di decesso (0,9%), non necessariamente causati dai farmaci oggetto di segnalazione.

3. Nesso di causalità

La definizione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, in quanto consente di valutare la probabilità che il manifestarsi di una certa reazione avversa sia collegata alla terapia. In Italia il sistema della segnalazione spontanea utilizza l'algoritmo di Naranjo² per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS per le segnalazioni da vaccini.

L'algoritmo di Naranjo è una scala di probabilità che consiste in una serie di domande, ad ognuna delle quali viene assegnato un punteggio prefissato ed i vari punteggi contribuiscono a determinare un valore cumulativo (somma) che viene poi associato ad un parametro di causalità (dubbio, possibile, probabile, molto probabile). Maggiore è la somma, maggiore è la probabilità che la reazione avversa sia collegata al farmaco.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di farmacovigilanza, delle 899 schede segnalazioni di reazione avversa da farmaco (sono stati esclusi i vaccini), inserite in RNF nel 2016, è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti (algoritmo di Naranjo) per tutte le 376 ADR gravi (Tabella 1). L'esito è stato successivamente inviato ai responsabili aziendali di farmacovigilanza per un ritorno informativo ai segnalatori.

Per quanto riguarda i vaccini, il nesso di causalità è stato calcolato secondo l'algoritmo dell'OMS (Algoritmo WHO vaccini). Per informazioni più dettagliate si invita a fare riferimento al report dell'anno 2016 dedicato alla vaccinovigilanza, disponibile on-line sul sito della regione al seguente indirizzo: <http://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVFG/salute-sociale/promozione-salute-prevenzione/FOGLIA5/>

Tabella 1. Attribuzione del nesso di causalità fra farmaco e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2016

	N° casi
Molto probabile	1
Probabile	124
Possibile	240
Dubbio	11

² Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol ther 1981;30:239-45

4. Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni in funzione dell'esito (Tabella 2) ha permesso di rilevare che nel 2016 più della metà delle reazioni segnalate (53%) ha avuto una risoluzione completa, il 20% un miglioramento, il 6,7% non ancora guarito, il 1,5% risoluzione con postumi, il 1,2% decesso, non necessariamente correlato al farmaco. Per il 16,8% delle segnalazioni la codifica dell'esito non era disponibile.

Si evidenzia che nel numero delle segnalazioni ad esito fatale (1,2%) sono comprese sia le segnalazione inserite in RNF con la codifica "grave-decesso" sia le segnalazioni inserite in RNF con un'altra codifica, per le quali il decesso è stato riscontrato successivamente all'inserimento (in corso di *follow-up*).

Si ricorda al riguardo che, per i casi di reazioni avverse ad esito fatale, la normativa vigente stabilisce che la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza è comunque tenuta ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza nell'apposita sezione *follow-up*.

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni per esito della reazione – Anno 2016

ESITO	Numero segnalazioni 2016	Incidenza %
Risoluzione completa ADR	598	53,3%
Miglioramento	230	20,5%
Non ancora guarito	75	6,7%
Risoluzione con postumi	17	1,5%
Decesso	14	1,2%
Non disponibile	189	16,8%

5. Provenienza delle segnalazioni

Nel 2016 la principale categoria di segnalatori è rappresentata dai medici ospedalieri, che hanno inviato il 58% delle segnalazioni complessive, seguiti dagli infermieri (13%) e dai centri vaccinali (categoria “altro”, 9% delle segnalazioni) (Tabella 3).

Rispetto al 2015 sono aumentate le segnalazioni provenienti da pediatri (+350%), centri vaccinali (+141%), infermieri (110%), e specialisti (+29,1%) ad indicare una sensibilità alla segnalazione in costante crescita tra gli operatori sanitari. Risultano in lieve diminuzione invece le segnalazioni provenienti da farmacisti (-13%) e medici di medicina generale (- 21,2%).

