

REPUBBLICA ITALIANA  
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica  
Servizio 7 - Farmaceutica  
Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

Prot. 33474

del 20.04.2017

**Oggetto:** Report di Farmacovigilanza biennio 2015 - 2016

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Ai Direttori dei Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

Al Dirigente Responsabile del Servizio 4 -  
Igiene Pubblica e Rischi Ambientali- DASOE

Agli Ordini Provinciali dei Medici

Ai Responsabili di Farmacovigilanza della  
Regione Sicilia

All'AIOP

A Federfarma

All'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA

LORO SEDI

I Centri afferenti alla Rete Regionale di Farmacovigilanza hanno elaborato un documento dal titolo: "Report di Farmacovigilanza - biennio 2015-2016", che si trasmette in allegato alla presente.

Il documento riporta l'analisi delle sospette reazioni avverse segnalate in Sicilia ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA nel citato periodo.

Il report fornisce, inoltre, diversi approfondimenti su tematiche inerenti specifiche aree terapeutiche e i criteri di individuazione dei Centri prescrittori.

Il documento è presente anche sul sito istituzionale dell'Assessorato Regionale della Salute alla sezione "Farmacovigilanza - Report e Monitoraggio dei consumi".

Le SS.LL. sono invitate alla più ampia diffusione del presente documento.

Il Responsabile del Servizio 7  
Dr. Antonio Presti

Il Dirigente Generale  
Avv. Ignazio Tozzo

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

**Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica**

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

## **Report di Farmacovigilanza - Anno 2015/2016**

Il presente documento è stato realizzato da:

**Pasquale Cananzi<sup>1</sup>, Paola Maria Cutroneo<sup>2</sup>, Laura Longo<sup>3</sup>, Silvana Mansueto<sup>3</sup>, Claudia Minore<sup>1</sup>,  
Ilaria Morreale<sup>4</sup>, Alessandro Oteri<sup>1</sup>, Daniela Cristina Vitale<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza - Servizio 7 Farmaceutica, Assessorato della Salute della Regione Sicilia  
(Referente Dr.ssa Claudia La Cavera)*

<sup>2</sup>*Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata - Policlinico "G. Martino", Messina  
(Referente Prof. Edoardo Spina)*

<sup>3</sup>*Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati - "Policlinico - V. Emanuele", Catania  
(Referente Prof. Filippo Drago)*

<sup>4</sup>*Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in pazienti neoplastici - Policlinico "P. Giaccone", Palermo  
(Referente Dr.ssa Ilaria Morreale)*

## Sommario

Introduzione.....	1
La segnalazione spontanea .....	2
La piattaforma “Vigifarmaco”: segnalazione via <i>web</i> .....	7
Linee di indirizzo regionali sulle attività dei Centri prescrittori e delle reti assistenziali – attività di farmacovigilanza .....	25
Uso distorto delle segnalazioni di ADR – il caso ezetimibe .....	29
Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci in ambito oncologico .....	32
Vaccinovigilanza: analisi delle segnalazioni di sospetti eventi avversi .....	37
Effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali .....	41
Progetti di Farmacovigilanza Attiva finanziati con fondi AIFA 2008 - 2009.....	48
Responsabili di Farmacovigilanza .....	69

## **Introduzione**

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia si occupa dell'approfondimento e della diffusione tempestiva delle conoscenze inerenti il profilo di sicurezza di farmaci e vaccini e il loro impatto in termini di salute pubblica.

Il presente report ha lo scopo di descrivere e diffondere agli Operatori Sanitari della Regione Sicilia le principali attività svolte dai singoli Centri e i risultati raggiunti nel corso del biennio 2015 – 2016. Inoltre, l'analisi dei consumi e della spesa farmaceutica, oltre a fornire i denominatori utili a valutare gli aspetti epidemiologici delle Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) sulla popolazione siciliana, ha permesso di migliorare l'appropriatezza d'uso delle terapie farmacologiche, riducendo al contempo l'impatto economico indotto dall'innovazione terapeutica sul Sistema Sanitario Regionale.

Nel corso degli ultimi anni sono stati raggiunti importanti risultati con notevole incremento del tasso di segnalazione di ADR regionale, tale da portare la Sicilia ad essere una delle regioni italiane che maggiormente contribuiscono alla farmacovigilanza nazionale.

La breve presentazione finale di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva finanziati con fondi AIFA appositamente dedicati, evidenzia infine il ruolo di coordinamento svolto dal Centro Regionale di Farmacovigilanza con gli Operatori Sanitari, al fine di migliorare e approfondire le conoscenze sugli aspetti di sicurezza delle terapie farmacologiche da diffondere, in ultimo luogo, alla popolazione generale regionale.

## La segnalazione spontanea

In questa sezione viene presentata una sintesi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da letteratura) provenienti dalla Regione Sicilia per gli anni 2015 e 2016. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2016, estratti dal database ISTAT.

### Sintesi dei dati siciliani:

**Tabella 1.** Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nel periodo 2015-2016, confrontate con l'anno precedente

Anno	2014	2015	2016
Sicilia	3.930	2549	3055
Italia	51.147	49.648	45.113
% Sicilia su totale nazionale	7,7%	5,1%	6,8%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	77,1	50,23	60,21

Nel 2015 in Sicilia:

- Sono state registrate 2549 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 50,23 per 100.000 abitanti;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie comprendenti ASP, Aziende Ospedaliere, IRCCS, Policlinici Universitari;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 33,2% (n=847).

Nel 2016 in Sicilia:

- sono state registrate 3055 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 60,21 per 100.000 abitanti;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 25,1% (n=767).

### Confronto con i dati nazionali:

#### Anno 2015

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite nel 2015 sono state in totale 49.648, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 81,84 per 100.000 abitanti;
- La percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 32,4% (n=16.103);
- Nel 2015, la Sicilia ha contribuito con il 5,1% delle segnalazioni di ADR nazionali.

## Anno 2016

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite nel 2016 sono state in totale 45.113, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 74,36 per 100.000 abitanti;
- La percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 33,2% (n = 14.999);
- A fronte di un decremento delle segnalazioni nazionali, il contributo siciliano sul totale italiano è stato pari al 6,8% nel 2016 con un incremento dell'1,7% rispetto all'anno precedente.

### **Tassi di segnalazione regionali**

Per rendere omogeneo il confronto, il numero di segnalazioni va rapportato al numero di abitanti di ciascuna regione. Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti. Da quanto indicato in Tabella 2, l'Italia ha superato il "gold standard", ma viene evidenziata una notevole variabilità regionale del tasso di segnalazione negli ultimi anni.

**Tabella 2.** Tassi di segnalazione per 100.000 abitanti regionali negli anni 2015-2016

Regione	2015	2016	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2015	2016
Veneto	8699	5476	176,98	111,41
Toscana	6111	6182	163,20	165,10
Lombardia	12204	9207	121,94	91,99
Campania	5122	4884	87,54	83,48
Piemonte	3509	3236	79,67	73,47
Friuli	821	1123	67,23	91,96
E. Romagna	2637	2969	59,28	66,75
Sicilia	<b>2549</b>	<b>3055</b>	<b>50,23</b>	<b>60,21</b>
P.A. Bolzano	231	218	44,35	41,85
Calabria	871	620	44,20	31,46
Liguria	641	778	40,80	49,52
Lazio	1948	1881	33,08	31,94
Basilicata	187	138	32,60	24,05
Marche	489	432	31,68	27,98
Molise	96	109	30,77	34,93
Sardegna	442	523	26,66	31,54
P.A. Trento	134	163	24,90	30,28
Puglia	847	888	20,77	21,78
V. D'Aosta	26	42	20,42	32,99
Umbria	166	266	18,63	29,85
Abruzzo	219	313	16,51	23,60
Non Indicato	1699	2610	n.v	n.v.
<b>Totale Italia</b>	<b>49.648</b>	<b>45.113</b>	<b>81,84</b>	<b>74,36</b>

- La Sicilia ha raggiunto un tasso di segnalazione pari a 50,23/100.000 abitanti nel 2015 e pari a 60,21/100.000 abitanti nel 2016, superando ampiamente il *gold standard* definito a livello internazionale;
- Il numero di segnalazioni regionali si è lievemente ridotto negli anni 2015 e 2016 rispetto al 2014, nel quale sono state raccolte 3930 schede, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 77,1/100.000 abitanti. Tale calo è probabilmente dovuto alla conclusione di alcuni progetti regionali di farmacovigilanza attiva. D'altra parte, in rapporto al 2015, nel 2016 si osserva un miglioramento della regione Sicilia in termini di tasso di segnalazione;
- In rapporto alla popolazione, sia nel 2015 che nel 2016 la Regione Sicilia si classifica in 8° posizione nell'ambito nazionale, discendendo lievemente nel *rank* nazionale rispetto al 2014 in cui si trovava al 6° posto;
- Il tasso nazionale ha subito una riduzione graduale dal 2015 al 2016 (81,84 vs 74,36 per 100.000 abitanti), con un lieve decremento rispetto al 2014 in cui si registrava un tasso corrispondente a 84,2/100.000 abitanti;
- Per numero assoluto di segnalazioni, l'Italia si colloca attualmente tra i Paesi che contribuiscono maggiormente all'invio di segnalazioni al database di farmacovigilanza dell'OMS ed è stata collocata al primo posto per la qualità delle segnalazioni (Fonte: *World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre*), con un tasso di segnalazione più che apprezzabile;
- Bisogna però tenere presente che i tassi di segnalazioni in Italia sono suscettibili di variazioni legate alla attivazione di progetti regionali di farmacovigilanza attiva che hanno prodotto negli anni un grande numero di report di ADR.

### Distribuzione delle segnalazioni siciliane

Di seguito viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (Tabella 3) pervenute nel biennio 2015-2016.

**Tabella 3.** Distribuzione delle segnalazioni nel biennio 2015-2016 suddivise per struttura sanitaria

STRUTTURA SANITARIA	2015	2016
	N° schede	N° schede
ASP Agrigento	29	93
ASP Caltanissetta	135	77
ASP Catania	342	240
ASP Enna	205	538
ASP Messina	196	163
ASP Palermo	142	177
ASP Ragusa	87	42
ASP Siracusa	130	282
ASP Trapani	195	270
<b>Totale ASP</b>	<b>1461 (57,3%)</b>	<b>1882 (61,6%)</b>
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina - M. Ascoli - PA	92	81
A.O. Cannizzaro - CT	36	36

<b>STRUTTURA SANITARIA</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
A.O. Garibaldi – CT	106	120
A.O. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte- ME	16	36
A.O. Villa Sofia-Cervello – PA	74	104
A.O.U. Policlinico “P. Giaccone”- PA	128	201
A.O.U. “Policlinico v. Emanuele” – CT	243	232
A.O.U. Policlinico “G. Martino” – ME	217	209
Associazione Oasi Maria SS-EN	4	2
Centro Neurolesi Bonino Pulejo – ME	4	15
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio- PA	72	75
ISMETT- PA	52	52
<b>Totale strutture ospedaliere</b>	<b>1044 (40,9%)</b>	<b>1163 (38,1%)</b>
<i>Struttura Sanitaria Non Specificata</i>	<i>44</i>	<i>10</i>
<b>Totale Complessivo</b>	<b>2.549 (100%)</b>	<b>3.055 (100%)</b>

### Sintesi dei dati

- Nel 2015 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall’ASP di Catania (n=342), seguita dall’A.O.U. “Policlinico – V. Emanuele” di Catania (n=243) e dall’A.O.U. Policlinico “G. Martino” di Messina (n=217);
- Nell’anno 2016 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall’ASP di Enna (n=538), seguita dall’ASP di Siracusa (n=282) e dall’ASP di Trapani (n=270);
- Nel 2016 le strutture sanitarie che hanno mostrato un incremento di segnalazioni rispetto al 2015 sono state: ASP di Enna (n=538), ASP di Siracusa (n=282), ASP di Trapani (n=270), A.O.U. Policlinico “P. Giaccone” (n=201), ASP Palermo (n=177), A.O. Garibaldi (n=120), A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello (n=104) e ASP di Agrigento (n=93);
- Nel biennio 2015-2016 si osserva un maggiore contributo delle segnalazioni territoriali con percentuali corrispondenti al 57,3% del totale nel 2015 e 61,6% nel 2016;
- Nel 2015 il maggior numero di segnalazioni territoriali è stato inviato dall’ASP di Catania, seguita dalle ASP di Enna e Messina ed in ambito ospedaliero dai 3 policlinici siciliani, mentre nel 2016, il maggior numero di segnalazioni perviene dall’ASP di Enna seguita dall’ASP di Siracusa e Trapani ed in ambito ospedaliero dai 3 policlinici siciliani.

### Suddivisione per provincia

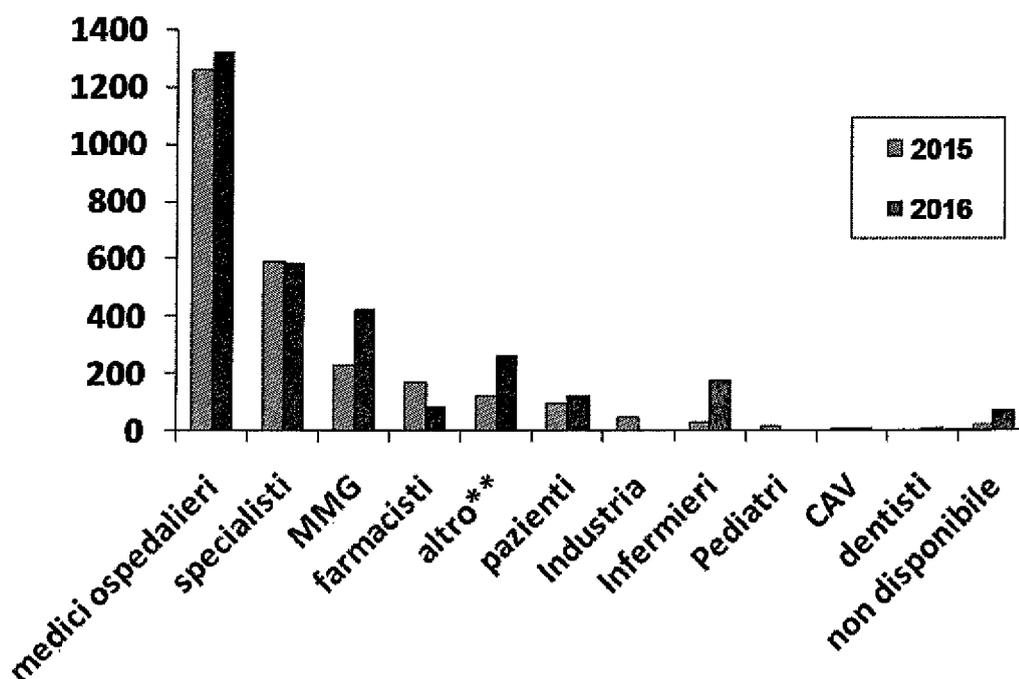
Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (Figura 1) e aggregando le strutture sanitarie per città si evince che le province con tasso di segnalazione più elevato sono risultate nel 2015 Enna, Messina e Catania e nel 2016 Enna, Siracusa e Messina.

Le province che hanno mostrato un *trend* in crescita dal 2015 al 2016 sono state Agrigento, Enna, Palermo, Siracusa e Trapani.

### Segnalatori e fonte delle segnalazioni

I segnalatori sono stati in totale 736 nel 2015 e 793 nel 2016. L'aumento delle segnalazioni, così come dei segnalatori, dimostra una buona attività di sensibilizzazione, sia da parte dei Centri di Riferimento regionali che da parte dei Referenti locali di Farmacovigilanza. In Figura 2 vengono riportate le schede di segnalazione suddivise in base alla fonte nel biennio 2015-2016.

Figura 2. Fonte delle segnalazioni siciliane nel periodo 2015-2016



#### **Legenda**

altro\*: si riferisce ad altre figure professionali (es. avvocati, borsisti, fisioterapisti, ecc.)

CAV: Centro Anti-Veleno

MMG: Medici di Medicina Generale

\*\*Altro: operatori sanitari che non rientrano nelle categorie descritte

#### **Sintesi dei dati**

- Nel biennio 2015-2016 la maggior parte delle segnalazioni proviene da medici ospedalieri (n= 2577; 45,98%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere oppure IRCCS e policlinici universitari, seguiti dai medici specialisti (n=1173; 20,93%) e dai Medici di Medicina Generale (MMG) (n=651; 11,62%);
- Nel biennio 2015-2016, analogamente all'andamento nazionale, in Sicilia si registra una diminuzione delle segnalazioni inviate da: specialisti - Italia: 18,47% (n=9172) nel 2015 vs 11% (n=4963) nel 2016; Sicilia: 23,03% (n=587) nel 2015 vs 19,18 % (n=586) nel 2016; farmacisti - Italia: 12,73% (n=6320) nel 2015 vs 9,21% (n=4153) nel 2016; Sicilia: 6,59% (n=168) nel 2015 vs 2,62% (n=80); nel 2016.
- Il contributo della medicina generale in Sicilia è aumentato nell'ultimo anno (n=425; 13,91%) rispetto al 2015 (n=226; 8,87%), così come a livello nazionale (Italia: n=2787; 5,61% nel 2015;

n=2882; 6,39% nel 2016) In aumento è anche la percentuale di schede segnalate dagli infermieri (n=22; 0,86% nel 2015; n=175; 5,73% nel 2016).

- La Regione siciliana si discosta dall'andamento italiano per quanto concerne i medici ospedalieri. Infatti, le segnalazioni provenienti dai medici ospedalieri in Italia sono state in aumento nel 2016 (n=23667; 52,47%) rispetto l'anno 2015 (n=23798; 47,93%), al contrario della Sicilia dove si sono lievemente ridotte (n= 1259; 49,39% nel 2015; n=1318; 43,14% nel 2016).

### **La piattaforma “Vigifarmaco”: segnalazione via *web***

VigiFarmaco è un'applicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, che permette all'operatore sanitario o al cittadino di compilare e inviare via *web* una segnalazione di sospetta ADR. L'indirizzo dell'applicazione è [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).

La piattaforma è stata realizzata sulla base delle recenti disposizioni legislative europee in tema di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE), che richiedono agli Stati membri di garantire la possibilità di trasmettere le schede di segnalazione di sospette ADR attraverso i portali *web* nazionali dei medicinali. L'AIFA si è quindi dotata della piattaforma Vigifarmaco in modo da facilitare la segnalazione di ADR via *web*.

Gli operatori sanitari e i cittadini possono accedere al sistema sia come utenti anonimi che come utenti registrati. I Responsabili locali di FV validano e codificano all'interno dell'applicativo Vigifarmaco la segnalazione, per confermare l'inserimento direttamente alla RNF. Nel sistema possono anche essere archiviate le segnalazioni compilate su carta e già inserite in RNF.

Prima dell'implementazione ufficiale, la piattaforma Vigifarmaco è stata testata in fase pilota in alcune regioni italiane, inclusa la Sicilia.

Sono state eseguite le seguenti fasi preparatorie nell'ultimo trimestre del 2015: 1) formazione dei Responsabili locali di FV nelle Regioni aderenti al progetto; 2) verifica degli indirizzi e-mail e registrazione dei responsabili locali nella piattaforma; 3) divulgazione della piattaforma presso gli operatori sanitari.

I risultati del progetto pilota sono stati soddisfacenti e Vigifarmaco è divenuta ufficialmente la piattaforma per la segnalazione via *web* in Italia (Comunicato AIFA n. 519 del 7 novembre 2016).

Dall'inizio della fase pilota ad oggi (al 6 febbraio 2017), le schede di segnalazione ricevute in Sicilia tramite Vigifarmaco sono in totale 1468, di cui 822 relative a vaccini e 646 a farmaci. Restringendo il numero delle schede a quelle ricevute dopo l'avvio della fase pilota (luglio 2015), il totale delle segnalazioni regionali inviate via *web* sono state 1449 (32,2%) su un totale di 4504 segnalazioni inviate complessivamente in Sicilia.

La maggior quantità di schede relative a vaccini è dovuta al fatto che la piattaforma è stata creata, ancor prima dell'avvio ufficiale, per un progetto multi-regionale di vaccino vigilanza, coordinato dal Centro Regionale del Veneto, al quale aderisce la regione Sicilia. Sono state inoltre archiviate nel sistema 393 schede cartacee per un totale di 1850 segnalazioni in elenco.

Come indicato in Tabella 4, le strutture sanitarie siciliane con il maggior numero di segnalazioni inviate via *web* sono state: l'ASP di Enna (n=534), l'ASP di Siracusa (n=217), l'ASP di Trapani

(n=125), l'A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" di Catania (n=125), l'ASP di Palermo (n=94) e l'A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina (n=93).

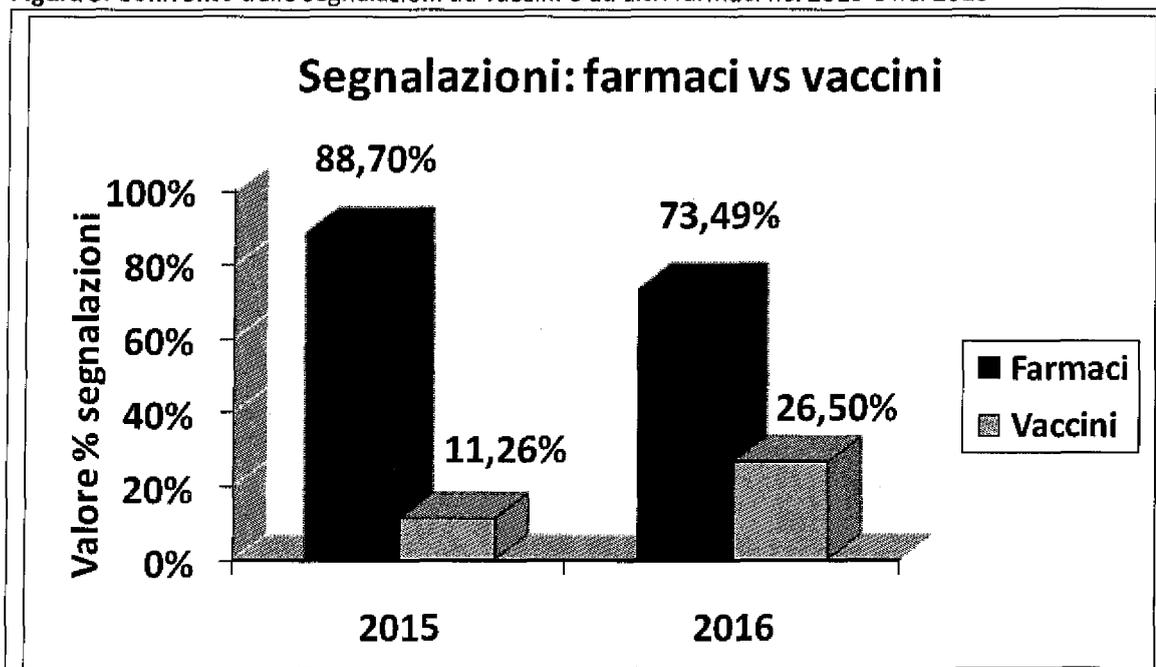
**Tabella 4.** Elenco segnalazioni presenti nella piattaforma Vigifarmaco per struttura sanitaria (al 6 febbraio 2017)

STRUTTURA SANITARIA	Invio online	Archivio cartaceo
	N° schede	N° schede
ASP Agrigento	0	7
ASP Caltanissetta	13	0
ASP Catania	4	87
ASP Enna	534	0
ASP Messina	69	27
ASP Palermo	94	11
ASP Ragusa	31	3
ASP Siracusa	217	30
ASP Trapani	125	18
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina-M. Ascoli, PA	21	26
A.O. Cannizzaro – CT	0	0
A.O. Garibaldi – CT	0	97
A.O. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte- ME	0	4
A.O. Villa Sofia-Cervello – PA	0	42
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone"- Palermo	22	8
A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" - Catania	125	1
A.O.U. Policlinico "G. Martino" – Messina	93	31
Associazione Oasi Maria SS-EN	2	0
Centro Neurolesi Bonino Pulejo – ME	19	0
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio- PA	27	0
ISMETT- PA	72	1

### **Reporting farmaci e vaccini**

In figura 3 è descritto il *reporting* relativo ai vaccini vs altri farmaci. Il numero di segnalazioni di ADR causate da farmaci ha rappresentato nel 2015 l'88,7% del totale delle schede ricevute e nel 2016 il 73,49%. Nel 2015 si osserva una lieve riduzione delle segnalazioni da vaccini (n=287; 11,26%) rispetto al 2014 (n=637; 16,20%). Un aumento rilevante delle segnalazioni di eventi avversi da vaccini si nota nell'anno 2016, con un contributo del 26,5% del totale delle schede ricevute, a seguito dell'attivazione di un progetto regionale di vaccinovigilanza.

Figura 3. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel 2015 e nel 2016



Nota: due schede di segnalazioni di ADR sono state imputate all'uso contemporaneo di farmaci e vaccini.

#### Riepilogo delle segnalazioni siciliane del biennio 2015-2016

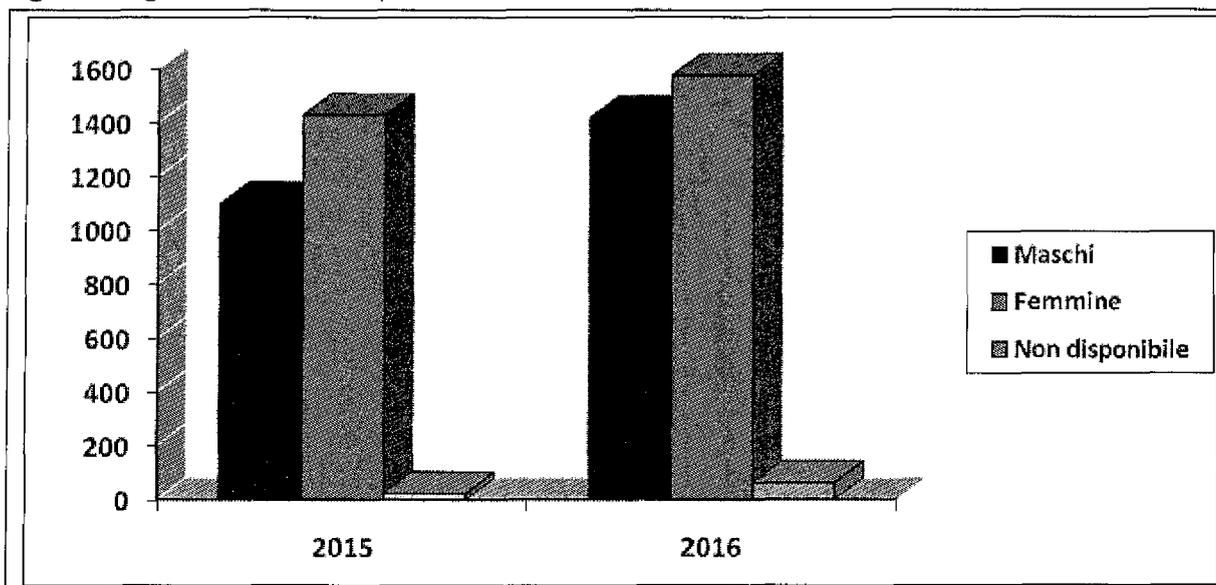
Come detto in precedenza, le segnalazioni spontanee di sospette ADR della Regione Sicilia, pervenute all'AIFA nel biennio 2015-2016, sono state in totale 5604, di cui 2549 nel 2015 (736 segnalatori) e 3055 nel 2016 (793 segnalatori).

#### Caratteristiche dei pazienti

Prendendo in considerazione le 5604 schede di segnalazione pervenute complessivamente nel biennio 2015-2016 dalla Regione Sicilia, i risultati sono i seguenti:

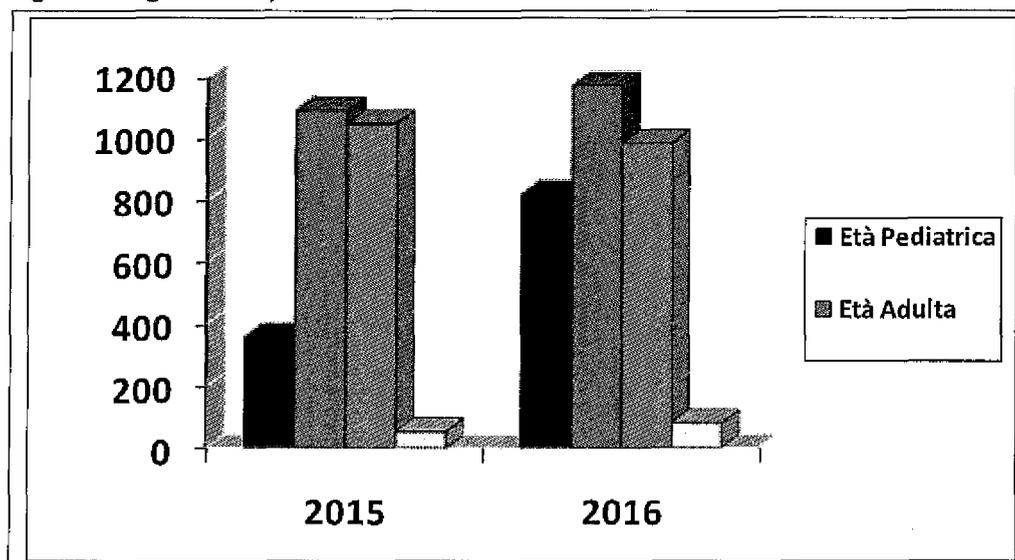
- le segnalazioni totali di ADR del biennio 2015-2016 hanno coinvolto in misura lievemente maggiore gli individui di sesso femminile con una percentuale del 53,6% (n= 3003 casi); nell'1,5% dei casi il sesso del paziente non è stato specificato nelle schede. Nella Figura 4 vengono mostrate le schede di segnalazione, suddivise per genere, nel 2015 e nel 2016. Si evidenzia un aumento del 29,1% per le schede riguardanti pazienti di sesso maschile e del 10,3% per pazienti di sesso femminile.

Figura 4. Segnalazioni suddivise per sesso nel 2015 e nel 2016



- Relativamente all'età, nel biennio le segnalazioni hanno riguardato pazienti pediatrici (età 0-18 anni) nel 17,4% dei casi (n=975), adulti nel 40,4% delle schede (n=2263) e anziani (età ≥ 65 anni) nel 36,25% (n=2032). In 134 schede l'età non è stata descritta (Figura 5).
- Nei pazienti pediatrici sono state registrate 4 schede riguardanti neonati (da 0 a 1 mese), 807 relative ad infanti (da 1 mese a meno di 2 anni), 231 a bambini (da 2 a 11 anni) e 133 ad adolescenti (da 12 a 17 anni). Il numero di segnalazioni dal 2015 al 2016 è aumentato soprattutto per l'età pediatrica, in particolare negli infanti, grazie anche al progetto regionale di vaccinovigilanza; si è invece ridotto il reporting per i soggetti anziani.

Figura 5. Segnalazioni per fasce d'età nel 2015 e nel 2016



### **I farmaci maggiormente imputati come causa di ADR**

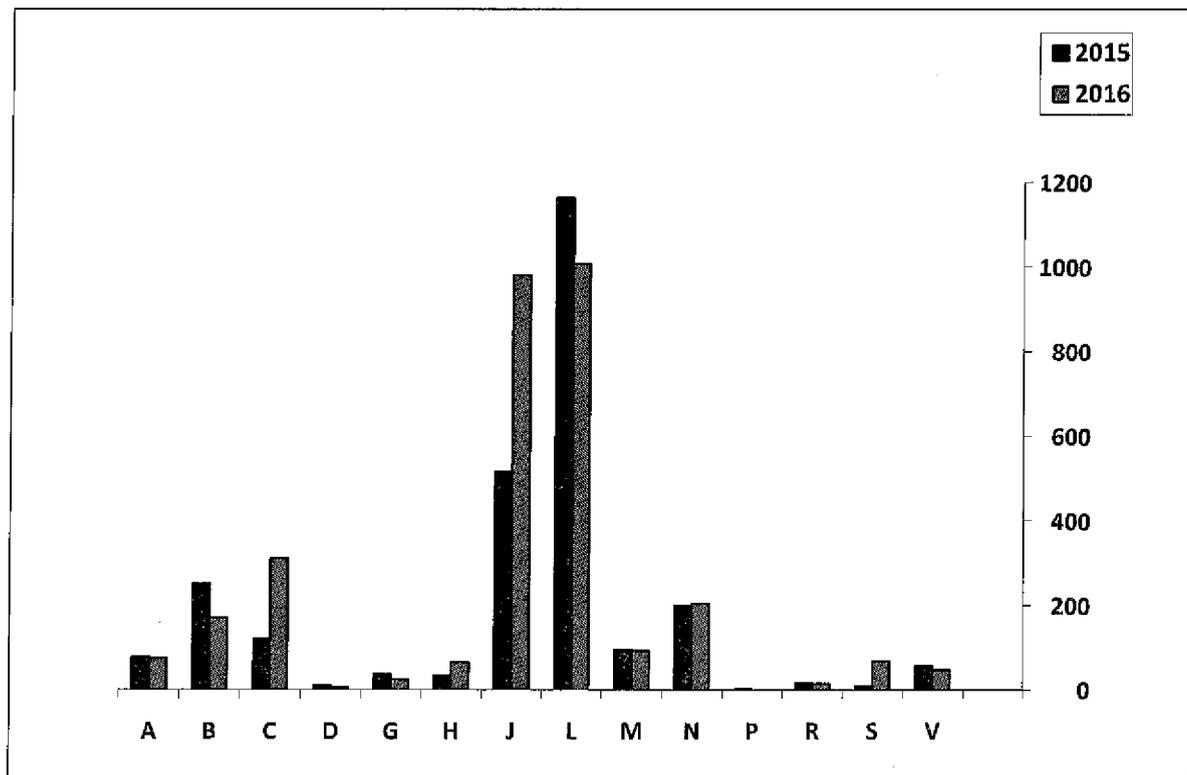
Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci indicati come sospetti nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (Figura 6).

In considerazione delle attività messe in atto nel biennio 2015-2016, relative al recupero delle schede dei registri di monitoraggio AIFA e dei progetti regionali di farmacovigilanza attiva (es. monitoraggio ADR su farmaci oncologici, progetto su osteonecrosi dei mascellari farmaco-indotta, progetto di vaccinovigilanza), le classi di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=2168; 38,7%), farmaci anti-infettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=1496; 26,7%), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=431; 7,7%), farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n=421; 7,5%) e farmaci del Sistema Nervoso (ATC N) (n=404; 7,2%). Il 3,3% del totale (n=183) ha riguardato schede che non riportano una ATC, in quanto non viene indicata la specialità medicinale, ma solo il principio attivo.

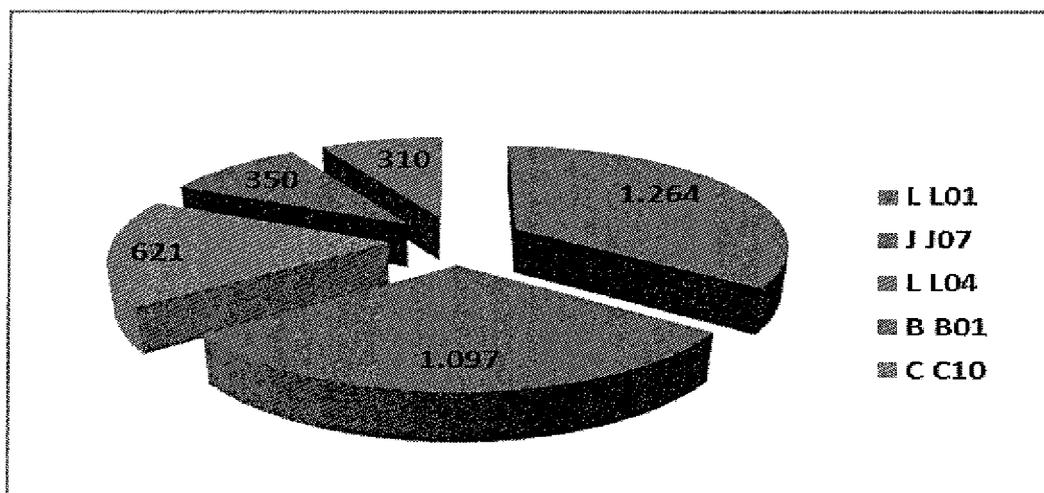
Dal 2015 al 2016 sono in diminuzione le schede riguardanti le categorie ATC L e B, mentre sono in aumento le segnalazioni riguardanti le classi ATC J e C.

Analizzando le schede secondo l'ATC secondo livello (Figura 7), si evince che nel biennio 2015-2016 il numero maggiore di segnalazioni riguarda la classe dei farmaci antineoplastici (ATC L01) (n=1264; 22,5%), seguito dal gruppo terapeutico dei vaccini batterici e/o virali (J07) (n=1097; 19,6%). Altre categorie terapeutiche con numero più elevato di segnalazioni sono rappresentate da immunosoppressori (L04) (n=621; 11,08%), antitrombotici (B01) (n=350; 6,24%) e farmaci agenti sui lipidi (C10) (n=310; 5,53%).

**Figura 6.** Distribuzione delle segnalazioni da farmaci e vaccini nel biennio 2015-2016 classificati per ATC 1° livello



**Figura 7.** Prime cinque classi farmacologiche (ATC 2° livello) per numero complessivo di segnalazioni nel biennio 2015-2016.



**Legenda:**

- L01: farmaci antineoplastici
- J07: vaccini batterici e/o virali
- L04: immunosoppressori
- B01: antitrombotici
- C10: farmaci agenti sui lipidi

La diminuzione delle segnalazioni di antineoplastici è in parte attribuibile alla graduale chiusura del progetto di farmacovigilanza attiva regionale riguardante la farmacovigilanza degli antitumorali. L'aumento delle schede della categoria J (in particolare dei vaccini, (J07)) è dovuto, in gran parte al progetto di vaccinovigilanza, ma anche ad una attività di monitoraggio specifica sui farmaci per l'epatite C. L'aumento di quelle appartenenti al gruppo C, relativa soprattutto ai farmaci ipolipemizzanti C10, potrebbe essere dovuto alla nota relativa alla prescrizione di ezetimibe che richiede l'attestazione di intolleranza alle statine tramite scheda di segnalazione di sospetta ADR (si veda al riguardo la sezione specifica del presente report).

Di seguito vengono indicati i principi attivi maggiormente imputati nelle segnalazioni negli anni 2015 e 2016. Poiché in ogni scheda di segnalazione possono essere imputati uno o più farmaci, sul totale delle segnalazioni (n=5604), sono stati indicati come sospetti complessivamente 3141 principi attivi nel 2015 e 3692 nel 2016. Si tratta di 586 principi attivi differenti.

In Tabella 5 vengono riportati i farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di report totali e quelli relativi ad ADR gravi per l'anno 2015. I principi attivi più segnalati sono stati:

- vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/Haemophilus Influenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano) (n=90);
- oxaliplatino (n=85);
- vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13 valente adsorbito (n=83);
- ribavirina (n=80);
- clopidogrel (n=75).

Calcolando la percentuale di segnalazioni di ADR gravi sul totale per ciascun principio attivo (tabella 5), si evidenzia, sempre nell'anno 2015, una maggiore associazione a reazione avverse gravi da parte dei farmaci quali:

- acido acetilsalicilico con il 57,69% di *reports* con reazioni gravi (15 su 26 schede totali);
- sofosbuvir con il 56,67% di casi gravi (17 su 30 schede totali);
- natalizumab con il 54,17% di casi gravi (13 sul totale di 24 segnalazioni);
- carboplatino con il 53,33% di *reports* con reazioni gravi (24 sul totale di 45 *reports*);
- bevacizumab con il 51,92% di casi gravi (27 su 52 totali).

**Tabella 5. I 40 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2015**

ANNO 2015			
PRINCIPIO ATTIVO	TOT schede	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Vaccino esavalente	90	10	11,11
Oxaliplatino	85	31	36,47
Vaccino pneumococcico 13valente	83	9	10,84
Ribavirina	80	29	36,25
Clopidogrel	75	15	20,00
Fluorouracile	66	23	34,85
Vaccino meningococco b	65	4	6,15
Interferone beta	65	15	23,08
Lenalidomide	62	15	24,19
Dabigatran	56	10	17,86
Pirfenidone	53	8	15,09
Bevacizumab	52	27	51,92
Cetuximab	47	19	40,43
Carboplatino	45	24	53,33
Everolimus	45	19	42,22
Paclitaxel	42	16	38,10
Vaccino rotavirus	38	5	13,16
Interferone alfa	36	2	5,56
Docetaxel	34	7	20,59
Atorvastatina	32	7	21,88
Infliximab	32	3	9,38
Gemcitabina	32	9	28,13
Irinotecan	32	12	37,50
Fingolimod	31	13	41,94
Sofosbuvir	30	17	56,67
Pemetrexed	30	14	46,67
Vaccino difterite/pertosse/poliomelite/tetano	29	0	0,00
Rivaroxaban	29	10	34,48
Trastuzumab	29	7	24,14
Vaccino morbillo/parotite/rosolia	27	7	25,93
Panitumumab	27	9	33,33
Acido acetilsalicylico	26	15	57,69
Leflunomide	25	3	12,00
Capecitabina	25	11	44,00
Estradiolo/nomegestrolo	24	0	0,00
Natalizumab	24	13	54,17
Olanzapina	23	7	30,43
Vaccino varicella vivo	22	5	22,73
Quetiapina	22	5	22,73
Doxorubicina	22	8	36,36

In tabella 6 vengono riportati i primi 40 farmaci segnalati nelle reazioni avverse per l'anno 2016, il numero di *report* totali e quelli relativi ad ADR gravi.

I principi attivi più frequentemente implicati nelle reazioni avverse sono stati:

- vaccino meningococco B (n=247);
- vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/Haemophilus Influenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano) (n=243);
- vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13 valente adsorbito (n=237);
- atorvastatina (n=141);
- simvastatina (n=85).

Calcolando la percentuale di segnalazioni di ADR gravi sul totale per ciascun principio attivo, si evidenzia, sempre nell'anno 2016, una maggiore associazione a reazione avverse gravi da parte dei farmaci quali:

- ledipasvir/sofosbuvir con l'84,21% (n=16) di report con ADR gravi su un totale di 19 segnalazioni;
- ceftriaxone con il 70% di *reports* con ADR gravi (14 su 20 schede totali);
- fluorouracile con il 63,33% di schede gravi (19 su 30 schede totali);
- gemcitabina con il 58,33% di casi gravi (14 su 24 schede totali);
- filgrastim con il 57,14% di ADR gravi (12 su 21 schede totali);
- oxaliplatino con il 56,25% di schede gravi (27 su 48 schede totali).

Nell'analisi dei dati precedenti, va considerato che, oltre all'influenza dei vari progetti di farmacovigilanza attiva, la frequenza di segnalazione (*reporting ratio*) è strettamente dipendente dal consumo dei farmaci nella popolazione.

**Tabella 6.** I 40 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede per l'anno 2016

ANNO 2016			
PRINCIPIO ATTIVO	TOT ADR	N. GRAVI	% GRAVI/TOT
Vaccino meningococco b	247	10	4,05
Vaccino esavalente	243	14	5,76
Vaccino pneumococcico 13valente	237	15	6,33
Atorvastatina	141	20	14,18
Simvastatina	85	10	11,76
Vaccino difterite/pertosse/poliomelite/tetano	71	5	7,04
Vaccino morbillo/parotite/rosolia	66	4	6,06
Vaccino rotavirus	66	6	9,09
Vaccino meningococcico gruppo a, c, w135, y, coniugato con tossoide tetanico	61	2	3,28
Vaccino varicella vivo	60	2	3,33
Interferone beta	56	8	14,29
Ranibizumab	56	4	7,14
Infliximab	53	10	18,87
Oxaliplatino	48	27	56,25
Dimetilfumarato	40	10	25,00

ANNO 2016			
PRINCIPIO ATTIVO	TOT ADR	N. GRAVI	% GRAVI/TOT
Ribavirina	40	11	27,50
Rosuvastatina	40	10	25,00
Carboplatino	38	18	47,37
Clopidogrel	37	9	24,32
Teriparatide	37	6	16,22
Adalimumab	36	7	19,44
Dabigatran	35	3	8,57
Paclitaxel	35	17	48,57
Nivolumab	34	15	44,12
Vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella	33	4	12,12
Fingolimod	31	10	32,26
Fluorouracile	30	19	63,33
Lenalidomide	30	6	20,00
Vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18)	29	3	10,34
Aripiprazolo	27	9	33,33
Bevacizumab	27	13	48,15
Everolimus	25	11	44,00
Panitumumab	25	4	16,00
Sofosbuvir	25	8	32,00
Gemcitabina	24	14	58,33
Etanercept	22	3	13,64
Filgrastim	21	12	57,14
Ceftriaxone	20	14	70,00
Pravastatina	20	8	40,00
Aflibercept	19	5	26,32
Ledipasvir/sofosbuvir	19	16	84,20

### Cosa è stato segnalato

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 5604 schede di segnalazione del biennio 2015-2016 sono state superiori al numero di segnalazioni e più precisamente 11321 (in media: 2 eventi avversi per scheda).