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza – Anno 2016

CATEGORIA SEGNALATORE	Numero segnalazioni 2016	Incidenza %	Δ% 16-15
Medico ospedaliero	654	58,2%	27,2%
Infermiere	143	12,7%	110,3%
Altro	106	9,4%	140,9%
Specialista	71	6,3%	29,1%
Farmacista	67	6,0%	-13,0%
Paziente/cittadino	32	2,8%	52,4%
Medico di medicina generale	26	2,3%	-21,2%
Pediatra	9	0,8%	350,0%
Centro anti-veleno	2	0,2%	-
Avvocato	1	0,1%	-
Azienda farmaceutica		0,0%	-100,0%
Non disponibile	12	1,1%	300,0%

Si osserva, inoltre, un incremento delle segnalazioni (+ 52,4%) provenienti dalla fonte paziente/cittadino, a fronte di una percentuale di segnalazione pari a 0 % da parte della fonte Aziende farmaceutiche. Tale fenomeno potrebbe essere riconducibile da un lato ad un maggior coinvolgimento rispetto al tema della farmacovigilanza anche della popolazione generale, dall'altro alla nuova normativa di farmacovigilanza, che impone ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire regolarmente lo screening di internet o digital-media per la ricerca di potenziali segnalazioni di sospette ADR, le quali nella maggior parte dei casi hanno riguardato comunicazioni di reazioni avverse da parte di pazienti e vengono inserite con fonte “paziente/cittadino”. Inoltre, nel corso del 2015 è stata modificata la modalità di inserimento nella RNF, eliminando dal campo “fonte primaria” la voce “azienda farmaceutica”.

6. Farmaci maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-terapeutico-clinica (ATC) (Tabella 4), nel 2016 il maggior numero di segnalazioni, pari a 362 (32,2%), ha riguardato farmaci appartenenti alla classe ATC J-Antimicrobici generali per uso sistemico, tra i quali rientrano anche i vaccini, seguono l'ATC L-Antineoplastici ed immunomodulatori con 252 segnalazioni (22,4%) e l'ATC B-Sangue ed organi emopoietici con 140 schede inserite (12,5%). Queste tre classi rappresentano quasi il 70% delle segnalazioni.

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per classe ACT dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2016

ATC	Numero segnalazioni 2016	Incidenza* %	Δ% 16-15
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	362	32,2%	81,0%
L - Antineoplastici e Immunomodulatori	252	22,4%	22,9%
B - Sangue ed organi emopoietici	140	12,5%	29,6%
V - Vari	96	8,5%	74,5%
N - Sistema nervoso centrale	82	7,3%	-13,7%
ATC non definito	69	6,1%	43,8%
M - Sistema muscolo-scheletrico	64	5,7%	166,7%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	41	3,7%	28,1%
C - Sistema cardiovascolare	40	3,6%	-7,0%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	18	1,6%	-28,0%
R - Sistema Respiratorio	7	0,6%	40,0%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	6	0,5%	-14,3%
S - Organi di senso	3	0,3%	0,0%
D - Dermatologici	2	0,2%	-75,0%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti		0,0%	-100,0%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1123)

Considerando successivamente i singoli principi attivi segnalati (Tabella 5), si può osservare, tra le prime venti voci, la presenza sia di farmaci di impiego prevalentemente territoriale che di principi attivi ad esclusivo uso ospedaliero. Nel 2016 tra i medicinali di uso territoriale il farmaco più segnalato è stato il warfarin (n= 53, 4,7%), con un aumento delle segnalazioni del 40% rispetto all'anno precedente, seguito da l'amoxicillina/acido clavulanico (n= 38, 3,4%), che ha registrato un incremento del 46,2% rispetto al 2015.

Come già osservato in precedenza, una quota importante delle segnalazioni riguarda i vaccini: infatti, tra i primi venti principi attivi per numero assoluto di segnalazioni compaiono sei vaccini.