Le sospette ADR riportate nelle segnalazioni vengono classificate secondo il sistema di codifica MedDRA che classifica ciascuna reazione avversa secondo una struttura gerarchica, in cui:

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che codifica esattamente il sintomo riportato dal segnalatore nella scheda;
- il termine intermedio, più frequentemente utilizzato nelle analisi poiché raggruppa le ADR che possono essere considerate sinonimi o sovrapponibili, è definito PT (*Preferred Term*);
- l'organo o sistema colpito da ciascuna ADR è chiamato SOC (*System Organ Class*).

Analizzando le segnalazioni del biennio per SOC (tabella 7), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale

(35,1% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle di tipo cutaneo (20,9%), da patologie gastrointestinali (20,1%), e da quelle a carico del sistema nervoso (13,3%).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state ipertensione (n=635), diarrea (n=313), eritema (n=245), nausea e vomito (n=234), prurito, mialgia (n=229) (tabella 8).

**Tabella 7.** Distribuzione delle segnalazioni di ADRs per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel biennio 2015-2016

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.965
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1.173
Patologie gastrointestinali	1.124
Patologie del sistema nervoso	744
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	613
Patologie vascolari	485
Patologie del sistema emolinfopoietico	473
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	442
Disturbi psichiatrici	419
Esami diagnostici	303
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	238
Patologie cardiache	189
Infezioni ed infestazioni	175
Patologie epatobiliari	141
Patologie renali e urinarie	127
Patologie dell'occhio	105
Disturbi del sistema immunitario	94
Patologie dell'orecchio e del labirinto	89
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	83
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	44
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	42
Patologie endocrine	30
Problemi di prodotto	24
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	8
Procedure mediche e chirurgiche	8
Circostanze sociali	6
Patologie congenite, familiari e genetiche	2

**Tabella 8.** Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate con numero di casi  $\geq 100$ , nel biennio 2015-2016.

Reazioni avverse *	N. schede
Piressia	735
Diarrea	313
Eritema	245
Nausea	234
Vomito	234
Mialgia	229
Rossore	223
Prurito	216
Eruzione cutanea	213
Orticaria	198
Dispnea	174
Sonnolenza	172
Astenia	169
Cefalea	165
Anemia	147
Dolore addominale	147
Gonfiore in sede di vaccinazione	144
Trombocitopenia	131
Pianto	131
Irritabilità	129
Dolore	127
Farmaco inefficace	111
Neutropenia	110
Appetito ridotto	110

\* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA

### **Le reazioni avverse gravi**

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nel biennio 2015-2016 sono state in totale 1614, pari al 28,8% delle 5604 totali.

Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 751 casi riguardano ADR che hanno causato il ricovero o il prolungamento della degenza ospedaliera dei pazienti, 88 sono relativi a pazienti in pericolo di vita, 46 casi riportavano il decesso del paziente, 63 schede erano relative ad invalidità grave o permanente e in 3 casi sono state registrati anomalie congenite o deficit del neonato.

Inoltre, 663 casi sono stati considerati gravi in quanto condizioni clinicamente rilevanti, secondo la lista degli eventi medici importanti (*IME List*), stabilita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Le principali ADR gravi presenti nelle schede sono state: piressia/iperpiressia (6,3%), anemia (4,8%), diarrea (4,5%), osteonecrosi della mandibola/mascella (4,0%) e vomito (4,0%) (tabella 9).

**Tabella 9.** Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate con numero di casi  $\geq 20$ 

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Piressia/Iperpiressia	102
Anemia	78
Diarrea	73
Neutropenia	68
Osteonecrosi della mandibola/mascella	66
Vomito	65
Prurito	64
Astenia	59
Dispnea	59
Trombocitopenia	51
Nausea	51
Eritema	50
Eruzione cutanea	49
Ipotensione	44
Orticaria	40
Dolore addominale	31
Cefalea	29
Melena	26
Ipersensibilità	25
Ipertransaminasemia	22
Tremore	22
Leucopenia	21
Emorragia del retto	21
Malessere	21
Farmaco inefficace	21
Polmonite	21
Shock anafilattico	20
Sincope	20
Lesione renale acuta	20

\* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA

Di seguito vengono riportate i farmaci associati al maggior numero di segnalazioni di ADR gravi, con la descrizione delle reazioni avverse corrispondenti classificate come *Preferred Term* del Sistema MedDRA (Tabella 10). Il maggior numero di segnalazioni non implica necessariamente che il farmaco sia meno tollerato di altri, ma il dato deve essere interpretato alla luce dell'influenza dei progetti di farmacovigilanza attiva e del consumo dei farmaci.

**Tabella 10. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (numero di segnalazioni ≥ 20)**

Farmaci sospetti (N. di ADR gravi*; N. di segnalazioni)	(N. di segnalazioni)
<b>Oxaliplatino (58; 164)</b>	Vomito (10); laringospasmo (9); astenia (8); diarrea (7); dispnea (7); nausea (7); dolore addominale (6); eritema (5); neutropenia (5); parestesia (5); dolore toracico (4); neurotossicità (4); ipertensione (4); prurito (4); tremore (4); broncospasmo (3); embolia polmonare (3); eruzione cutanea (3); ipersensibilità (3); piressia (3); polineuropatia (3); sensazione di bruciore (3); cefalea (2); dislalia (2); dispnea laringea (2); ipotensione (2); malessere (2); sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (2); trombosi venosa (2); alterazione dell'andatura; anestesia in sede di infusione; appetito ridotto; bradicardia; brividi; cardiotoxicità; convulsione febbrile; deficit sensoriale; dimagrimento anomalo; disartria; disfonia; disidratazione; dispnea a riposo; disturbo della masticazione; dolore agli arti; dolore dorsale; dolore in sede di catetere; edema; edema della laringe; feci molli; feci mucose; fistola enterocutanea; iperamiloemia; iperidrosi; ipoalbuminemia; ipotensione ortostatica; naso faringite; necrosi tubulare renale; perdita di coscienza; rapporto internazionale normalizzato anormale; reazione anafilattica; sentire freddo; sonnolenza; spasmi muscolari; stomatite; tachicardia; trisma; trombocitopenia; vertigine; visione offuscata.
<b>Fluorouracile (42; 83)</b>	Diarrea (8); neutropenia (8); astenia (3); disidratazione (3); embolia polmonare (3); nausea (3); vomito (3); dolore addominale (2); fistola enterocutanea (2); polineuropatia (2); pressione arteriosa aumentata (2); sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (2); stomatite (2); tachicardia (2); trombosi venosa profonda (2); acuità visiva ridotta; anemia; arresto cardio-respiratorio; broncospasmo; cardiotoxicità; cataratta; cefalea; dispnea; dolore al fianco; dolore in sede di catetere; dolore orofaringeo; dolore toracico; edema; emoglobina ridotta; eritema; erosione dei denti; feci molli; fistola intestinale; frazione di eiezione ridotta; incontinenza; mucosite; ipersensibilità; ipomotilità gastrointestinale; laringospasmo; lesione renale acuta; leucopenia; necrosi tubulare renale; peso aumentato; proteinuria; rossore; squilibrio elettrolitico; stato confusionale; stipsi; trombocitopenia; trombosi venosa; vertigine.
<b>Carboplatino (42; 97)</b>	Trombocitopenia (9); ipersensibilità (7); neutropenia (7); astenia (5); eritema (5); vomito (4); diarrea (3); dolore addominale superiore (3); edema della laringe (3); eruzione cutanea (3); leucopenia (3); broncospasmo (2); emoglobinemia (2); gastrite (2); ipotensione (2); mialgia (2); nausea (2); piressia (2); vena varicosa (2); anemia; ascesso peritoneale; iperbilirubinemia; blocco atrioventricolare completo; cefalea; dispnea; edema delle labbra; edema delle palpebre; edema generalizzato; edema periferico; ematemesi; formicolio; mucosite; iperidrosi; laringospasmo; lesione renale acuta; neurotossicità; orticaria; perdita di coscienza; perdita di dente; peso diminuito; polso anormale; sentire freddo; shock anafilattico; shock ipovolemico; squilibrio elettrolitico; stipsi; tinnitus; transaminasi aumentate.
<b>Ribavirina (40; 77)</b>	Anemia (10); ittero (7); eruzione cutanea (5); insufficienza epatica (4); iperbilirubinemia (4); ascite (3); squilibrio idrico (3); artralgia (2); danno renale (2); lesione epatica (2); neurite ottica (2); adenocarcinoma del polmone; astenia; blocco ideativo; condizione aggravata; CPK aumentata; crisi

	iponatremica; depressione; dermatite esfoliativa; disturbo della parola; edema delle labbra; edema oculare; edema periferico; edema periorbitale; embolia polmonare; emorragia di varici esofagee; encefalopatia epatica; erisipela; eritema; glicemia a digiuno alterata; insufficienza respiratoria; ipercreatininemia; ipertransaminasemia; ittero colestatico; melena; mialgia; nausea; neutropenia; prurito; trombosi della vena porta; versamento pleurico; vertigine; vescicola; vomito.
<b>Bevacizumab (40; 66)</b>	Ipertensione (5); diarrea (4); neutropenia (4); trombosi venosa (4); osteonecrosi della mandibola/mascella (3); astenia (2); dolore addominale (2); embolia polmonare (2); emorragia del retto (2); fistola (2); nausea (2); neuropatia periferica (2); perforazione intestinale (2); vomito (2); alterazione del colore delle unghie; appetito ridotto ; ascesso peritoneale; deiscenza di ferita; dolore in sede di catetere; ematemesi; embolia; emorragia del pene; eritema; eruzione cutanea; fastidio anorettale; frazione di eiezione ridotta; gonfiore periferico; iperpiressia; mialgia; parestesia; perdita di dente; perforazione di tumore; peritonite; proteinuria; prurito; sindrome coronarica acuta; sindrome nefrosica; spasmi muscolari; squilibrio elettrolitico; tenesmo rettale; trombocitopenia; trombosi dell'arteria polmonare
<b>Paclitaxel (33; 75)</b>	Neutropenia (4); fastidio al torace (3); ipersensibilità (3); vomito (3); acuità visiva ridotta (2); broncospasmo (2); diarrea (2); dispnea (2); dolore toracico (2); eruzione cutanea (2); ipotensione (2); nausea (2); neuropatia periferica (2); pancitopenia (2); piressia (2); rossore (2); alterazione del colore delle unghie; ascesso peritoneale; astenia; disfagia; dolore addominale superiore; dolore dorsale; dolore epatico; edema gravitazionale; edema maculare cistoide; ematemesi; epidermolisi bollosa; eritema; esofagite; fibrillazione atriale; funzione epatica anormale; gastrite; gonfiore periferico; infezione micotica della bocca; infezione polmonare; mucosite; iperidrosi; ipersecrezione salivare; ipertensione; ipovolemia; leucocitosi; malessere; mialgia; neuropatia sensitiva periferica; neurotossicità; perdita di dente; pericardite; piastrinosi; prurito; reazione da infusione; sanguinamento gengivale; sensazione di soffocamento; shock anafilattico; tosse.
<b>Acido acetilsalicilico (31; 45)</b>	Anemia (7); emorragia gastrointestinale (6); melena (6); ematuria (3); abuso (2); emottisi (2); eritema (2); ictus emorragico (2); pre-sincope (2); astenia; emorragia cutanea; epistassi; eruzione cutanea; ipotensione; ischemia cerebrale; orticaria; patologia gastrica; prurito; sincope; trombocitopenia; ulcera duodenale; vomito.
<b>Acido zolendronico (30; 32)</b>	Osteonecrosi della mandibola/mascella (26); osteite (3); iperpiressia; osteoartrite; fistola.
<b>Vaccino pneumococcico 13 valente (30; 104)</b>	Piressia (19); pianto (5); vomito (5); appetito ridotto (4); irritabilità (4); irrequietezza (4); crisi convulsiva (3); diarrea (3); dolore addominale (3); invaginazione (3); dolore in sede di iniezione (3); tremore (3); eritema in sede di iniezione (2); gonfiore in sede di iniezione (2); rigidità muscolare (2); convulsione febbrile (2); clono (2); disturbo del movimento (2); eritema (2); sguardo fisso (2); sonnolenza (2); arresto cardiaco; astenia; autismo; cianosi; diarrea emorragica; disidratazione; dispnea; disturbo della parola; edema delle palpebre; ematochezia; encefalite; esantema scarlattiniforme; frequenza cardiaca aumentata; insonnia; ipertonìa; iporesponsivo agli stimoli; ipotermia; ipotonia; malattia di Kawasaki; nausea; pallore; perdita di coscienza; postura

	anormale; prurito; sensazione di freddo alle estremità; spasmi infantili; trombocitopenia.
<b>Everolimus (28; 55)</b>	Polmonite (12); anemia (5); dispnea (5); stomatite (5); malattia polmonare interstiziale (4); mucosite (3); diarrea (2); insufficienza respiratoria (2); iperglicemia (2); affaticamento; anuria; disfagia; eruzione cutanea; frazione di elezione ridotta; herpes orale; insufficienza renale; osteonecrosi della mandibola/mascella; piressia; prurito; tosse; trombocitopenia; ulcera aftosa; versamento pleurico; versamento pericardico.
<b>Atorvastatina (27; 59)</b>	Mialgia (9); ipertransaminasemia (8); miopatia (7); CPK aumentata (4); dolore (4); debolezza muscolare (3); spasmi muscolari (3); artralgia (2); iperbilirubinemia (2); dispnea (2); ittero (2); amnesia; anemia; astenia; cromaturia; edema dell'epiglottide; edema della lingua; epatite colestatica; eritema; gamma-GT aumentata; piressia; rigidità muscolare; ulcera della cute; vasculite necrotizzante.
<b>Ceftriaxone (27; 63)</b>	Shock anafilattico (6); ipotensione (5); eritema (4); bradicardia (2); cianosi (2); collasso circolatorio (2); dolore addominale (2); eruzione cutanea (2); iperidrosi (2); macula cutanea (2); orticaria (2); prurito (2); reazione anafilattica (2); sincope (2); vomito (2); arresto cardiaco; arresto respiratorio; broncostenosi; depressione respiratoria; dermatite allergica; dermatite bollosa; dispnea; edema della lingua; infarto miocardico; insufficienza respiratoria acuta; iperpiressia; ipersensibilità; ipertransaminasemia; ipoestesia; nausea; neutropenia; pre-sincope; saturazione di ossigeno diminuita; sensazione di bruciore; shock; sindrome di Stevens -Johnson; sopore; tachicardia; tosse.
<b>Sofosbuvir (25; 46)</b>	Anemia (6); eruzione cutanea (4); dolore addominale (2); emorragia di varici esofagee (2); infarto miocardico (2); iperbilirubinemia (2); artralgia; blocco ideativo; condizione aggravata; danno renale; dermatite esfoliativa; disturbo della parola; edema delle labbra; edema oculare; edema periferico; edema periorbitale; ematemesi; embolia polmonare; erisipela; eritema; glicemia a digiuno alterata; insufficienza epatica; ittero; leucopenia; melena; morte; peritonite batterica; shock cardiogeno; sindrome epato-renale; squilibrio idrico; trombocitopenia; trombosì della vena porta; vescicola; visione offuscata.
<b>Vaccino esavalente (24; 92)</b>	Piressia (16); pianto (5); appetito ridotto (4); irrequietezza (4); irritabilità (4); vomito (4); convulsione febbrile (3); diarrea (3); dolore addominale (3); dolore in sede di iniezione (3); tremore (3); crisi convulsiva (2); eritema in sede di iniezione (2); gonfiore in sede di iniezione (2); invaginazione (2); rigidità muscolare(2); sguardo fisso (2); sonnolenza (2); alterazione dell'andatura; arresto cardiaco; astenia; autismo; cianosi; clono; dispnea; disturbo del movimento; disturbo della parola; edema delle palpebre; ematochezia; encefalite; epilessie; eritema; frequenza cardiaca aumentata; insonnia; iporesponsivo agli stimoli; ipotermia; ipotonia; nausea; pallore; perdita di coscienza; postura anormale; rigurgito; sensazione di freddo alle estremità; spasmi infantili.
<b>Clopidogrel (24; 55)</b>	Prurito (4); eritema (3); eruzione cutanea (3); orticaria (3); pre-sincope (3); vertigine (3); anemia (2); dispepsia (2); emorragia gastrointestinale (2); melena (2); nausea (2); perdita di coscienza (2); sincope (2); vomito (2); angina pectoris; astenia; colpo di calore; diarrea; dispnea; ematemesi; emorragia della congiuntiva; epatite colestatica; epistassi; esantema papulare;

	ginecomastia; ictus emorragico; ipersensibilità; ipotensione; ittero; pallore; parestesia; perforazione gastrica; peritonite; peso diminuito.
<b>Fingolimod (23; 50)</b>	Linfopenia (3); blocco atrio-ventricolare (2); leucopenia (2); recidiva di sclerosi multipla (2); stato confusionale (2); adenocarcinoma del polmone; afasia; affaticamento; alopecia; alterazione dell'andatura; arresto cardiaco; cancro della mammella; cancro dell'orofaringe; cancro epiteliale dell'ovaio; capogiro; carcinoma basocellulare; debolezza muscolare; dermatite; diarrea; dispnea; dolore muscoloscheletrico; edema locale; edema maculare; ematoma; enterocolite batterica; enzima epatico aumentato; epididimite; epilessie; esantema vescicolare; faringite; ictus ischemico; influenza; iperidrosi; ipertensione; ipertermia; lesione della cute; linfocitosi; mollusco contagioso; orchite; pericardite; polmonite; porpora trombocitopenica; sanguinamento gengivale.
<b>Cetuximab (23; 49)</b>	Eruzione cutanea (8); dermatite acneiforme (4); dispnea (3); prurito (3); anemia; astenia; blocco atrioventricolare completo; broncospasmo; broncostenosi; diarrea; disturbo della parola; dolore addominale; embolia polmonare; esantema maculo-papulare; fastidio al torace; incontinenza urinaria; infezione polmonare; iperidrosi; ipersensibilità; ipertensione; ipomagnesiemia; leucocitosi; malessere; melena; nausea; neutropenia febbrile; patologia gastrointestinale; rossore; shock ipovolemico; stato confusionale; tinnitus; tremore; trombosi venosa profonda; ulcera della mucosa nasale; vomito.
<b>Gemcitabina (23; 44)</b>	Astenia (4); neutropenia (4); trombocitopenia (3); ipotensione (2); leucopenia (2); piastrinosi (2); prurito generalizzato (2); acuità visiva ridotta; anemia; angioedema; crisi ipertensiva; diarrea; diatesi emorragica; disfonia; dispnea; dolore addominale; dolore epatico; emoglobinemia; eruzione cutanea; gastrite; mucosite; insufficienza respiratoria; lesione renale acuta; neuropatia periferica; orticaria; pancitopenia; peso diminuito; piressia; sanguinamento gengivale; spasmi muscolari; transaminasi aumentate; vasculite.
<b>Capecitabina (22; 71)</b>	Diarrea (10); vomito (9); nausea (5); astenia (3); dolore addominale (3); piressia (3); cefalea (2); iperamilasemia (2); ischemia cerebrale (2); neutropenia (2); sindrome da eritrodiseptesia palmo-plantare (2); bocca secca; congiuntivite; dimagrimento anomalo; disturbo della masticazione; dolore agli arti; dolore gastrointestinale; emoglobinemia; eritema; feci mucose; gonfiore periferico; mucosite; iperbilirubinemia; iperlipasemia; ipertensione; ipertrofia dello stato corneo della cute; ipoalbuminemia; ipokaliemia; iponatremia; ipotensione; laringospasmo; parestesia; rapporto internazionale normalizzato anormale; reazione della cute; sensazione di bruciore della cute; sentire freddo; squilibrio elettrolitico; stomatite; vertigine.
<b>Lenalidomide (21; 52)</b>	Eruzione cutanea (3); trombocitopenia (3); anemia (2); embolia (2); insufficienza renale (2); morte (2); neutropenia (4); piressia (2); progressione di malattia (2); prurito (2); alopecia; appetito ridotto; artralgia; bronchite; diarrea; dispepsia; disturbo mentale; edema della bocca; edema localizzato; edema periorbitale; ematotossicità; emorragia gastrica; eritema; infezione da herpes virus; insufficienza midollare; ipotiroidismo; ischemia; lingua tumefatta; mal di denti; malattia renale cronica; malessere; neuropatia periferica; orticaria; osteite; osteonecrosi della mandibola/mascella; pancitopenia; peso aumentato; tossicità midollare.

<b>Ledipasvir/Sofosbuvir (20; 36)</b>	Anemia (3); melena (3); danno renale (3); emorragia gastrointestinale (2); epatite B (2); adenocarcinoma del polmone; alterazione delle piastrine; arresto cardiaco; ascite; coagulazione intravascolare disseminata; dislalia; disorientamento; dolore dorsale; edema generalizzato; emorragia cerebrale; fibrillazione atriale; infarto miocardico acuto; insufficienza respiratoria; ipertensione; ipertransaminasemia; ischemia cerebrale; ittero; lesione epatica; morte improvvisa; sindrome epatorenale; stato confusionale; trombocitopenia; velocità di filtrazione glomerulare ridotta.
<b>Natalizumab (20; 36)</b>	Aborto spontaneo (3); leucoencefalopatia multifocale progressiva (3); infezione polmonare (2); trombocitopenia (2); afasia; amilasi aumentata; astenia; brividi; cancro della mammella; candidiasi orale; cefalea; dolore addominale; ECG anormale; epilessie; ileo paralitico; infarto miocardico acuto; lesione del sistema nervoso centrale; liposarcoma; meningioma; nausea; orticaria; piressia; pleuropericardite; polmonite; prurito; ritenzione urinaria; sepsi batterica; stato confusionale; stipsi; tosse.

\*Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA

## **Linee di indirizzo regionali sulle attività dei Centri prescrittori e delle reti assistenziali – attività di farmacovigilanza**

Con il Decreto Assessoriale n. 314 pubblicato sulla GURS n. 11 del 11 marzo 2016 sono state approvate le linee guida regionali per l'individuazione dei Centri specializzati alla formulazione della diagnosi e alla prescrizione dei medicinali. L'obiettivo del provvedimento è garantire l'erogazione di prestazioni sanitarie, in coerenza con i criteri di efficacia, appropriatezza e sostenibilità del SSN, compatibilmente con il riassetto della Rete Ospedaliera Regionale.

Nello specifico, al fine di poter istituire nuovi Centri prescrittori o mantenere quelli già esistenti, oltre alla comprovata esperienza nella gestione della patologia oggetto del trattamento e alla presenza di un'adeguata dotazione organica e strutturale, è previsto il monitoraggio delle prescrizioni in ottemperanza ai provvedimenti regolatori nazionali e regionali e la valutazione delle attività di farmacovigilanza in termini di numero di segnalazioni di sospette ADR, effettuate ai sensi della vigente normativa. Tale attività, strettamente connessa alla rivalutazione continua del profilo di sicurezza dei medicinali, viene ritenuta essenziale ai fini di un appropriato uso dei farmaci da parte dei Centri individuati.

Dal monitoraggio finora effettuato è emersa una situazione eterogenea in termini di numero di segnalazioni dichiarate, con strutture caratterizzate da un'intensa attività di farmacovigilanza ed altre con attenzione scarsa o assente nei confronti di tale adempimento (tabelle 1-4). In molti casi, l'elevato numero di segnalazioni riscontrate è coinciso con la partecipazione dei Centri a progetti regionali di farmacovigilanza attiva, nei quali viene posta particolare attenzione all'attività di segnalazione spontanea.

Poiché l'attività di monitoraggio dei Centri avrà cadenza periodica, il numero di segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF verrà nuovamente verificato ad un anno dall'attivazione o dal mantenimento di ciascun Centro individuato. L'incremento nel numero di segnalazioni di ADR da parte dei Centri che hanno manifestato scarso interesse nei confronti di tale attività, verrà ritenuta, tra le altre, condizione indispensabile ai fini di una valutazione positiva degli stessi.

Inoltre, particolare attenzione è stata posta alle attività di farmacovigilanza correlate alle reti assistenziali regionali (HCV e MICI). Nello specifico, al fine di garantire una puntuale raccolta delle segnalazioni di ADR individuate, le piattaforme informatiche dedicate alla gestione dei pazienti afferenti a tali reti, sono state implementate con un *alert* che richiama all'obbligo della segnalazione di ADR in caso di identificazione di eventuali effetti collaterali ai farmaci prescritti. Si è così proceduto alla creazione di un collegamento diretto con la piattaforma Vigifarmaco allo scopo di favorire la compilazione *online* della scheda di segnalazione consentendo al contempo l'invio della stessa al responsabile di farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria di pertinenza del Centro.

**Tabella 1. Centri di area reumatologica**

Azienda Sanitaria	Centro prescrittore	Segnalazioni ADR
A.O. Cannizzaro di Catania	U.O. di Medicina Interna – Centro Reumatologico	NR
A.O. Papardo di Messina	U.O.S. di Reumatologia	2
A.O.O.R. Villa Sofia - Cervello di Palermo	U.O.D. Reumatologia	9
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania	U.O.C. di Broncopneumologia pediatrica	17
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania	U.O. di Reumatologia	28
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.S.D. di Nefrologia e Reumatologia pediatrica con dialisi	2
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C di Reumatologia	5
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Reumatologia	3
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C Medicina 2a – U.O.S. di Reumatologia	0
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.D. di Reumatologia	8
P.O. di Scicli (RG)	U.O. di Medicina	NR
P.O. S. Giovanni di Dio di Agrigento	U.O.S. di Reumatologia – U.O.C. di Medicina	6
P.O. Sant'Antonio Abate di Trapani	U.O. Medicina Interna – Ambulatorio DH di Reumatologia	NR
P.O. Umberto I di Siracusa	Ambulatorio di Reumatologia c/o Malattie Infettive	5

**Tabella 2. Centri di area gastroenterologica**

Azienda Sanitaria	Centro prescrittore	Segnalazioni ADR
A.O. Cannizzaro di Catania	U.O.C. di Chirurgia Generale	30
A.O. Papardo di Messina	U.O.S.D. Endoscopia digestiva – Gastroenterologia	NR
A.O.O.R. Villa Sofia - Cervello di Palermo	U.O.C. di Medicina Interna II	84
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania	U.O.C. di Gastroenterologia	0
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania	U.O.C. di Medicina Interna	0
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O. Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica	NR
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O. di Malattie Intestinali Croniche	5
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Gastroenterologia ed Epatologia	56
ARNAS Civico di Palermo	U.O. Gastroenterologia - Endoscopia digestiva	7
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.C. di Gastroenterologia	8
ASP di Ragusa	U.O.S.S.D. di Gastroenterologia	1
P.O. S. Antonio Abate di Trapani	U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva	NR
P.O. S. Elia di Caltanissetta (P.O. M. Raimondi di S. Cataldo)	U.O.C. di Gastroenterologia	NR
P.O. Santa Marta e Santa Venera di Acireale (CT)	U.O.C. di Gastroenterologia	NR
P.O. Umberto I di Siracusa	U.O.C. di Chirurgia Generale	NR
P.O. Giovanni Paolo II di Sciacca (AG)	U.O. Medicina Interna	1

**Tabella 3. Centri di area dermatologica**

Azienda Sanitaria	Centro prescrittore	Segnalazioni ADR
A.O. Papardo di Messina	U.O.C. di Dermatologia	NR
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania (P.O. Rodolico)	U.O.C. di Dermatologia	4
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania (P.O. V. Emanuele)	U.O.C. di Dermatologia	9
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Dermatologia	3
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse	70
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C. Medicina 2a	NR
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.D. di Dermatologia e Venereologia	NR
P.O. A. Rizza di Siracusa	U.O. di Dermatologia e Venereologia	NR
P.O. S. Elia di Caltanissetta	U.O.C. di Dermatologia	0
P.O. Sant'Antonio Abate di Trapani	U.O.C. di Dermatologia	50
S.O. Umberto I di Enna	U.O.C. di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse	NR

**Tabella 4. Centri di area oncologica**

Azienda Sanitaria	Centro prescrittore	Segnalazioni ADR
A.O. Cannizzaro di Catania	U.O.C. di Oncologia Medica	29
A.O. Papardo di Messina	U.O. di Oncologia Medica	24
A.O. Papardo di Messina	U.O.C di Oncoematologia	1
A.O.O.R. Villa Sofia - Cervello di Palermo	U.O.C. di Ematologia I e UTMO	23
A.O.O.R. Villa Sofia - Cervello di Palermo	U.O.C. di Oncologia medica	36
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania (P.O. Rodolico)	U.O.C. di Oncologia Medica	37
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania (P.O. Ferrarotto)	U.O.C. di Ematologia con trapianto di midollo osseo	6
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" di Catania (P.O. Ferrarotto)	U.O.C. di Ematologia ed oncologia pediatrica	3
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Ematologia	12
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Epatologia clinica e biomolecolare (sorafenib)	12
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Oncologia Medica con Hospice	12
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Ematologia	25
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Oncologia Medica	49
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C. di Oncologia Medica	68
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C. di Oncoematologia con trapianto di midollo osseo	2
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C. di Oncoematologia pediatrica	2
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.C. di Ematologia	41
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.C. di Oncologia	236
ASP di Ragusa	U.O.C. di Oncologia	39
ASP di Ragusa	Ematologia c/o U.O.C. di Medicina Trasfusionale Ematologia - SIT	10
ASP di Siracusa	U.O.C. di Oncologia	31

Azienda Sanitaria	Centro prescrittore	Segnalazioni ADR
Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù (PA)	U.O.C. di Oncologia	264
ISMETT di Palermo	U.O. di Epatologia e gastroenterologia (sorafenib)	31 (3 per sorafenib)
Ospedale Buccheri La Ferla - Fatebenefratelli di Palermo	U.O.C. di Oncologia Medica	55
P.O. Barone Lombardo di Canicattì (AG)	U.O.S. di Oncologia	5
P.O. Giovanni Paolo II di Sciacca (AG)	U.O.S. di Oncologia Medica	3
P.O. Gravina di Caltagirone (CT)	U.O.C. di Oncologia Medica	19
P.O. S. Elia di Caltanissetta	U.O.C. di Oncologia Medica	0
P.O. S. Elia di Caltanissetta	U.O.C. di Ematologia	5
P.O. S. Giovanni di Dio di Agrigento	U.O.C. di Oncologia Medica	18
P.O. S. Vincenzo di Taormina (ME)	U.O. di Oncologia Medica	124
P.O. Sant'Antonio Abate di Trapani	U.O.C. di Oncologia Medica	21
P.O. V. Emanuele di Gela (CL)	U.O.C. di Oncologia	2
P.O. V. Emanuele II di Castelvetro (TP)	U.O.S. di Oncologia e Chemioterapia	182
P.O. V. Emanuele II di Castelvetro (TP)	U.O.S. di Oncoematologia	6
PO Umberto I dell'ASP di Enna	U.O.C. di Oncologia	111

## Uso distorto delle segnalazioni di ADR – il caso ezetimibe

Nel 2016, è stata avviata un'attività di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, al fine di verificare quanto previsto dalla nota AIFA 13, con specifico riferimento alla sostituibilità delle statine con la monoterapia a base di ezetimibe. Poiché l'analisi ha evidenziato un consumo regionale di ezetimibe in monoterapia nettamente superiore rispetto alla media nazionale, è stata inviata ai referenti per l'appropriatezza prescrittiva delle AA.SS.PP. una nota del Centro Regionale di Farmacovigilanza con la quale è stato chiesto di avviare specifici controlli sulle prescrizioni del predetto principio attivo, fornendo riscontro in merito sia ai consumi osservati, sia alla eventuale comparsa di ADR da statine, documentata mediante l'inserimento nella RNF dell'apposita segnalazione. La comparsa di ADR da statine è infatti l'unico strumento che i prescrittori possono utilizzare al fine di procedere alla sostituzione delle statine con ezetimibe in monoterapia.

Successivamente, è stata condotta un'analisi della RNF sulle segnalazioni da statine (C10AA) effettuate nel 2016 in confronto a quelle inserite nell'anno precedente, al fine di verificare eventuali incrementi nel tasso di segnalazione per la classe in conseguenza della citata nota assessoriale.

L'indagine ha evidenziato un incremento esponenziale nel tasso di segnalazione di ADR da statine, molte delle quali erano riferite ad eventi insorti in periodi passati (tabella 1). Tale aumento, osservato in particolare nel secondo semestre del 2016, è coinciso con l'avvio dei controlli da parte dei referenti per l'appropriatezza prescrittiva a seguito della citata nota assessoriale (figura 1).

La tabella 2 mostra il confronto tra il tasso di segnalazione di ADR per milione di abitanti registrato in Sicilia e nelle altre regioni. Si nota a livello nazionale una notevole riduzione nel tasso di segnalazione di ADR, in controtendenza con il dato regionale che invece mostra un incremento rispetto all'anno precedente. Escludendo dall'analisi le segnalazioni da statine si osserva una parziale riduzione del disallineamento (tabella 3).

L'analisi per singola Azienda Sanitaria ha consentito infine di localizzare il fenomeno all'ASP di Trapani, le cui segnalazioni di ADR da statine hanno rappresentato nel 2016 il 61,2% del totale regionale per la classe (tabella 4). Tale effetto è probabilmente da ricondurre ad una disposizione assunta dalla stessa ASP sulla scorta della nota assessoriale.

**Tabella 1.** Statine: tasso di segnalazione di ADR per 100.000 abitanti

	2015	2016	Variazione Percentuale
Media Italiana*	0,9	0,8	- 3,0%
Sicilia	0,8	3,1	73,1%

\*il dato regionale è stato rimosso dalla media nazionale

**Tabella 2.** Tasso di segnalazione generale per 100.000 abitanti

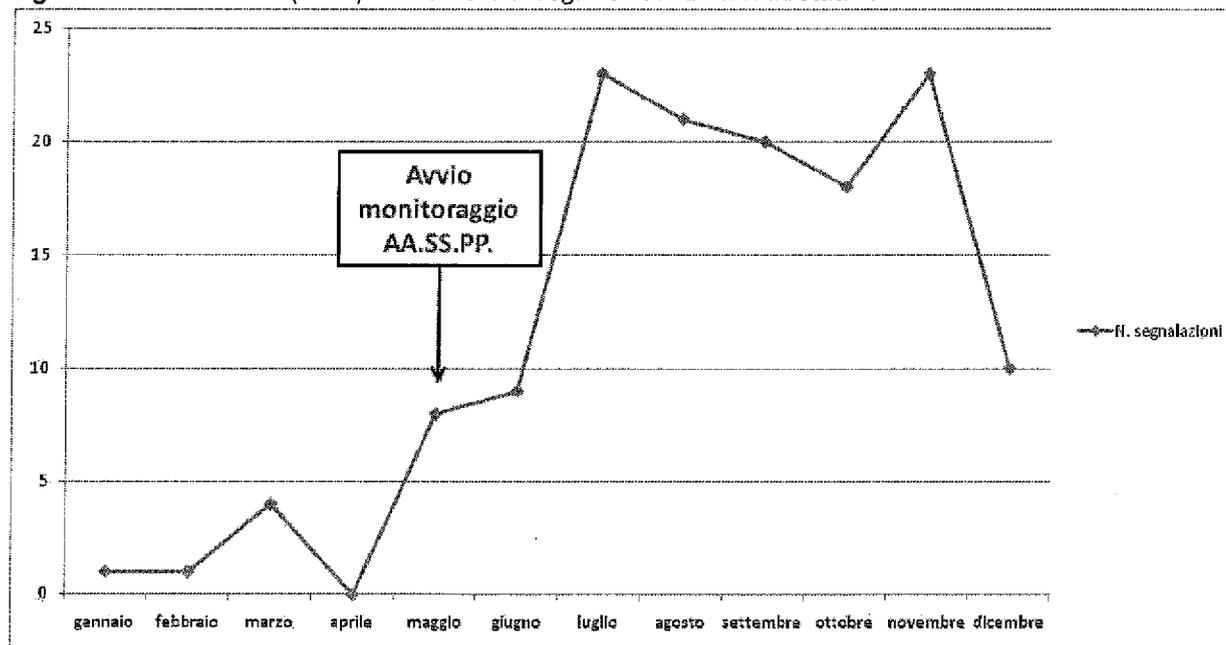
	2015	2016	Percentuale	Variazione Percentuale
Media Italiana*	78,5	70,1	-12,0%	28,5%
Sicilia	51,0	61,1	16,5%	

\*il dato regionale è stato rimosso dalla media nazionale

**Tabella 3. Tasso di segnalazione generale per milione di abitanti (senza statine)**

	2015	2016	Percentuale	Variazione Percentuale
Italia*	78,5	70,1	-12,1%	25,6%
Sicilia	51,0	57,9	13,5%	

\*al dato Italia è stato sottratto quello regionale

**Figura 1. Trend mensile (2016) nel numero di segnalazioni di ADR da statine****Tabella 4. Segnalazioni per Azienda Sanitaria**

Azienda Sanitaria	2015		2016	
	N. segnalazioni	Percentuale	N. segnalazioni	Percentuale
AOU Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	1	2,7%	0	0,0%
AOU "Policlinico - V. Emanuele" di Catania	1	2,7%	0	0,0%
ASP Agrigento	0	0,0%	5	3,6%
ASP Caltanissetta	3	8,1%	6	4,3%
ASP Catania	4	10,8%	12	8,6%
ASP Enna	6	16,2%	4	2,9%
ASP Messina	14	37,8%	7	5,0%
ASP Palermo	3	8,1%	9	6,5%
ASP Ragusa	0	0,0%	1	0,7%
ASP Siracusa	1	2,7%	8	5,8%
ASP Trapani	2	5,4%	85	61,2%
Centro Regionale di farmacovigilanza	2	5,4%	2	1,4%
<b>Totale</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>	<b>139</b>	<b>100%</b>

## Commento

L'incremento anomalo nel tasso di segnalazione di ADR da statine osservato lascia ipotizzare un uso distorto della segnalazione spontanea, al fine di giustificare lo *switch* terapeutico verso la monoterapia con ezetimibe piuttosto che contribuire ad una reale rivalutazione del profilo di sicurezza della classe.

Già nel precedente report, relativo alle attività di farmacovigilanza dell'anno 2014, era stato osservato in Sicilia un anomalo incremento delle segnalazioni di sospette ADR inerenti farmaci equivalenti e biosimilari inclusi nell'elenco dei medicinali A-PHT. In particolare, il confronto aveva riguardato le segnalazioni inserite nella RNF nel periodo di avvio della Distribuzione Per conto (DPC) dei medicinali A-PHT con quelle dello stesso periodo dell'anno precedente, escludendo dalla ricerca le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo. Nell'analisi erano state osservate 634 segnalazioni da farmaci equivalenti e biosimilari nel 2014 rispetto alle 151 segnalazioni inserite nello stesso periodo dell'anno precedente, la maggior parte delle quali aveva riguardato principi attivi soggetti alla DPC e/o aggiudicati in gara regionale.

L'indagine dimostrava pertanto che le disposizioni regionali relative alla DPC dei farmaci a brevetto scaduto avevano generato un *bias* nel Sistema Nazionale di Farmacovigilanza con un effetto distorsivo osservato a livello nazionale ed europeo.

In precedenza, l'AIFA aveva pubblicato un comunicato inerente l'andamento delle segnalazioni di sospette ADR da medicinali equivalenti e biosimilari nella RNF. In tale documento si evidenziava come le segnalazioni di ADR da farmaci equivalenti fossero soprattutto evidenti in Regioni, come la Sicilia, nelle quali il farmacista poteva sostituire il prodotto *originator* con l'equivalente o biosimilare solo in caso di intolleranza del paziente, documentata mediante l'inserimento nella RNF di un'apposita scheda di segnalazione di sospetta ADR da farmaci. Era stato infine osservato che le segnalazioni erano pervenute principalmente da medici che non avevano mai segnalato in precedenza.

## Conclusioni

Quanto sopra riportato conferma la tendenza all'impiego della segnalazione spontanea per finalità differenti da quelle originariamente previste di rivalutazione del profilo beneficio/rischio dei medicinali. L'effetto distorsivo che si genera determina un *bias* nell'analisi dei segnali che può tradursi nella necessità di escludere tali *cluster* di segnalazioni dall'analisi con un conseguente ritardo nell'identificazione di potenziali segnali di disproporzionalità.

I medici prescrittori dovrebbero astenersi dall'impiego di tale strumento per finalità prescrittive mentre i responsabili di farmacovigilanza locale dovrebbero approcciarsi criticamente a questa tipologia di segnalazioni, provvedendo a contattare il medico prima di inserire la segnalazione nella RNF allo scopo di ottenere eventuali informazioni aggiuntive sul caso segnalato e verificare il reale nesso causale tra farmaco ed evento.

## Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci in ambito oncologico

Dal 1 gennaio 2015 al 31 dicembre 2016 sono state inserite nella RNF 1544 schede di segnalazione di sospette ADR in ambito oncologico (in cui era imputato almeno un farmaco antineoplastico, meno frequentemente causate da terapie di supporto o relative all'induzione di neoplasie) provenienti da operatori sanitari della regione Sicilia. Esse rappresentano il 27,5% del totale delle segnalazioni regionali di ADR nel periodo indicato (n=5604).

Il numero di segnalazioni di sospette ADR in pazienti oncologici nella regione Sicilia è cresciuto nel tempo, passando da sole 4 segnalazioni nel 2001 a 805 nel 2014, 868 nel 2015 e 676 nel 2016.

Confrontando il numero di segnalazioni per anno di inserimento degli ultimi tre anni (2014-2016) (tabella 1), nel 2015 si conferma il *trend* in crescita delle segnalazioni oncologiche, con un incremento complessivo del 7,8% rispetto al 2014; invece nel 2016 si è osservato un lieve calo in controtendenza rispetto ai 2 anni precedenti.

L'elevato numero delle segnalazioni da antineoplastici è da ricollegare, oltre che all'indiscutibile tossicità di questi medicinali, anche all'istituzione dei Registri di monitoraggio AIFA, che impongono agli operatori sanitari la registrazione dei dati clinici e di sicurezza relativi alle terapie. In Sicilia, inoltre, questo incremento è stato influenzato dall'attivazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva.

**Tabella 1.** Numero di segnalazioni di sospette ADR in oncologia provenienti dalla Sicilia confrontate con le segnalazioni complessive regionali per anno nel periodo 2014-2016.

Anno	2014	2015	2016
<i>N. report oncologici</i>	805	868	676
<i>N. report totali Sicilia</i>	3930	2549	3055
<i>% del totale regionale</i>	20,5%	34,0 %	22,1%

Nel biennio 2015-2016 le segnalazioni complessive di sospette ADR sono pervenute da 21 Strutture Sanitarie e quelle oncologiche da 19 (tabella 2). Si è osservata una lieve prevalenza delle segnalazioni territoriali inviate dalle ASP siciliane anche in ambito oncologico (n=756, 49,0%), in accordo con il dato regionale relativo alle segnalazioni per tutti i farmaci. Le segnalazioni oncologiche provenienti dalle Aziende Ospedaliere hanno costituito invece il 48,1% (n=742). In 46 segnalazioni (3,0%) non è stata indicata la struttura sanitaria di provenienza.