Per informazioni più dettagliate sui vaccini si invita a fare riferimento al report dell'anno 2016 dedicato alla vaccinovigilanza, disponibile on-line sul sito della regione al seguente indirizzo:

<http://www.regione.fvg.it/rafvig/cms/RAFVG/salute-sociale/promozione-salute-prevenzione/FOGLIA5/>

Tabella 5. Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni – Anno 2016

	Principio Attivo	Numero segnalazioni 2016	Incidenza* %	Δ% 16-15
1	WARFARIN	53	4,7%	39,5%
2	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	38	3,4%	46,2%
3	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/ PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	38	3,4%	171,4%
4	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	38	3,4%	-
5	VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	35	3,1%	775,0%
6	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	34	3,0%	3,0%
7	PACLITAXEL	34	3,0%	9,7%
8	IODIXANOLO	32	2,8%	52,4%
9	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	32	2,8%	100,0%
10	OXALIPLATINO	28	2,5%	180,0%
11	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	22	2,0%	57,1%
12	RIBAVIRINA	21	1,9%	75,0%
13	NIVOLUMAB	20	1,8%	900,0%
14	PIPERACILLINA/AZOBACTAM	19	1,7%	72,7%
15	ENOXAPARINA SODICA	19	1,7%	375,0%
16	LEVOFLOXACINA	17	1,5%	112,5%
17	SOFOSBUVIR	16	1,4%	23,1%
18	SORAFENIB	14	1,2%	75,0%
19	ACIDO ZOLEDRONICO	14	1,2%	250,0%
20	PROPOFOL	13	1,2%	-18,8%

7. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto

Le ADR inserite in RNF sono inserite e codificate secondo la terminologia adottata da MedDRA, ossia tramite il dizionario medico internazionale sviluppato per standardizzare le comunicazioni tra le autorità regolatorie e le Aziende farmaceutiche. Tale terminologia è utilizzata durante tutto il processo regolatorio, dal pre-marketing al post-marketing per l'inserimento e trasferimento dei dati, per la loro analisi e per le presentazioni. Ogni termine MedDRA è associato a un codice numerico di 8 cifre che rimane invariato nelle varie lingue: in questo modo viene garantita l'accuratezza e la precisione nell'ambito di uno scambio di dati internazionale.

La terminologia MedDRA è strutturata gerarchicamente in 5 livelli di classificazione:

1. SOC (System Organ Class)
2. HLGT (High Level Group Term)
3. HLT (High Level Term)
4. PT (Preferred Term)
5. LLT (Low Level Term)

Ai fini della codifica di una ADR risultano importanti il primo livello (SOC, es. patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), definito come sistema d'organo di appartenenza e il quarto livello (PT), ovvero un singolo concetto medico con cui viene identificata una ADR (es. orticaria).

Per consentire una corretta lettura del dato a titolo di esempio in Tabella 6 sono riportate alcune codifiche MedDRA SOC (I livello) associate alle principali codifiche PT (quarto livello) oggetto di segnalazione nel 2016.

Tabella 6. Esempi di codifiche MedDRA SOC associate al Preferred Term (PT) –

MedDRA SOC	MedDRA PT
Patologie gastrointestinali	Nausea
	Vomito
	Diarrea
	Dolore addominale superiore
	Melena
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia
	Tumefazione in sede di vaccinazione
	Iperpiressia
	Eritema in sede di iniezione
	Dolore in sede di vaccinazione
	Malessere
	Astenia
	Sensazione di caldo
	Edema in sede di vaccinazione
	Dolore toracico
	Dolore
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Parestesia
	Tremore
	Pre-sincope
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria
	Eritema
	Eruzione cutanea
	Prurito
	Iperidrosi
	Esantema eritematoso
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno
	Irritabilità
	Stato ansioso

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per SOC (Tabella 7) emerge che nel 2016 le reazioni più segnalate hanno riguardato la classe Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione con 340 segnalazioni (30,3%), seguite dalle Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (n=329, 29,3%), Patologie gastrointestinali (n= 198, 17,6%) e dalle Patologie del sistema nervoso (n=129, 11,5%). Queste 4 classi coprono quasi il 90% del totale delle segnalazioni inserite nella RNF.