Il contributo delle Strutture Sanitarie alla segnalazione spontanea in ambito oncologico non è stato uniforme nei due anni. Infatti, nel 2015 le segnalazioni oncologiche sono state inviate in maggioranza dalle ASP siciliane (n=464; 53,5%) rispetto a quelle provenienti dalle Aziende Ospedaliere (n=362; 41,7%). A tal proposito appare utile evidenziare che il dato delle ASP comprende anche le segnalazioni provenienti da operatori sanitari afferenti a case di cura private accreditate. Le Aziende Sanitarie con il maggior numero di segnalazioni oncologiche sono state: l'ASP di Trapani (n=116), l'ASP di Catania (n=103) e l'Azienda Ospedaliera ARNAS Garibaldi (n=86). Si sottolinea che nell'anno in esame l'ASP di Catania è stata l'Azienda con maggior numero di segnalazioni regionali per tutti i farmaci.

Nel 2016 invece, a fronte di una diminuzione delle segnalazioni in ambito oncologico, aumentano le segnalazioni provenienti dalle Aziende Ospedaliere (n=380; 56,2%), in lieve prevalenza rispetto a quelle provenienti dalle ASP siciliane che hanno costituito invece il 43,2% (n=292). Il dato è in disaccordo con il dato regionale relativo alle segnalazioni per tutti i farmaci dove si registra un aumento complessivo del numero di segnalazioni e una riduzione di quelle provenienti dalle Strutture Ospedaliere. Le Aziende Sanitarie con il maggior numero di segnalazioni oncologiche sono state: l'Azienda Ospedaliera ARNAS Garibaldi (n=81), l'ASP di Catania (n=68) e l'AOU Policlinico "P. Giaccone" (n=60).

Nel 2016, le Strutture sanitarie che hanno mostrato un incremento di segnalazioni rispetto al 2015 sono state: l'AOU Policlinico "P. Giaccone" (n=60), l'AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello (n=46), l'ASP Palermo (n=44), l'AOU Policlinico "G. Martino" (n=33), gli Ospedali Riuniti Papardo-Piemonte (n=27) e l'ASP di Agrigento (n=19).

La provenienza delle segnalazioni oncologiche, più che riflettere l'eterogenea distribuzione delle strutture assistenziali nell'Isola, potrebbe essere legata al grado di partecipazione a uno specifico progetto di farmacovigilanza attiva denominato "*Segnalazione e catalogazione in rete degli eventi avversi da farmaci in oncologia*" e alla sua graduale conclusione. Infatti, nel 2016 si registra un netto calo nelle segnalazioni in ambito oncologico da parte di alcune strutture che invece, durante il progetto sopracitato, erano attente a partecipare alla segnalazione delle ADR.

**Tabella 2.** Segnalazioni oncologiche per struttura ospedaliera nel 2014-2016 rispetto al totale delle segnalazioni

Strutture Sanitarie	Segnalazioni oncologiche/totale segnalazioni					
	2014		2015		2016	
	N. segnalazioni	%	N. segnalazioni	%	N. segnalazioni	%
ASP Agrigento	15/77	19,5%	13/29	44,8%	19/93	20,4%
ASP Caltanissetta	11/236	4,7%	21 /135	15,6%	16/77	20,8%
ASP Catania	45/359	12,5%	103/342	30,1%	68/240	28,3%
ASP Enna	3/165	1,8%	70/205	34,1%	47/538	8,7%
ASP Messina	65/420	15,5%	29/196	14,8%	29 /163	17,8%
ASP Palermo	39/171	22,8%	36/142	25,4%	44/177	24,9%
ASP Ragusa	50/255	19,6%	47/87	54,0%	14/42	33,3%
ASP Siracusa	39/287	13,6%	29/130	22,3%	23/282	8,2%
ASP Trapani	147/293	50,2%	116/195	59,5%	32/270	11,9%
<b>Totale ASP</b>	<b>414/2263</b>	<b>18,3%</b>	<b>464/1461</b>	<b>31,8%</b>	<b>292/1882</b>	<b>15,5%</b>
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina-M. Ascoli, PA	36/106	34,0%	44/92	47,8%	44/81	54,3%
Azienda Ospedaliera Cannizzaro -CT	18/41	43,9%	21/36	58,3%	16/36	44,4%
A.R.N.A.S Garibaldi – CT	121/169	71,6%	86/106	81,1%	81/120	67,5%
Ospedali Riuniti Papardo-Piemonte-ME	5/7	71,4%	13/16	81,3%	27/36	75,0%
A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello - PA	32/188	17,0%	37/74	50,0%	46/104	44,2%
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" - PA	46/253	18,2%	57/128	44,5%	60/201	29,9%
A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" – CT	11/191	5,8%	28/243	28/243	26/232	11,2%
A.O.U. Policlinico "G. Martino" - ME	13/541	2,4%	20/217	9,2%	33/209	15,8%
Associazione Oasi Maria SS-EN	0/1	0,0%	0/4	0,0%	0/1	0,0%
Centro Neurolesi Bonino Pulejo – ME	0/13	0,0%	0/4	0,0%	0/15	0,0%
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio – PA	92/106	86,8%	55/72	76,4%	46/75	61,3%
ISMETT – PA	0/29	0,0%	1/52	1,9%	1/52	1,9%
<b>Totale segnalazioni oncologiche A.O. e I.R.C.C.S.</b>	<b>374/1645</b>	<b>22,7%</b>	<b>362/1044</b>	<b>34,7%</b>	<b>380/1163</b>	<b>32,7%</b>
Struttura non specificata	17/22	77,3%	42/44	95,5%	4/10	40,0%
<b>Totale segnalazioni oncologiche/totale segnalazioni</b>	<b>805/3930</b>	<b>20,5%</b>	<b>868/2549</b>	<b>34,1%</b>	<b>676/3055</b>	<b>22,1%</b>

Nel biennio 2015-2016 il 63,6% (n=984) delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, operanti in strutture private accreditate, ASP e Aziende Ospedaliere, da specialisti (n=315; 20,4%) e da farmacisti (n=155; 10%). È rimasta invece limitata la partecipazione dei Medici di Medicina Generale (1,4%), nonostante il numero considerevole di segnalazioni provenienti dal territorio (Tabella 3). Analogamente a quanto riportato a livello nazionale e regionale si osserva una diminuzione delle segnalazioni inviate dagli specialisti: 22,8% (n=198) nel 2015 vs 17,3% (n=117) nel 2016 e dai farmacisti 11,5% (n=100) nel 2015 vs 8,1% (n=55) nel 2016. Viceversa, il contributo dei medici ospedalieri cresce in percentuale nel tempo (n=529; 60,9% nel 2015 vs n=455; 67,3% nel 2016). Tale dato è in linea con quello nazionale, discostandosi dal tasso di segnalazione regionale globale che, nel 2016, evidenzia un lieve calo.

**Tabella 3.** Fonte delle segnalazioni siciliane in ambito oncologico (numero di segnalazioni e incidenza percentuale) inserite negli anni 2015-2016.

Fonte delle segnalazioni	2015		2016	
	N.	%	N.	%
Medico Ospedaliero	529	60,9	455	67,3
Specialista	198	22,8	117	17,3
Farmacista	100	11,5	55	8,1
Medico di Medicina Generale	8	0,9	13	1,9
Altre figure professionali	5	0,5	16	2,4
Azienda Farmaceutica	13	1,5	0	0
Infermiere	6	0,6	4	0,5
Non Specificato	3	0,3	8	1,2
Paziente	5	0,5	6	0,8
Pediatra	1	0,1	0	0
Dentista	0	0	2	0,2
<b>Totale complessivo</b>	<b>868</b>	<b>100%</b>	<b>676</b>	<b>100%</b>

L'età media dei pazienti coinvolti nelle reazioni avverse oncologiche è stata di 63,6 anni (*range* 5-90 anni), con una frequenza di segnalazioni più elevata nei soggetti di età superiore ai 65 anni (743 segnalazioni; 48,4%), seguita dai soggetti di età compresa tra i 46 e i 65 anni (678 segnalazioni; 44,1%) e dalla fascia di età tra 18-45 anni (113 segnalazioni; 7,3%). (N.B. In 8 casi non era attendibile il dato relativo all'età). Tale dato potrebbe essere attribuito a vari fattori, includendo la particolare suscettibilità dei pazienti anziani all'insorgenza di reazioni avverse.

Le segnalazioni di sospette ADR in pazienti oncologici nel periodo in esame hanno coinvolto in lieve maggioranza pazienti di sesso femminile (n = 831, 53,8%) con rapporto F/M (*overall sex ratio*) pari a 1,2 (N.B. Il sesso non era indicato in 10 segnalazioni). Questo dato, tra l'altro, può richiamare quanto riportato in letteratura relativamente alla maggiore suscettibilità del sesso femminile a sviluppare ADR.

Le segnalazioni classificate come "gravi" dal segnalatore hanno rappresentato il 43,9% (n=635) delle segnalazioni di ADR in ambito oncologico (N.B. n=1448, in quanto in 96 schede non era definito il campo gravità); il 49,9% (n=317) di queste era riferito ad altre condizioni clinicamente rilevanti, il 36,4% (n=231) riguardava la necessità di ricovero o il prolungamento della degenza ospedaliera, il 6,5% (n=41) aveva messo in pericolo la vita del paziente, il 4,4% (n=28) aveva determinato invalidità grave o permanente ed il 2,7% (n=17) era relativo a decessi.

Di converso, il 56,2% delle segnalazioni venivano classificate come "non gravi"; tuttavia va notato come in alcuni casi, reazioni di grado 3-4 secondo la scala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) o considerate clinicamente rilevanti sulla base dei criteri riportati nell'IME list (*Important Medical Events*), siano state erroneamente classificate dal segnalatore come "non gravi".

La percentuale di segnalazioni oncologiche di ADR "gravi" è superiore alla percentuale delle segnalazioni "gravi" regionali registrate nel biennio in esame (28,8% n=16.141). Questo potrebbe

riflettere la propensione degli oncologi a segnalare solo le reazioni più severe, oltre che quelle insolite, a fronte dell'alto numero di reazioni osservate nella pratica clinica. Va anche notato come il 43,1% delle segnalazioni oncologiche provenienti dai medici ospedalieri e il 37,3% di quelle provenienti dalle altre figure di segnalatori siano state classificate come gravi. Complessivamente, si conferma come le reazioni avverse oncologiche rappresentino una causa frequente di ricovero ospedaliero o di prolungamento dell'ospedalizzazione.

Il numero totale di principi attivi indicati come sospetti nelle 1544 segnalazioni è stato pari a 1941 (va considerato che in una stessa scheda possono essere imputati uno o più farmaci), si tratta di 135 principi attivi differenti. È interessante notare che 955 erano farmaci inseriti nei Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.

La classe farmacologica con il numero maggiore di segnalazioni è stata quella degli antineoplastici propriamente detti (ATC L01), in cui le sottoclassi terapeutiche più rappresentate sono state gli inibitori della proteina chinasi (17,7%), gli anticorpi monoclonali (16,5%) e i composti del platino (12,6%). I principi attivi per i quali è stato riportato il più alto numero di segnalazioni sono stati: oxaliplatino (n=133), fluorouracile (n=96), lenalidomide (n=92), carboplatino (n=83), e bevacizumab (n=79). I dati sono in accordo con quelli nazionali che vedono infatti l'oxaliplatino, il fluorouracile, la lenalidomide, il carboplatino e il bevacizumab tra i primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni.

Le segnalazioni del 2015-2016 hanno evidenziato, in molti casi, delle associazioni farmaco-evento di notevole interesse (per la novità, la frequenza o la gravità) e che hanno contribuito ad azioni regolatorie. Ad esempio, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha esaminato i dati i quali suggerivano che i pazienti trattati con farmaci antivirali ad azione diretta, precedentemente trattati per cancro al fegato potessero essere a rischio di recidiva. Il PRAC ha concluso che sono necessari ulteriori studi e ha imposto alle Aziende che commercializzano questi medicinali di effettuare uno studio prospettico, per valutare il rischio di ricorrenza del carcinoma epatocellulare in pazienti precedentemente trattati. In particolare, in Sicilia sono stati segnalati due casi di recidiva di epatocarcinoma in pazienti precedentemente trattati con antivirali ad azione diretta per epatite C.

Infine, grazie alla prosecuzione del progetto di Farmacovigilanza attiva *"Farmaci anti-angiogenetici e rischio di osteonecrosi dei mascellari. Progetto multicentrico su dati retrospettivi, ottimizzazione della farmacovigilanza e della prevenzione secondaria, studi genetici"*, sono continuate a pervenire numerose le segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari da farmaci in ambito oncologico (n=40), con un contributo significativo alle conoscenze sui fattori di rischio per questa emergente patologia iatrogena.

## Vaccinovigilanza: analisi delle segnalazioni di sospetti eventi avversi

Di seguito viene presentata l'attività di sorveglianza *post-marketing* dei vaccini condotta in Sicilia nel biennio 2015-2016. In tale periodo sono state inserite nella RNF 1092 segnalazioni di sospette ADR dopo la vaccinazione (sono stati esclusi dall'analisi i casi di letteratura).

Rispetto agli anni precedenti, si è osservato un notevole incremento nel numero di segnalazioni (nel 2016 n=804, nel 2015 n=288, nel 2014 n=637, nel 2013 n=222, nel 2012 n=126) anche a seguito dell'avvio del Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino", finanziato con fondi AIFA, a cui la Sicilia ha aderito adottando, dal 01/03/2016, il Diario Vaccinale. Il progetto ha permesso la raccolta e l'inserimento nella RNF delle sospette ADR descritte nei diari vaccinali distribuiti a tutti i soggetti sottoposti a vaccinazione.

Esaminando le 1092 schede di segnalazione, sono stati riportati due decessi dopo vaccinazione (0.2% del totale); sono state osservate 89 reazioni gravi (8.2%) e 987 ADR non gravi (90.4%). In 14 casi (1.3%) la gravità non è stata definita (tabella 1). La mancata attribuzione della gravità non consente la valutazione dei singoli casi e quindi non permette di verificare l'eventuale impatto di tali reazioni sulla sicurezza dei vaccini ritardando, altresì, la trasmissione delle segnalazioni al database europeo *Eudravigilance*, con conseguenti ripercussioni in termini sia regolatori che di salute pubblica. Non riuscire a classificare la gravità di ogni caso rappresenta una carenza qualitativa importante della segnalazione stessa. Tuttavia, rispetto all'anno 2014, il numero di schede nelle quali la gravità non è definita si è notevolmente ridotto.

**Tabella 1.** Segnalazioni per gravità e ATC osservate in Sicilia negli anni 2015 - 2016

Classe Terapeutica	Decessi	Gravi	Non gravi	Non Indicato	Totale segnalazioni da vaccini
Vaccini batterici (J07A)	1	42	279	7	329
Vaccini virali (J07B)	2	50	687	7	746
Vaccini batterici e virali in associazione (J07C)	1	32	394	4	431
<b>Totale</b>	<b>2</b>	<b>89</b>	<b>987</b>	<b>14</b>	<b>1092</b>

Il maggior numero di segnalazioni riguarda il vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13 valente.

Le reazioni segnalate sono nella maggior parte dei casi non gravi e localizzate al sito di iniezione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema, piresia).

Relativamente all'esito della reazione, in 766 casi è stata riportata, nella scheda di segnalazione, la risoluzione completa della sintomatologia; in 83 casi è stato osservato il miglioramento della condizione; 23 pazienti non sono ancora guariti, in 4 segnalazioni è indicata la risoluzione con postumi. In un caso l'esito indicato è il decesso del paziente, il restante decesso osservato è "non

dovuto al farmaco". L'esito è riportato come "non disponibile" in 214 casi e, nelle 4 schede di segnalazioni restanti, non è stato compilato il campo "esito".

Per tutte le segnalazioni "gravi" è stato valutato il *causality assessment* mediante l'applicazione del nuovo algoritmo OMS per i vaccini.

Analogamente a quanto riscontrato negli anni precedenti, oltre metà delle segnalazioni sono pervenute da Operatori Sanitari dei Distretti o dei Centri vaccinali, inclusi nella categoria "altro", o dagli specialisti; il dettaglio dei segnalatori è riportato nella tabella 2.

**Tabella 2.** Distribuzione delle segnalazioni per fonte

Fonte	Numero di segnalazioni
Specialista	466
Altro	284
Infermiere	167
Medico ospedaliero	101
Paziente/cittadino	12
Pediatra di libera scelta	10
Medico di medicina generale	10
Farmacista	5
Non definito	2
Azienda farmaceutica	0
Non indicata la fonte	35
<b>Totale</b>	<b>1092</b>

In relazione all'età, 875 segnalazioni (80.1%) hanno riguardato i bambini fino a 11 anni, 67 gli adolescenti (6.1%), 56 (5.1%) gli adulti e 9 (0.8%) gli anziani; in 85 schede di segnalazione non è stata riportata l'età del soggetto vaccinato (tabella 3).

**Tabella 3.** Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età

Fascia di età	Numero Segnalazioni
Meno di 1 mese	2
Da 1 mese a 2 anni	732
Da 2 a 11 anni	141
Da 12 a 17 anni	67
Da 18 a 64 anni	56
Da 65 anni	9
Età non indicata	85
<b>Totale</b>	<b>1092</b>

### **Vaccinazione tetravalente antimeningococcica**

Con il DA n. 38 del 12/01/2015 in Sicilia è stata introdotta la vaccinazione antimeningococcica con il vaccino tetravalente coniugato (A-C-W135-Y) per gli adolescenti di 12-18 anni. Nel mese di febbraio 2016, sulla base delle iniziative intraprese dalla Regione Toscana nel corso dell'epidemia di meningite meningococcica registrata in alcune provincie, al fine di prevenire eventuali casi di importazione della meningite, si è provveduto, all'integrazione del Calendario Vaccinale regionale, ad offrire gratuitamente la vaccinazione con il suddetto vaccino antimeningococcico tetravalente coniugato a tutti i soggetti residenti in Sicilia mai vaccinati ed in grado di documentare un soggiorno nel territorio toscano.

Nel mese di luglio 2016, in seguito a casi di meningite meningococcica in soggetti siciliani, al fine di garantire un'adeguata risposta alla richiesta del vaccino da parte di giovani frequentatori di locali notturni con caratteristiche tali da facilitare eventuali contagi, si è ampliata l'offerta vaccinale gratuita estendendola ai soggetti residenti in Sicilia della fascia di età tra 12 e 30 anni. Ai restanti cittadini la suddetta vaccinazione è stata offerta in *co-payment*.

In totale nella RNF sono state inserite 72 segnalazioni, provenienti dalla Sicilia, di sospetta ADR da Menveo e Nimenrix (i due vaccini tetravalente coniugati A-C-W135-Y). Le reazioni segnalate sono nella maggior parte dei casi non gravi, localizzati al sito di iniezione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (cefalea, nausea, piresia, sonnolenza). In particolare, nel biennio in esame, sono pervenute due segnalazioni da Menveo e 67 da Nimenrix (quest'ultimo è il prodotto aggiudicato nella gara regionale).

### **Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino"**

Nel 2016, un cospicuo numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino inserite nella RNF sono state raccolte nell'ambito del progetto di farmacovigilanza "*Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino*", coordinato dal Veneto e finanziato con fondi AIFA.

Sulla base dell'esperienza già maturata nel 2013 dalle AA.SS.PP. regionali nell'ambito del sopra citato Progetto, la Sicilia ha aderito al suo prosieguo con il coinvolgimento non più dei soli genitori dei bambini sottoposti a vaccinazione ma di tutti i cittadini ai quali veniva somministrato un vaccino. Dall'01/03/2016 in Sicilia è stato adottato il diario vaccinale, documento che viene consegnato dopo ogni vaccinazione eseguita (ai genitori nel caso di minori o direttamente al soggetto vaccinato). Grazie alla partecipazione attiva della popolazione, esso si è rivelato un utile strumento per la raccolta di reazioni avverse temporalmente correlate alla somministrazione dei vaccini.

La maggior parte delle segnalazioni raccolte, tramite la riconsegna al Centro vaccinale del diario, sono state inserite direttamente *online* nella piattaforma Vigifarmaco dall'operatore sanitario del Centro Vaccinale.

Si registra tuttavia una notevole disomogeneità tra le varie AA.SS.PP. siciliane nella segnalazione di ADR nell'ambito del suddetto progetto. Nella tabella n. 4 si riportano i dati dal 01/03 al 31/12/2016.

**Tabella 4.** Distribuzione delle segnalazioni raccolte nell'ambito del Progetto *“Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino”*

<b>Azienda segnalatrice</b>	<b>Schede inserite in RNF</b>
ASP Enna	324
ASP Siracusa	188
ASP Palermo	3

Dall'analisi dei dati finora raccolti risulta che nella maggior parte dei casi sono avvenute reazioni di grado lieve come piressia o reazioni localizzate nella sede di somministrazione.

In accordo a quanto previsto dalla nuova normativa europea di farmacovigilanza, l'obiettivo del progetto è favorire e facilitare la partecipazione dei cittadini alla sorveglianza sugli eventi avversi da vaccini proponendo altresì una procedura operativa che potesse essere utilizzata nei Centri vaccinali anche al termine del progetto stesso, con il fine ultimo di migliorarne le conoscenze sul profilo di sicurezza dei vaccini.

## **Effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali**

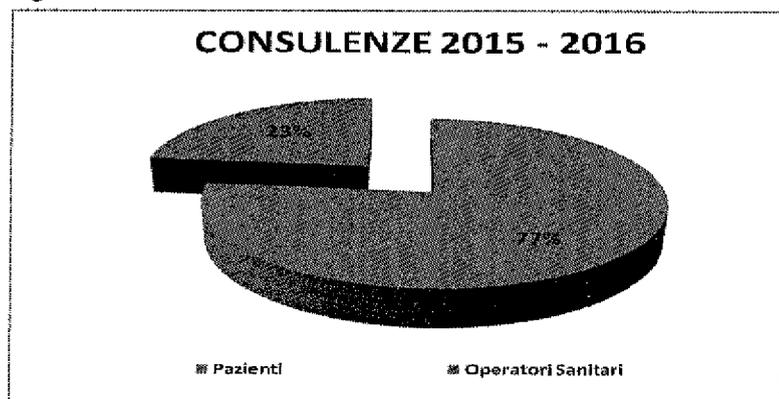
Uno degli obiettivi principali del Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali è quello di fornire il necessario supporto di consulenza ed informazione sulla valutazione dei rischi e sugli effetti tossici associati alla somministrazione di farmaci e di prodotti a base di erbe medicinali ed integratori alimentari durante la gravidanza e l'allattamento. Il Centro offre supporto rispondendo direttamente alle richieste, sia dei medici specialisti o altri operatori sanitari, sia dei semplici cittadini, tramite un *call center* attivo con numero verde (800.37.59.60) dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00. È prevista la compilazione di una cartella clinica e, tramite un'intervista tossicologica, gli operatori del servizio sono in grado di evidenziare eventuali fattori di rischio legati non soltanto all'esposizione farmacologica, ma anche eventualmente attribuibili ad esposizioni lavorative, ambientali o a sostanze di uso voluttuario. Il Centro effettua consulenze: preventive (scegliendo la terapia più adatta per la patologia di base); prospettiche (nel caso di esposizione già avvenuta in gravidanza) e consulenze in corso di allattamento.

Ad ogni chiamata l'operatore, sulla base di dati di letteratura, definisce la classe di rischio dei farmaci assunti dalla paziente secondo la classificazione A B C D X, redatta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il rischio di tossicità embrio-fetale, valuta l'effettivo rischio teratogeno e la necessità di eventuali approfondimenti diagnostici, consigliando la sospensione o il proseguimento della terapia in studio. Per le consulenze richieste da medici o altri operatori sanitari fa seguito l'invio, per posta elettronica, di un referto scritto. Per le richieste provenienti da semplici cittadini la consulenza viene effettuata telefonicamente e prevede l'invio del referto al medico di riferimento solo su richiesta della paziente. Tre mesi dopo la data presunta del parto, la paziente viene ricontattata per fornire i dati di *follow up*, quali l'esito della gravidanza e i dati neonatali da inserire in un database per valutazioni statistiche ed epidemiologiche.

Nel corso del biennio 2015/2016 sono state fornite consulenze di tipo preventivo e prospettico a medici specialisti e altri operatori sanitari, a farmacisti e pazienti, sui possibili effetti causati dall'uso di farmaci ed erbe medicinali durante la gravidanza e l'allattamento. I dati vengono archiviati in un database informatico per la loro gestione.

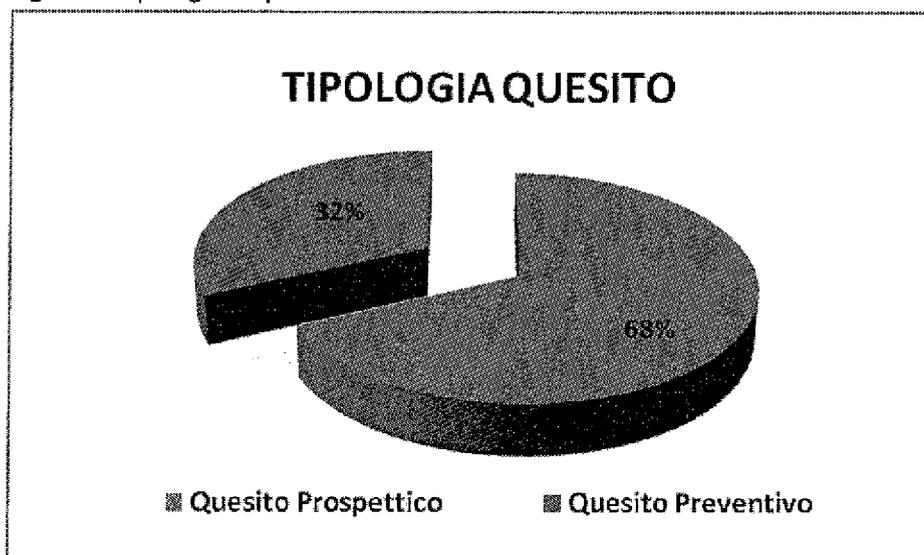
Sul totale delle consulenze effettuate nel biennio 2015 – 2016, 56 (23%) sono state richieste da personale medico e 184 (77%) dalle stesse pazienti o dai loro familiari (Figura 1).

**Figura 1:** Grafico consulenze



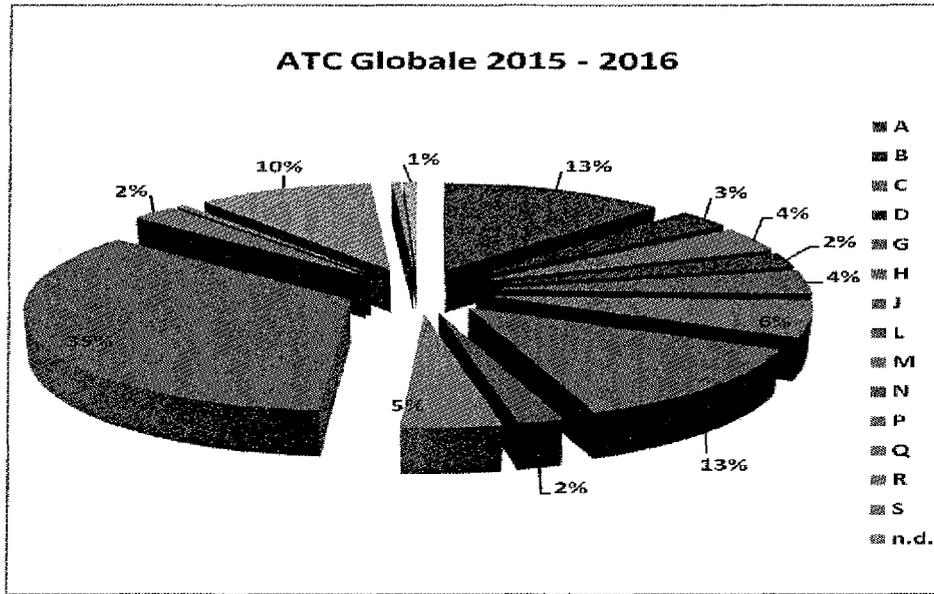
Il 68% delle consulenze ha riguardato quesiti di tipo prospettico, cioè richiesti in seguito dell'assunzione di farmaci, mentre il 32% ha riguardato quesiti di tipo preventivo, richiesti in previsione dell'assunzione di un farmaco (Figura 2).

**Figura 2.** Tipologia di quesiti



Secondo la classificazione ATC, la categoria maggiormente oggetto di consulenza è stata la N (Sistema Nervoso) con una percentuale del 35%, seguita dalla J (Antinfettivi generali per uso sistemico) e dalla A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) entrambe con il 13% (Figura 3).

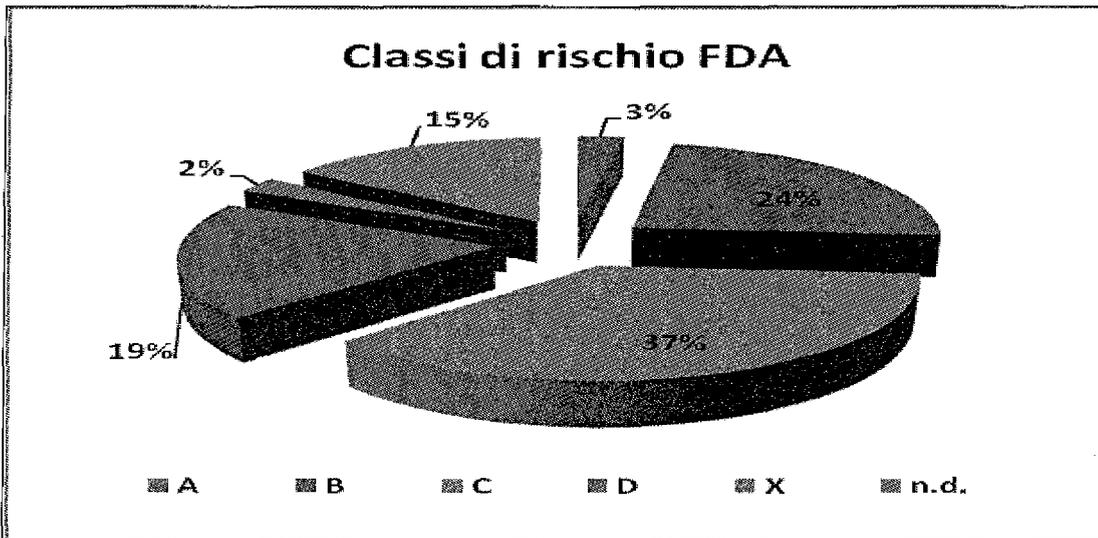
**Figura 3.** Consulenze richieste divise per Classificazione ATC



Dall'analisi dei dati registrati è emerso che la classe di rischio maggiormente rappresentata, secondo la classificazione FDA\*, è stata la C con una percentuale pari al 37%, seguita dalla classe B con il 24%, dalla D con il 19%, dalla A con il 3% e dalla X con il 2%.

Nel 15% dei casi non è stato possibile determinare la classe di rischio di appartenenza (Figura 4).

**Figura 4.** Classi di rischio secondo l'FDA



## **BOX 2. Classi di rischio dei farmaci secondo la FDA**

**Definizione del fattore di rischio A:** studi controllati sulle donne non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre (e non ci sono evidenze di rischio nei trimestri successivi) e la possibilità di un danno fetale appare remoto.

**Definizione del fattore di rischio B:** studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato alcun rischio fetale ma non esistono studi controllati sulla donna gravida, oppure studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato effetti avversi (esclusa una riduzione della fertilità) che non sono stati confermati in studi controllati sulla donna nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio fetale nei trimestri successivi).

**Definizione del fattore di rischio C:** studi sull'animale hanno rivelato effetti avversi sul feto (teratogeni, embriocidi, o di altro tipo), ma non esistono studi controllati sull'uomo e/o sull'animale. Il farmaco deve essere somministrato solo se i potenziali benefici giustificano il rischio sul feto.

**Definizione del fattore di rischio D:** esiste un'evidenza positiva di rischio per il feto umano, ma il beneficio derivante dall'uso nelle donne gravide può essere accettabile nonostante il rischio (per esempio, se il farmaco è necessario in una situazione che mette a repentaglio la vita della donna o per una grave malattia per la quale altri farmaci più sicuri non possono essere usati o sono inefficaci).

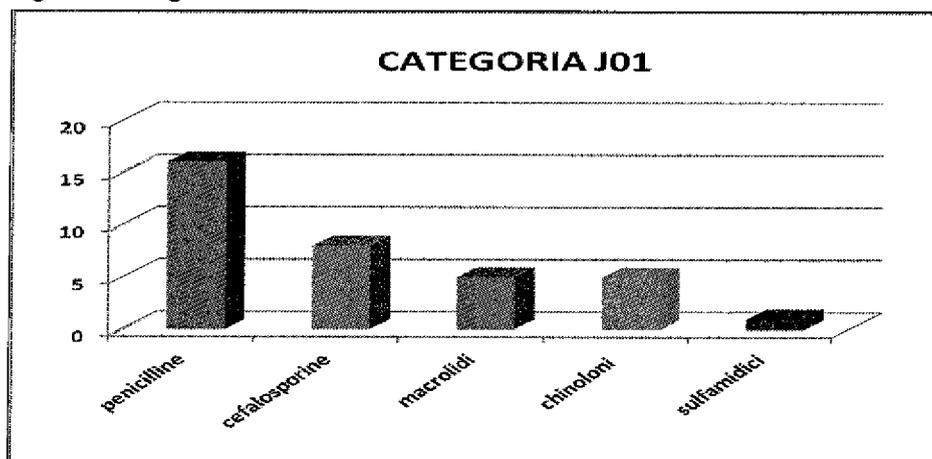
**Definizione del fattore di rischio X:** studi sull'animale o sull'uomo hanno dimostrato anomalie fetali e/o esiste l'evidenza di rischio fetale basato sull'esperienza umana. Inoltre, il rischio dell'uso del farmaco in donne gravide supera chiaramente ogni possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne che sono o possono divenire gravide.

### **Uso degli antibiotici in gravidanza**

Dati di letteratura evidenziano che l'utilizzo di antibiotici in gravidanza è frequente a causa sia di patologie intercorrenti che di patologie propriamente correlate alla gravidanza. Da un punto di vista pratico è possibile fornire alcune indicazioni, almeno sui farmaci di maggiore utilizzo, ricordando che la scelta del medico, all'interno di ogni singola categoria, dovrà in ogni caso riguardare quei farmaci per i quali sono presenti dati relativi all'esposizione fetale.

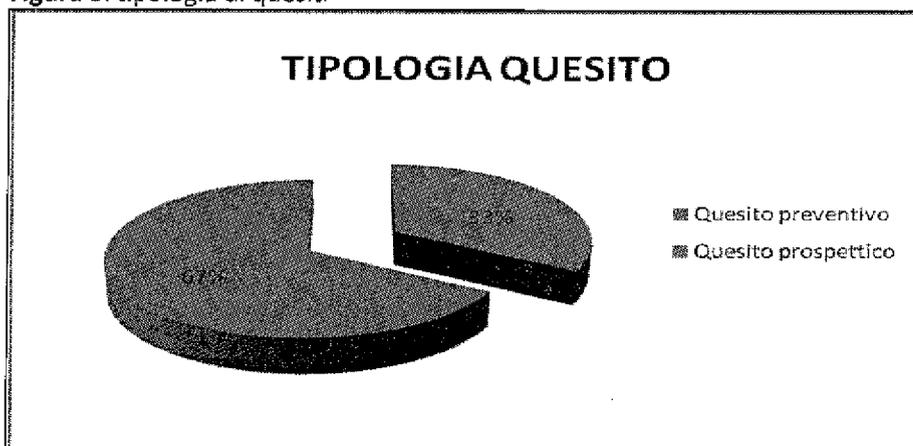
Nel corso del biennio 2015-2016 in totale sono state richieste consulenze relative a 424 farmaci; nel 13% dei casi i quesiti riguardavano l'uso di antibiotici. Gli antibatterici per uso sistemico per i quali è stato effettuato il maggior numero di consulenze sono stati quelli appartenenti alla categoria ATC J01 (76%) e tra questi le penicilline (J01C), seguiti da cefalosporine (J01D), macrolidi (J01F), chinoloni (J01M) e sulfamidici (J01E), come mostrato nella figura 5.

Figura 5: categoria J01



Il 67% delle consulenze ha riguardato quesiti di tipo prospettico, cioè richiesti a seguito dell'assunzione di farmaci, mentre il 33% ha riguardato quesiti di tipo preventivo, richiesti in previsione dell'assunzione di un farmaco (figura 6).

Figura 6: tipologia di quesiti



### Penicilline

Le penicilline sono considerate farmaci sicuri in gravidanza e per i quali non sono stati evidenziati effetti teratogeni. Per l'uso in gravidanza non vi sono segnalazioni di un aumento, rispetto all'atteso, di anomalie congenite nei nati esposti.

Gli studi disponibili sulle penicilline ad ampio spettro, in particolare ampicillina ed amoxicillina, non mostrano un incremento del rischio riproduttivo. L'ampicillina è utilizzata comunemente in gravidanza ed è considerata l'antibiotico di scelta. L'amoxicillina è considerata sicura per il trattamento della batteriuria asintomatica in gravidanza, tuttavia, il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati anche se tali segnalazioni non sono state confermate da studi successivi.

### Cefalosporine

I dati disponibili sull'uso di cefalosporine in gravidanza non suggeriscono un aumento del rischio di anomalie congenite rispetto alla popolazione globale. Cefalexina e cefalotina sono considerati farmaci di scelta in gravidanza. Alcuni studi retrospettivi hanno identificato una possibile associazione tra l'esposizione in utero a cefalosporine ed il rischio di difetti cardiovascolari nel neonato e palatoschisi; tuttavia non è stato stabilito un nesso di causalità e l'aumento del rischio di anomalie congenite rimane da provare. Le cefalosporine di III generazione, che hanno proprietà farmacocinetiche diverse, necessitano di una più ampia esperienza per l'uso in gravidanza: in caso di esposizione, non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la classe farmacologica di appartenenza, la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione ed il risultato degli studi sugli animali da laboratorio, che non hanno mostrato effetti teratogeni.

### Sulfonamidi e trimetoprim

I dati derivanti da studi epidemiologici recenti sembrerebbero supportare un aumento del rischio di alcune anomalie congenite (in particolare palatoschisi, anomalie cardiovascolari e difetti del tubo neurale) a seguito dell'esposizione intrauterina a sulfametossazolo/trimetoprim nel primo trimestre di gravidanza. Studi sugli animali segnalano che l'esposizione a dosi elevate di trimetoprim è associata ad una aumentata incidenza di danni scheletrici. Data l'interferenza con il metabolismo dei folati, l'assunzione di supplementi vitaminici contenenti acido folico ad alte dosi (5 mg) ridurrebbe tale rischio. È sconsigliata l'assunzione di sulfametossazolo/trimetoprim anche in prossimità del parto, in quanto la competizione del farmaco con la bilirubina per il legame con l'albumina potrebbe portare alla comparsa di ittero nucleare nel neonato.

### Macrolidi

Sono farmaci in uso da molti anni, per i quali, in generale, non vi sono controindicazioni all'uso in gravidanza. L'eritromicina viene consigliata come valido sostituto in donne allergiche alle penicilline. Inoltre, la somministrazione al termine della gravidanza, in caso di rottura prematura delle membrane o di patologie infettive materne, si associa ad una ridotta frequenza di parto pretermine e di complicanze neonatali (distress respiratorio, sepsi, enterocolite necrotizzante). Gli studi disponibili non hanno evidenziato un aumento del rischio di anomalie congenite a seguito dell'esposizione ai macrolidi nel I trimestre. Anche l'uso nei mesi successivi non sembra comportare effetti negativi nel neonato, in particolare non sembra aumentare il rischio di stenosi pilorica come l'esposizione post-natale nelle prime 2 settimane di vita.

### Chinoloni

I dati riguardanti l'uso dei chinoloni in gravidanza sono limitati ma non sembrano suggerire un aumento del rischio malformativo. Studi preclinici su animali di laboratorio hanno osservato anomalie nello sviluppo delle cartilagini; tali difetti non sono stati osservati in studi epidemiologici in campo umano.

Nel caso l'uso fosse ritenuto necessario, la ciprofloxacina rappresenta il farmaco di scelta di questa categoria in quanto sono disponibili il maggior numero di dati anche se la sua somministrazione deve essere riservata ai casi in cui i benefici siano maggiori dei rischi connessi alla terapia.

Ad oggi, per l'uso saltuario e a dosi terapeutiche di ciprofloxacina, non vi sono segnalazioni di effetti tossici feto/neonatali.

Le informazioni di follow-up ottenute contattando telefonicamente le pazienti, per le consulenze effettuate, non hanno evidenziato un aumento del rischio di difetti congeniti o altre anomalie nei neonati esposti a farmaci durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Progetti di Farmacovigilanza Attiva finanziati con fondi AIFA 2008 - 2009**

Di seguito si riportano i risultati ottenuti da alcuni Progetti di Farmacovigilanza attiva regionale e multiregionale.

### ***Studio sulle reazioni avverse a farmaci (ADRs) e monitoraggio delle prescrizioni off-label nella popolazione pediatrica e neonatale***

*Responsabile Scientifico: Prof. Filippo Drago, A.O.U. "Policlinico – Vittorio Emanuele" di Catania*

#### **Descrizione sintetica dello studio:**

Il progetto si pone come obiettivo principale quello di valutare l'incidenza d'uso dei farmaci *off-label* in pediatria ospedaliera e correlare l'uso di questi farmaci con l'insorgenza di reazioni avverse (ADR). Una volta identificate le categorie farmaceutiche causa di ADR (mediante la valutazione di imputabilità) e quelle prevedibili (e quindi evitabili, intendendosi le ADR di tipo A), potrebbero essere approntati progetti per ridurre l'incidenza delle ADRs.

#### **Razionale dello studio:**

La prescrizione dei farmaci *off-label* è una pratica molto comune in pediatria, sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale. L'uso di farmaci in modalità *off-label* espone la popolazione pediatrica ad un aumentato rischio di eventi avversi, errori terapeutici e diminuita efficacia. Il progetto si pone come obiettivo principale quello di valutare l'incidenza d'uso dei farmaci *off-label* in pediatria ospedaliera e correlare l'uso di questi farmaci con l'insorgenza di ADR. Una volta identificate le categorie farmaceutiche causa di ADR (mediante la valutazione di imputabilità) e quelle prevedibili (e quindi evitabili, intendendosi le ADR di tipo A), potrebbero essere approntati progetti per ridurre l'incidenza delle ADR.

#### **Obiettivi:**

##### **Obiettivi primari**

- valutazione dell'incidenza d'uso dei farmaci in modalità *off-label* nella popolazione pediatrica e neonatale;
- correlazione tra uso *off-label* dei farmaci in pediatria e ADRs;
- monitoraggio delle ADR attese e inattese per le prescrizioni *off-label* pediatriche e neonatali in ambito ospedaliero, sensibilizzando i clinici prescrittori e gli operatori sanitari (coordinatori e personale infermieristico) alla vigilanza sui possibili rischi.

##### **Obiettivi secondari**

- corretta formulazione della diagnosi secondo ICD-9;
- anamnesi farmacologica approfondita per l'individuazione del rapporto causa/effetto della somministrazione del farmaco;
- rilevazione e monitoraggio della tipologia delle prescrizioni, delle patologie trattate e delle fasce d'età (età neonatale, prima e seconda infanzia); acquisiti i dati, valutazione dell'incidenza delle prescrizioni *off-label* per determinare "correttivi nelle prescrizioni" e/o "aggiustamenti di dosaggio" nella popolazione pediatrica e neonatale;

- valutazione della percentuale di ricovero in pediatria ospedaliera per ADRs;
- follow-up clinico dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco *off-label* per verificare l'efficacia della terapia, la sicurezza, l'insorgenza di ADR, la compliance del paziente alla terapia;
- identificazione delle ADRs prevedibili in pediatria;
- stima dei costi sostenuti per le ADRs in pediatria.

#### **Indicatori per la valutazione dell'esito:**

- frequenza delle prescrizioni *off-label*;
- efficacia delle prescrizioni *off-label*;
- *compliance* del paziente alla terapia *off-label*;
- Insorgenza di ADRs legate all'uso *off-label*;
- algoritmo di Naranjo (valutazione dell'imputabilità delle ADRs);
- confronto con i dati presenti in letteratura, nelle banche dati e nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e relativa valutazione dei dati raccolti.