Tabella 7. Distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Classes (SOCs) – Anno 2016

MedDRA SOC	Numero segnalazioni 2016	Incidenza* %	Δ% 16-15
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	340	30,3%	61,1%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	329	29,3%	23,7%
Patologie gastrointestinali	198	17,6%	35,6%
Patologie del sistema nervoso	129	11,5%	16,2%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	110	9,8%	57,1%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	100	8,9%	112,8%
Patologie vascolari	98	8,7%	32,4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	63	5,6%	37,0%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	51	4,5%	54,5%
Disturbi psichiatrici	46	4,1%	7,0%
Esami diagnostici	39	3,5%	14,7%
Patologie cardiache	37	3,3%	-2,6%
Patologie renali e urinarie	26	2,3%	13,0%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	25	2,2%	47,1%
Patologie dell'occhio	23	2,0%	21,1%
Infezioni ed infestazioni	23	2,0%	-11,5%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	20	1,8%	17,6%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	15	1,3%	150,0%
Disturbi del sistema immunitario	10	0,9%	-9,1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	10	0,9%	0,0%
Patologie epatobiliari	7	0,6%	-12,5%
Patologie endocrine	5	0,4%	66,7%
Problemi di prodotto	4	0,4%	100,0%
Procedure mediche e chirurgiche	3	0,3%	200,0%
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	0,1%	-50,0%
Circostanze sociali	1	0,1%	-

* Calcolato sul totale delle segnalazioni inserite in RNF (1123)

La Tabella 8 riporta il dettaglio della distribuzione delle codifiche delle segnalazioni secondo il IV livello, Preferred Terms (PT). Tra le reazioni maggiormente segnalate (in tabella compaiono le prime 20 voci) si rilevano orticaria, eritema, piressia ed eruzioni cutanee.

Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per Preferred Terms (PT) – Anno 2016

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2016	Incidenza* %	Δ% 16-15
Orticaria	87	7,7%	67,3%
Eritema	78	6,9%	8,3%
Piressia	72	6,4%	63,6%
Eruzione cutanea	55	4,9%	0,0%
Gonfiore in sede di vaccinazione	53	4,7%	231,3%
Prurito	53	4,7%	-11,7%
Nausea	48	4,3%	45,5%
Iperpiressia	43	3,8%	514,3%
Eritema in sede di iniezione	43	3,8%	207,1%
Dolore in sede di vaccinazione	43	3,8%	975,0%
Rossore	39	3,5%	39,3%
Osteonecrosi della mandibola/mascella	35	3,1%	3400,0%
Vomito	34	3,0%	-8,1%
Dispnea	31	2,8%	6,9%
Malessere	28	2,5%	115,4%
Anemia	25	2,2%	66,7%
Diarrea	25	2,2%	-7,4%
Sovradosaggio accidentale	25	2,2%	400,0%
Cefalea	25	2,2%	31,6%
Dolore addominale superiore	21	1,9%	162,5%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1123)

Conclusioni

Dall'analisi dei dati del presente Rapporto emerge come sia a livello regionale che a livello nazionale il tasso annuo di segnalazione stia mantenendo un trend in costante aumento. In particolare, in Friuli Venezia Giulia il tasso è triplicato in quattro anni, passando progressivamente da 299 segnalazioni per milione di abitanti nel 2012 a 920 segnalazioni per milione di abitanti nel 2016.

Tale andamento in continua crescita è indice di un sistema di segnalazione efficiente, in grado di rilevare eventuali criticità legate all'utilizzo di determinati farmaci. L'incremento della segnalazione registrato nel tempo, inoltre, mostra il coinvolgimento e la sensibilizzazione di un sempre maggior numero di operatori sanitari nei confronti della attività relative alla Farmacovigilanza e in particolare rivolte al sistema della segnalazione spontanea. L'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti della Farmacovigilanza, è un aspetto prioritario dell'assistenza sanitaria a cui tutti gli operatori sanitari devono concorrere, per adottare comportamenti ed azioni mirati a garantire i migliori esiti di salute.

Il mantenimento e il miglioramento dei risultati fino ad oggi ottenuti richiedono, tuttavia, che le iniziative di formazione /informazione sulla Farmacovigilanza non siano limitate nel tempo, ma continuate e progressivamente implementate, coinvolgendo sia agli operatori sanitari che i cittadini, anche al fine di sensibilizzare maggiormente la popolazione generale alla tematica.