#### **Strutture coinvolte:**

- U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele", Presidio "Gaspere Rodolico" di Catania;
- U.O. di Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Vittorio Emanuele", Presidio Ospedale Vittorio Emanuele di Catania;
- U.O.C. UTIN e Neonatologia - ASP Siracusa Ospedale "Umberto I";
- U.O.C. Pediatria - ASP Siracusa Ospedale "Umberto I" Siracusa;
- U.O.C. Patologia e TIN – Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" – Università di Messina;
- Consorzio A delle U.O dell'ASP Palermo:
  - P.O. Ingrassia Palermo: U.O.C. Neonatologia, UTIN e U.O.S Nido;
  - P.O. Madonna SS. Alto – Petralia: U.O.S. Pediatria;
  - P.O.S. Cimino – Termini Imerese: U.O.S. Pediatria.
- Consorzio B delle U.O. dell'ASP Palermo:
  - P.O. Civico – Partinico: U.O.C. Pediatria;
  - P.O. Dei Bianchi – Corleone: U.O.S. Pediatria.

#### **Risultati finali:**

Nel corso del progetto sono state inserite 454 cartelle cliniche in un anno. La maggior parte dei pazienti arruolati (258, pari a circa il 56%) erano neonati (dalla nascita fino a 4 settimane di vita). Il numero totale delle prescrizioni è stato di 2155 di cui 1295 *on-label* (60%) e 860 *off-label* (40%). Nel 60% dei casi l'uso *off-label* è stato per "posologia e modalità di somministrazione", nel 33% per "indicazione terapeutica", nel 6% per "avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego". Nell'1% l'uso *off-label* è stato per "controindicazioni", con 6 casi di utilizzo di Visumidriatic fenilefrina® in neonati, nonostante la controindicazione all'uso al di sotto dei 12 anni presente in scheda tecnica. La categoria ATC più rappresentata è stata la J (38.4%; in particolare

cefotaxima e ampicillina/sulbactam), seguita dalla A (22.4%, in particolare ranitidina). Le ADR segnalate nell'ambito del progetto sono state 90, mentre le ADR pediatriche totali nella RNF per la Sicilia, del periodo considerato, sono state 893.

Tra le 90 ADR del progetto, 35 derivavano da somministrazione in *off-label* mentre 42 ADR da somministrazione in *on-label*. Le rimanenti ADR derivavano da abuso, overdose, errore terapeutico o ingestione accidentale. Confrontando i dati presenti in scheda tecnica, solo 14 risultavano inattese. Le ADR insorte sono state tutte risolte.

***Monitoraggio eventi avversi ai farmaci immunosoppressori e biologici nel trattamento dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali***

*Responsabile Scientifico: Dr. Ambrogio Orlando, U.O. Medicina Interna, AOOR "Villa Sofia Cervello" – Palermo*

**Descrizione sintetica dello studio:**

Il progetto si propone di verificare la presenza di un rischio aumentato di ADR e di mortalità legati all'uso di farmaci immunosoppressori/biologici (anche in politrattamento) in pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), allo scopo di valutare le eventuali differenze di rischio legate all'età dei pazienti trattati. Il progetto ha previsto la creazione di un database nel quale sono stati inseriti i dati relativi ai pazienti in studio, nella formulazione del quale si è tenuto conto non soltanto delle variabili relative agli eventi avversi dei trattamenti, ma anche delle caratteristiche della malattia e della risposta ai trattamenti, in modo tale da avere una visione globale della sicurezza e dell'efficacia dei trattamenti utilizzati nei pazienti in studio.

**Razionale dello studio:**

La recente disponibilità di nuovi trattamenti con farmaci biologici in pazienti affetti da Malattie Croniche Intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa), che si è dimostrata efficace in circa il 60-70% di questo gruppo di pazienti, sembra aver ridotto la steroide-dipendenza, i ricoveri ospedalieri e gli interventi chirurgici, ma soprattutto ha migliorato la qualità di vita del paziente nonché l'impatto socio-economico della malattia. Tali trattamenti però sono risultati di difficile gestione e maneggevolezza in quanto sono gravati da un'alta percentuale di effetti collaterali di tipo allergico sia immediato che ritardato. Ad oggi, inoltre, non è ancora stato dimostrato che esista una correlazione tra un aumento delle neoplasie e l'uso di questi trattamenti.

**Obiettivi:**

**Obiettivi primari:**

Verificare la presenza di un rischio aumentato di ADR e mortalità legati all'uso di farmaci immunosoppressori/biologici (anche in politrattamento) nei pazienti con MICI con l'obiettivo di valutare eventuali differenze di rischio tra le diverse fasce di età.

**Obiettivi secondari:**

- identificazione di fattori prognostici predisponenti la comparsa di ADR nei pazienti con MICI trattati con immunosoppressori/biologici;
- identificazione della più idonea terapia della durata dei trattamenti con immunosoppressori/biologici nelle varie fasce di età;
- valutazione del costo sanitario aggiuntivo legato allo sviluppo di ADR in tale popolazione verificando eventuali differenze nelle varie fasce di età.

**Indicatori per la valutazione dell'esito:**

- comparsa di eventi avversi ai vari farmaci immunosoppressori/biologici;
- comparsa di eventi infettivi durante il trattamento;
- comparsa di neoplasie durante il trattamento;
- analisi dei costi diretti.

**Strutture coinvolte:**

- U.O.C. Medicina Interna II PO "V. Cervello"; AOOR "Villa Sofia - Cervello" di Palermo
- U.O.C. Gastroenterologia ed epatologia AOUP "P. Giaccone" di Palermo

**Risultati finali:**

Per ogni trattamento immunosoppressivo considerato (infliximab, certolizumab, adalimumab, azatioprina o 6-mercaptopurina, metotrexate, ciclosporina, talidomide, micofenolato) sono state considerate le seguenti variabili: indicazione al trattamento, data della prima somministrazione, età alla prima somministrazione, numero di infusioni, risposta al trattamento, tempo di risposta, incremento del dosaggio durante il *follow-up*, risposta all'incremento di dosaggio, causa della eventuale sospensione, guarigione mucosa, passaggio ad altro trattamento, risposta al nuovo trattamento, eventuali reazioni avverse (ADR). Per ogni evento avverso è stata valutata la data di comparsa dell'evento, il suo trattamento, la sua risoluzione, la ripresa del farmaco dopo eventuale sospensione, la terapia concomitante al momento dell'evento avverso.

Negli ultimi 36 mesi dello studio sono stati inseriti progressivamente sia i pazienti che hanno iniziato un trattamento immunosoppressivo o con farmaco biologico dopo giorno 2 aprile 2013 (casi incidenti) che i pazienti attualmente in trattamento ma che hanno iniziato la terapia in data antecedente il 2 aprile 2013 (casi prevalenti). Sono stati già inseriti nel data base anche i pazienti che in passato hanno effettuato terapie con immunosoppressori o biologici, attualmente non più in corso. In particolare, ad oggi, sono stati arruolati 703 pazienti (sesso maschile: n=406 [57.8%]; età media 42.6±14.3), di cui 529 (75.2%) affetti da Malattia di Crohn, 171 (24.3%) da Rettocolite Ulcerosa, e 3 (0.4%) da colite indeterminata; 373 pazienti (53.0%) hanno ricevuto una sola linea di trattamento, 209 (29.7%) due linee di trattamento, 82 (11.6%) tre linee di trattamento, 39 (5.5%) quattro o più linee di trattamento. Il numero totale di ADR registrate è stato di 358, tra cui 9 neoplasie de novo (1.3%). Sono stati riportati: 131 ADR in 313 pazienti (41.8%) trattati con azatioprina, soprattutto disturbi dispeptici (42 pazienti) e pancreatiti (16 pazienti); 46 eventi avversi in 92 pazienti trattati con 6-mercaptopurina (50.0%), 20 in 59 pazienti trattati con

methotrexate (33.9%), 3 in 10 pazienti trattati con ciclosporina (30.0%), e 3 in 20 pazienti (15.0%) trattati con micofenolato mofetile. Inoltre, sono state identificate 150 ADR ai farmaci biologici delle quali: 65 nei 237 pazienti trattati con infliximab originatore (27.4%), 44 reazioni allergiche (per lo più reazioni infusionali) e 5 infezioni severe. Nei 430 pazienti trattati con adalimumab si sono verificati 78 ADR (18.1%), tra cui 11 reazioni allergiche e 12 Infezioni severe. Sono state riportate 4 ADR anche nei 31 pazienti trattati con biosimilari di infliximab. Ad oggi, non sono stati ancora registrati eventi avversi nei 23 pazienti trattati con golimumab disponibile da settembre 2015.

Lo studio si è concluso alla fine di giugno 2016 ed ha mostrato che gli eventi avversi clinicamente significativi sono frequenti sia nei pazienti trattati con immunosoppressori che in quelli trattati con farmaci biologici. L'incidenza di neoplasie *de novo* è in linea con quella riportata in letteratura.

L'analisi statistica finale nei pazienti seguiti prospetticamente, ha mostrato che gli eventi avversi di danno epatico e pancreatico indotto da azatioprina era associato con il sesso maschile ( $p=0.01$  e  $p=0.03$  rispettivamente) mentre la comparsa di nausea con la malattia di Crohn ( $p=0.04$ ) ed il concomitante uso di inibitori di pompa protonica con l'assenza di sviluppo di sintomi dispeptici soggettivi. Non è emersa una differenza di comparsa di eventi avversi correlata all'età dei pazienti.

In conclusione, dall'inizio del progetto, sono stati segnalati alle Autorità Competenti 90 eventi avversi così suddivisi: infliximab *originator* 53, infliximab biosimilare 11; adalimumab 21; azatioprina 2; 6-mercaptopurina 3. Da segnalare che molti degli eventi avversi sopra riportati si sono verificati in epoca antecedente l'inizio del progetto e quindi non sono stati segnalati.

#### **Facilitation of Reporting in Hospital WARD (FORWARD)**

*Responsabile Scientifico: Dr. Vincenzo Arcoraci, U.O.S.D. Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina*

#### **Descrizione sintetica dello studio:**

Il corretto impiego dei farmaci necessita di costanti azioni di sorveglianza, importanti per meglio definirne il profilo di sicurezza nel tempo. A tal fine, il sistema di segnalazione spontanea di sospetta ADR rappresenta un metodo efficace ed economico per il riconoscimento precoce degli effetti indesiderati, in particolar modo quelli rari o insoliti (in termini di gravità, frequenza o tipologia) che, come tali, non sono identificabili durante i trial clinici pre-marketing, o quelli che derivano da modifiche fisiopatologiche del paziente.

L'obiettivo principale del progetto FORWARD consiste nell'incentivare il tasso di segnalazione di ADR da parte del personale medico afferente a 7 Unità Operative appartenenti a 4 strutture ospedaliere regionali.

Il progetto è articolato in due fasi:

- Prima fase: pianificazione e formazione del personale sanitario, nella quale sono state approfondite, attraverso specifici incontri di formazione, le modalità di raccolta delle ADR e il recupero delle informazioni dalle cartelle cliniche ospedaliere, da parte del personale medico afferente ai reparti interessati e dei monitor dedicati alla raccolta delle segnalazioni di ADR.

- Seconda fase: identificazione e raccolta delle segnalazioni di ADR all'interno delle strutture coinvolte.

#### **Razionale dello studio:**

Dati recenti evidenziano che il 27% dei pazienti trattati con farmaci va incontro ad una reazione avversa, che il medico spesso non riconosce. Inoltre, circa il 5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto ad ADR, superando il 16% nei pazienti anziani. E' necessario, quindi, educare gli operatori sanitari sui benefici che il sistema di segnalazione può apportare sia in termini di riduzione del rischio per il paziente che di risparmio delle risorse sanitarie necessarie per gestire le ADR. Questo progetto ha l'obiettivo di incentivare il *reporting* delle reazioni avverse per acquisire maggiori informazioni sull'impiego dei farmaci all'interno della struttura ospedaliera e migliorarne l'appropriatezza d'uso.

#### **Obiettivi:**

- Aumentare numero e qualità delle ADR nella Regione Sicilia;
- Quantificare l'incidenza delle sospette ADR (causa di ricovero o insorte durante il ricovero ospedaliero);
- Individuare i farmaci maggiormente coinvolti nell'insorgenza di ADR;
- Rispondere a dubbi sui farmaci in uso relativamente a: indicazioni terapeutiche e modalità di prescrizione, effetti collaterali, controindicazioni, precauzioni d'impiego, interazioni con farmaci/cibo.

#### **Indicatori per la valutazione dell'esito:**

- N. ADR totali rilevate nel periodo di monitoraggio
- N. Ricoveri Ospedalieri a causa di ADR
- N. Ricoveri con insorgenza di ADR
- N. Pz con ADR / Tot. Pz ricoverati
- N. Pz con ADR / Tot. GG degenza
- GG medio di degenza in Pz con ADR / GG medio di degenza

#### **Strutture coinvolte:**

1. UOS Dipartimentale di Farmacologia Clinica A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina (Struttura di coordinamento)
2. UOC di Medicina Interna, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina
3. UOC di Medicine delle Malattie Metaboliche, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina
4. UOS di Geriatria, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina
5. UOC di Medicina Interna, Ospedale "Sant'Isidoro", Giarre (Catania)
6. UOC di Medicina Interna, Ospedale "Santa Marta e Santa Venera", Acireale (Catania)
7. UOC di Medicina Interna, Ospedale "Gravina", Caltagirone (Catania)

#### **Risultati finali:**

Durante l'attività i monitor hanno effettuato un monitoraggio costante ed attivo delle cartelle cliniche dei reparti coinvolti. In Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche dei pazienti ricoverati da Gennaio 2014 a Dicembre 2015. La frequenza di ADR è risultata maggiore nelle donne (10,8% vs 7,2%) ( $p < 0,05$ ) e l'età media più alta rispetto ai pazienti senza ADR ( $73,4 \pm 15,8$  vs  $72,8 \pm 16,2$ ).

**Tabella 1.** Caratteristiche principali dei pazienti ricoverati nel periodo di monitoraggio

	2014		2015		P value*
	ADR si	ADR no	ADR si	ADR no	
<b>Totale</b>	237	2071	195	2299	
<b>Sesso, n (%)</b>					
<b>Maschio</b>	104 (43,9)	1035 (50,0)	64 (32,8)	1146 (49,8)	<0,001
<b>Femmina</b>	133 (56,1)	1036 (50,0)	131 (67,2)	1153 (50,2)	
<b>Età (media <math>\pm</math> DS)</b>	74,9 $\pm$ 13,7	71,6 $\pm$ 16,5	71,7 $\pm$ 17,9	73,8 $\pm$ 15,8	0,820
<b>Comorbidità, n (%)</b>					
<i>Diabete mellito</i>	86 (36,3)	676 (32,6)	64 (32,8)	691 (30,1)	0,142
<i>Ipertensione essenziale</i>	79 (33,3)	544 (26,3)	71 (36,4)	656 (28,5)	<0,001
<i>Insufficienza cardiaca</i>	56 (23,6)	498 (24,0)	39 (20,0)	584 (25,4)	0,201
<i>Insufficienza renale cronica</i>	72 (30,4)	432 (20,9)	45 (23,1)	624 (27,1)	0,178
<i>Bronchite cronica</i>	45 (19,0)	411 (19,8)	29 (14,9)	595 (25,9)	0,005
<i>Cardiopatia ipertensiva</i>	45 (19,0)	395 (19,1)	39 (20,0)	460 (20,0)	0,951
<i>Aritmie cardiache</i>	49 (20,7)	335 (16,2)	43 (22,1)	421 (18,3)	0,037

\* il p value è stato calcolato sul campione totale nel biennio

Sono stati analizzati 4802 ricoveri, in 432 (9,0%) dei quali è stato rilevato almeno un evento avverso a farmaco (Tabella 2). Delle 467 ADR totali, nel 66,4% dei casi l'evento è stato causa di ospedalizzazione e nel 33,6% è insorta durante la degenza.

**Tabella 2.** Numero di ricoveri con ADR sul totale dei ricoveri nel periodo di monitoraggio

Anno	N. di ricoveri	N. di ricoveri con ADR (%)	N. ADR
2014	2308	237 (10,3)	267
2015	2494	195 (7,8)	200
<b>Totale</b>	<b>4802</b>	<b>432 (9,0)</b>	<b>467*</b>

\* Nota: 35 pazienti hanno avuto più di un'ADR di cui uno 3 ADR

La durata dell'ospedalizzazione nei pazienti senza ADR ( $10,5 \pm 7,1$ ) è stata in media inferiore a quella dei pazienti con ADR insorta durante il ricovero ( $14,1 \pm 8,3$ ) seppure non statisticamente significativa (Tabella 3).

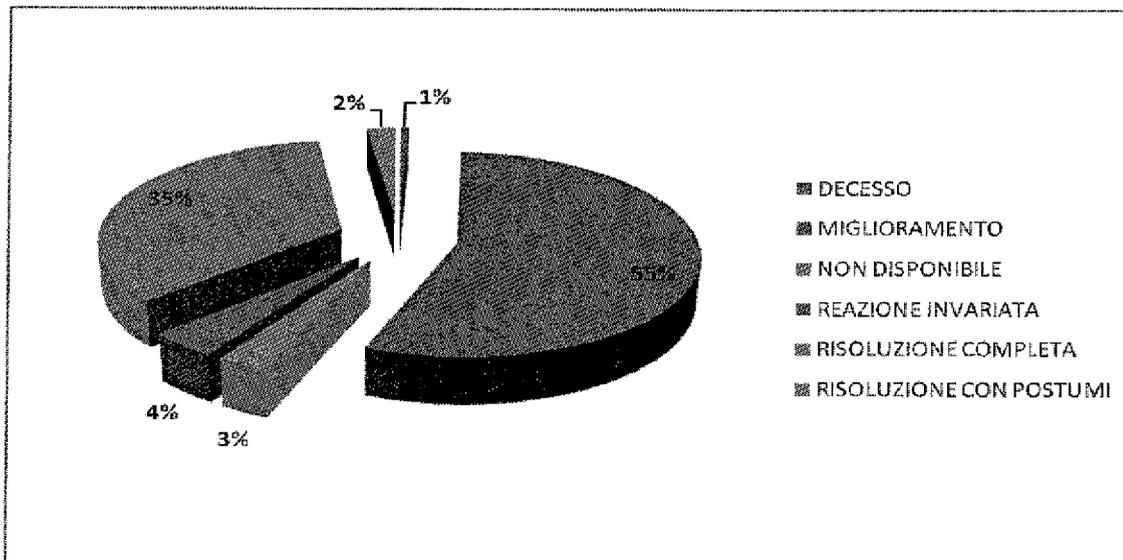
**Tabella 3.** Giorni di degenza medi dei ricoveri con ADR e senza ADR

Anno	N. Ricoveri	ADR causa di ricovero		ADR insorte durante il ricovero		No ADR	
		N. Ricoveri	GG deg Media $\pm$ DS	N. Ricoveri	GG deg Media $\pm$ DS	N. Ricoveri	GG deg Media $\pm$ DS
2014	2308	172 (7,5)	9,5 $\pm$ 5,0	79 (3,4)	12,7 $\pm$ 6,5	2071 (89,7)	9,9 $\pm$ 5,8
2015	2494	124 (5,0)	9,6 $\pm$ 4,7	74 (3,0)	15,6 $\pm$ 9,8	2299 (92,2)	11,1 $\pm$ 8,0
<b>Totale*</b>	<b>4802</b>	<b>296 (6,2)</b>	<b>9,6<math>\pm</math>4,9</b>	<b>153 (3,2)</b>	<b>14,1<math>\pm</math>8,3</b>	<b>4370 (91,0)</b>	<b>10,5<math>\pm</math>7,1</b>

\*In 17 ricoveri causati da ADR, sono insorte ADR anche durante il periodo di degenza

Il 76,9% delle ADR sono risultate gravi e nell'88,8% dei casi l'ADR ha portato alla sospensione del farmaco imputato. In oltre la metà dei casi segnalati la reazione avversa è andata incontro a miglioramento mentre nel 34,9% si è risolta completamente (Figura 1). Inoltre, sono stati riportati 3 casi di decesso non dovuti al farmaco imputato nella reazione avversa.

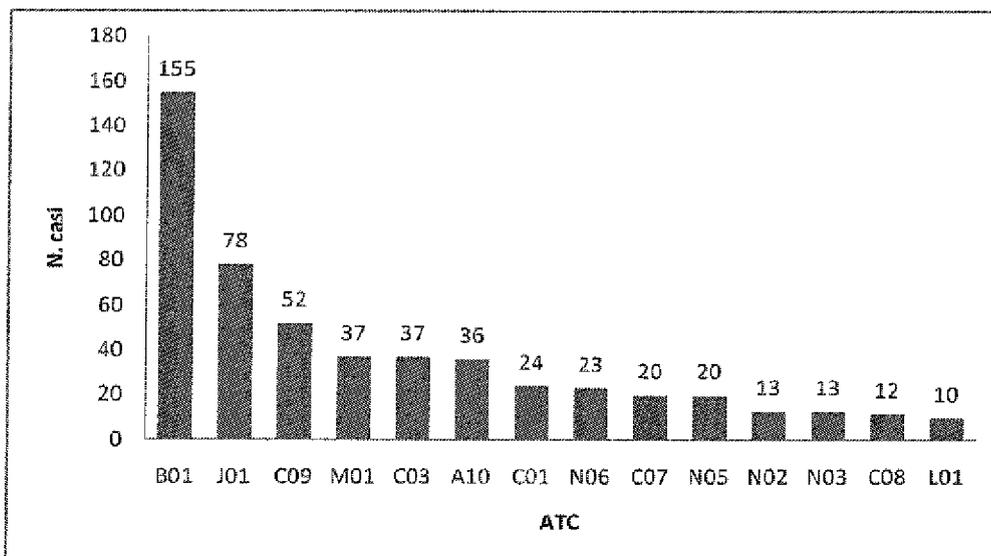
**Figura 1.** Esito delle ADR



Sono stati riportati 13 (2,8%) casi di interazione farmaco-farmaco, 10 (2,1%) di abuso, 8 (1,7%) di errore terapeutico, 7 (1,5%) di overdose ed un caso di misuso.

Le classi farmacologiche principalmente imputate sono rappresentate in Figura 2. Il maggior numero delle segnalazioni ha coinvolto farmaci che appartengono alla classe degli antitrombotici, antibatterici per uso sistemico e farmaci per il sistema renina-angiotensina. Occorre tener presente che la somma è superiore al numero di schede di segnalazione per la possibile presenza di uno o più farmaci sospetti per ciascuna scheda.

**Figura 2. Farmaci sospetti<sup>†</sup> raggruppati per ATC di III livello**



<sup>†</sup> Sono stati considerati i farmaci con un numero di report  $\geq 20$

I principi attivi acido acetilsalicilico (N=56; 12,0%), acenocumarolo (N=34; 7,3%), levofloxacina (N=27; 5,8%), furosemide (N=25; 5,4%), enoxaparina (N=12; 2,6%) e rivaroxaban (N=11; 2,4%) si sono rivelati quelli più frequentemente associati a reazioni avverse (Tabella 5).

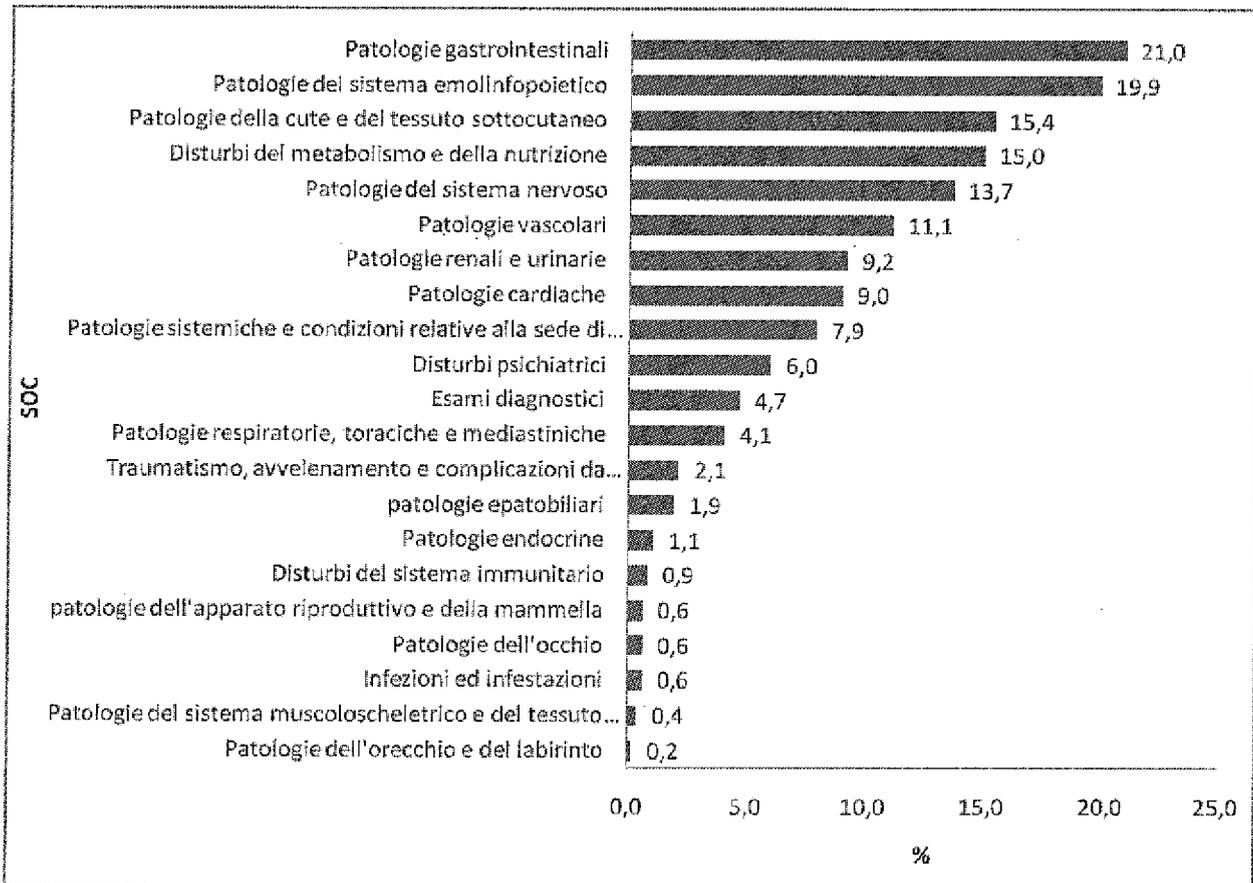
**Tabella 5. Principi attivi maggiormente causa di ADR**

ATC	principio attivo	Descrizione ADR (N° ADR)
B01AC06	acido acetilsalicilico	anemia (25), melena (15), ematuria (7), emorragia del retto (7), emorragia gastrointestinale (5), vomito (5), trombocitopenia (4), gastrite (3), sincope (2), ulcera duodenale (2), dolore addominale superiore (2), stato di ipocoagulabilità (2), anemia sideropenica (2), gastrite erosiva (2), emorragia (1), anemia emorragica (1), dispnea (1), pre-sincope (1), eritema (1), orticaria (1), disturbo della pigmentazione (1), dispepsia (1), ematemesi (1), gastrite cronica (1), astenia (1), ulcera gastrica con emorragia (1), metrorragia (1), emorragia intracranica traumatica (1), epistassi (1)
B01AA07	acenocumarolo	stato di ipocoagulabilità (17), anemia (15), melena (4), emottisi (4), ematuria (3), ematoma (2), metrorragia (2), epistassi (2), trombocitopenia (2), emorragia del retto (2), emorragia gastrointestinale (1), emorragia (1), stato confusionale (1), anemia emorragica (1), ecchimosi (1), interazione farmacologica (1), ematemesi (1), dolore addominale superiore (1)
J01MA12	levofloxacina	eritema (9), prurito in sede di infusione (5), orticaria (4), prurito (3), dolore in sede di infusione (2), iperidrosi (1), stato confusionale (1), nausea (1), irrequietezza (1), edema in sede di infusione (1), edema della faccia (1), delirio (1), colite pseudomembranosa (1), eritema in sede di infusione (1), lesione renale acuta (1), vomito (1), dispnea (1), dissociazione (1), sensazione di fasciatura (1), rossore (1), eruzione cutanea (1), sincope (1), gamma-glutamilttransferasi aumentata (1), vaneggiamento (1), insufficienza respiratoria (1), iperattività

		psicomotoria (1)
<b>C03CA01</b>	furosemide	lesione renale acuta (8), iponatremia (8), disidratazione (7), iperkaliemia (4), ipotensione (4), ipokaliemia (4), oliguria (3), ipotensione ortostatica (3), creatinina ematica aumentata (2), sincope (2), traumatismo (2), shock ipovolemico (1), edema generalizzato (1), sofferenza cardio-respiratoria (1), urea ematica aumentata (1), ipocalcemia (1), disorientamento (1), epilessie (1)
<b>B01AB05</b>	enoxaparina	ematuria (5), anemia (3), ematoma (1), eruzione vasculitica (1), orticaria (1), stato di ipocoagulabilità (1), trombocitopenia (1), emottisi (1), eritema (1)
<b>B01AF01</b>	rivaroxaban	anemia (4), ematuria (3), astenia (2), melena (2), emottisi (1), malessere (1), lesione renale acuta (1), dispnea (1), emorragia gastrointestinale (1), anemia emorragica (1), petecchie (1), emorragia del retto (1)

In Figura 3 sono mostrate le ADR stratificate per *System Organ Class* (SOC). Le ADR hanno interessato principalmente l'apparato gastrointestinale (21,0%), il sistema emolinfopoietico (19,9%), patologie della cute e sottocutaneo (15,4%) e disturbi del metabolismo e della nutrizione (15,0%).

Figura 3. Distribuzione delle ADR per SOC (*System Organ Class*)



Le ADR maggiormente segnalate (in termini di *Preferred Term*, PT) sono riportate in Tabella 6.

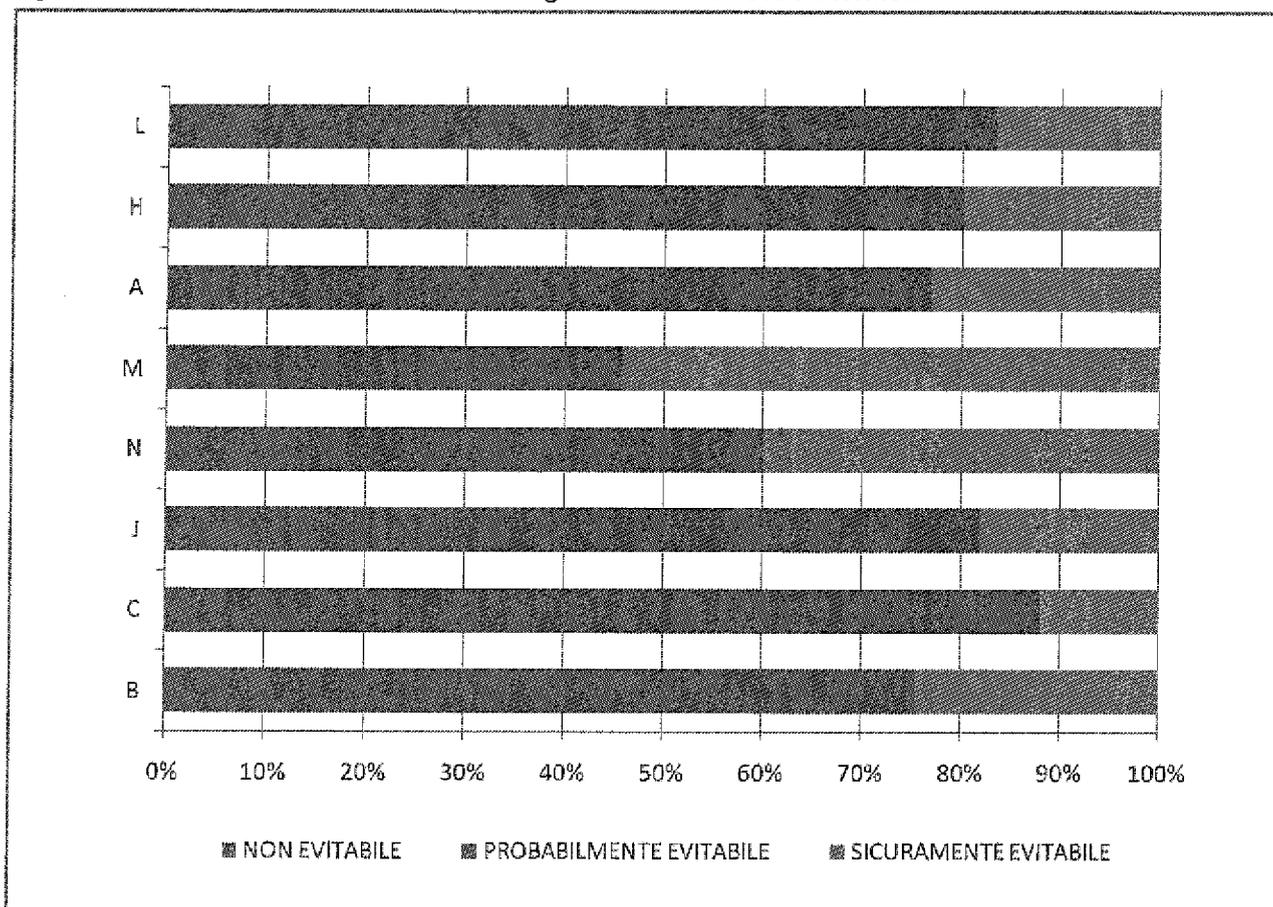
**Tabella 6.** Principali\* reazioni avverse segnalate

Reazioni avverse	N. di casi
Anemia	68
Eritema	33
Ipotensione	30
Melena	29
Sincope	23
Ipoglicemia	22
Lesione renale acuta	21
Stato di ipocoagulabilità	18
Ematuria	16
Emorragia del retto	16
Bradycardia	16
Iperkaliemia	15
Vomito	15
Orticaria	14
Iponatremia	14
Prurito	13
Trombocitopenia	12
Sopore	11
Pre-sincope	11
Emorragia gastrointestinale	10
Astenia	10

\* Sono state considerate le ADR con un numero di report  $\geq 10$

Secondo l'algoritmo di Schumock e Thornton è risultato che solo il 15,8% delle ADR erano non evitabili. Stratificando l'evitabilità delle ADR per gruppo terapeutico è possibile osservare che circa il 90% delle ADR causate da farmaci del sangue ed organi emopoietici, del sistema muscolo-scheletrico e cardiovascolare erano evitabili. Diversamente, circa il 30% delle ADR causate da antibatterici per uso sistemico erano non evitabili.

**Figura 4.** Evitabilità delle ADR sulla base dell'algoritmo di Schumock e Thornton



Infine, su un totale di 598 farmaci imputati nelle ADR, 472 (78,9%) erano "brand", 59 (9,9%) erano generici e 67 (11,2%) non noti, in quanto, nell'anamnesi farmacologica era indicato il solo principio attivo assunto dal paziente.

#### **Altre attività effettuate:**

Oltre al controllo e all'analisi sistematica delle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati e della conseguente segnalazione di sospette ADR, l'attività dei monitor ha previsto un'attività di monitoraggio dell'appropriatezza terapeutica e di informazione al clinico. A tal fine, è stato elaborato un Bollettino di Farmacovigilanza inviato mensilmente a tutti gli operati sanitari coinvolti nel progetto, in cui sono stati discussi i casi clinici più interessanti e fornite informazioni sui farmaci attraverso la diffusione di articoli tratti da riviste scientifiche e note informative nazionali ed internazionali. E' stato coinvolto il reparto di Epatologia, non direttamente coinvolto nel progetto, dove sono state raccolte n. 117 ADR relative ai pazienti in triplice trattamento antiretrovirale (peg-interferone/ribavirina/telaprevir o boceprevir). Grazie alla quotidiana presenza dei monitor in reparto ed alla continua sensibilizzazione del personale sanitario sono state raccolte anche n. 19 ADR rilevate durante visite ambulatoriali o accessi in DH (UOC di Medicina Interna) e n. 2 provenienti dall' UOS di Malattie Intestinali Croniche.

***Vigilanza sulle reazioni avverse derivanti dall'uso di fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza (FITOVIGGEST) - Multiregionale***

*Responsabile scientifico: Prof. Giocchino Calapai, U.O.S.D. Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina*

**Descrizione sintetica dello studio:**

L'uso di farmaci, integratori alimentari e fitoterapici in gravidanza è molto diffuso nonostante non siano noti i rischi derivanti dalla loro assunzione sulla gravidanza e sul prodotto del concepimento. Dati epidemiologici indicano come durante la gravidanza la percentuale di donne che utilizza terapie farmacologiche o a base di erbe medicinali raggiunge percentuali particolarmente elevate (oltre il 50%). Le informazioni sulla sicurezza dell'uso dei farmaci o di piante medicinali o di integratori alimentari in gravidanza sono tuttavia insufficienti o semplicemente assenti. Lo studio si propone di raccogliere dati sul consumo di farmaci, fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza e confrontarli con i dati relativi al decorso e agli esiti della stessa in modo tale da poter mettere in evidenza eventuali effetti avversi delle sostanze (farmaci o prodotti naturali) assunte. Partecipano allo studio 9 centri di ginecologia ed ostetricia siciliani e alcuni centri dell'Emilia Romagna e della Toscana.

**Razionale dello studio:**

Raccogliere dati sul consumo di farmaci, fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza e confrontarli con i dati relativi al decorso e agli esiti della stessa in modo tale da poter mettere in evidenza eventuali effetti avversi delle sostanze (farmaci o prodotti naturali) assunte.

**Obiettivi:**

**Obiettivi primari del progetto:**

- verificare se la prescrizione di farmaci e/o integratori alimentari sia o meno associato ad anomalie degli esiti o del decorso della gravidanza;
- favorire il riconoscimento delle reazioni avverse causate dal consumo di farmaci, fitoterapici e integratori alimentari nel corso della gravidanza.

**Obiettivi secondari:**

- valutare le dimensioni del fenomeno della prescrizione di farmaci e il consumo di fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza;
- stimolare la crescita della segnalazione spontanea degli eventi avversi da parte dei centri di ostetricia e ginecologia fornendo dati sui potenziali effetti dei farmaci, degli integratori alimentari e di altri prodotti per la salute utilizzati nel corso della gravidanza;
- migliorare, attraverso i dati estrapolati dal monitoraggio delle gravidanze, le conoscenze sul profilo beneficio-rischio di farmaci e altri prodotti per la salute in gravidanza.

**Indicatori per la valutazione dell'esito:**

In linea generale per la valutazione degli esiti saranno utilizzati i seguenti indicatori:

- Decorso ed esiti della gravidanza: normale o patologico (minaccia d’aborto, aborto, gestosi, etc.);
- Consumo di farmaci, fitoterapici, integratori alimentari, abitudine a fumo ed alcol;
- Durata della gravidanza;
- Tipo di parto;
- Durata del travaglio;
- Peso del neonato;
- Stato di salute del neonato (Indice di Apgar ed eventuali altri indici neonatali);
- Informazioni sui prodotti utilizzati durante l’allattamento e sullo sviluppo psicomotorio nei primi tre mesi di vita dei neonati.

I dati sono raccolti mediante intervista/questionario somministrato alla madre al momento del parto e attraverso la raccolta di dati provenienti dalla cartella clinica.

#### Strutture coinvolte:

<b>Sicilia</b>	<b>ASP di Agrigento</b>
	▪ P.O. “S. Giovanni di Dio”
	<b>ASP di Caltanissetta</b>
	▪ P.O. “S. Elia”
	<b>ASP di Catania</b>
	▪ P.O. “Prestianni” di Bronte
	▪ P.O. “S. Salvatore” di Paternò
<b>ASP di Siracusa</b>	
▪ P.O. “Umberto I”	
<b>Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello</b>	
▪ P.O. “V. Cervello”	
<b>Azienda Ospedaliera – Universitaria “Policlinico V. Emanuele” di Catania</b>	
▪ P.O. “S. Bambino”	
<b>Azienda Ospedaliera Universitaria P.O. Policlinico “G. Martino” di Messina</b>	
<b>Toscana</b>	<b>Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze</b>
	▪ P.O. di Ginecologia e Ostetricia
<b>Emilia Romagna</b>	<b>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena</b>
	▪ P.O. di Ginecologia e Ostetricia
	<b>Azienda Ospedaliera AUSL BO – Ospedale Maggiore di Bologna</b>
	▪ P.O. di Ginecologia e Ostetricia
	<b>Azienda Ospedaliera AUSL RM Ospedale Infermi di Rimini</b>
	▪ P.O. di Ginecologia e ostetricia

#### Risultati finali:

Complessivamente sono stati raccolti i dati di 4982 gravidanze così suddivise: Sicilia (1760), Emilia Romagna (2535), Toscana (687). Tutti i risultati presenti in questa sezione sono relativi ad una quota parziale di 3616 gravidanze. Prima dell’analisi dei risultati che come già scritto è assolutamente preliminare e parziale abbiamo confrontato alcuni parametri emersi dai nostri dati con quelli dell’ultimo Certificato di assistenza al parto (CEDAP), pubblicato in Italia relativamente al

2012, allo scopo di verificare la rappresentatività del nostro campione rispetto al dato nazionale. Nelle tabelle 1 e 2 sono mostrati i dati di alcuni parametri estrapolati dallo studio a confronto con i dati corrispettivi pubblicati nel CEDAP. I dati delle gravidanze sono stati suddivisi in 4 gruppi secondo il tipo di prodotti assunti o consumati durante la gravidanza come segue:

- gravidanze di donne che hanno assunto o a cui sono stati prescritti farmaci;
- gravidanze di donne che hanno assunto o a cui sono stati prescritti farmaci e integratori;
- gravidanze di donne che hanno assunto o a cui sono stati prescritti integratori;
- gravidanze di donne che non hanno assunto farmaci o integratori;

Dall'analisi preliminare dei dati si osserva, per il consumo e/o la prescrizione di prodotti per la salute (inclusi i farmaci), la seguente distribuzione (figura 1):

- il 33% delle donne è stata trattata con farmaci durante la gravidanza;
- il 13% ha assunto integratori alimentari;
- il 40% ha assunto farmaci e integratori alimentari.

Tra i farmaci predomina la prescrizione di progestinici, paracetamolo e antibiotici. Gli integratori alimentari assunti sono per lo più multivitaminici, integratori a base di ferro e folati. L'assunzione di erbe medicinali è limitata. Una piccola percentuale di donne consuma zenzero, arnica e ippocastano. Dai dati preliminari si evince che nelle gravidanze nel corso delle quali si è registrato il consumo di farmaci, da soli o associati ad integratori alimentari, si fa più frequentemente ricorso a procedure quali, il ricorso ad anestesia generale, il taglio cesareo urgente, l'induzione del travaglio (figure 2-4). Nei prossimi mesi si procederà a completare l'analisi dei dati parzialmente sopra citati e identificare le eventuali imputabilità di anomalie della gravidanza a singole molecole o prodotti, o a categorie farmacologiche. In particolare sono state analizzati i dati delle singole molecole farmacologiche in relazione ai principali *outcomes* in gravidanza (peso neonatale, età gestazionale etc...). La prima molecola presa in considerazione è il disinfettante urinario fosfomicina per il quale sono stati confrontati i dati sul consumo per la cura di episodi di cistite durante la gestazione con gli esiti della gravidanza. I risultati ottenuti sull'uso della fosfomicina scaturiscono dall'analisi dei dati di 5340 gravidanze. Su 5340 donne, 183 (il 3,44% del campione) hanno assunto fosfomicina durante la gravidanza per curare episodi di cistite. L'analisi degli *outcomes* della gravidanza quali peso neonatale, età gestazionale e numero dei parti cesarei urgenti, non ha mostrato differenze significative rispetto agli stessi parametri delle donne in gravidanza che non hanno assunto fosfomicina. La fosfomicina viene prescritta per il trattamento della cistite in gravidanza ed è considerata un trattamento sicuro nelle donne in gestazione affette da cistite. I dati del progetto sembrano confermare la sicurezza del suo uso in gravidanza.

Tabella 1. FITOVIGGEST VS CEDAP

	FITOVIGGEST	CEDAP 2012
ETA' MEDIA (anni)	32.7	31.8
PARITA' (%)		
primipare	40.3	42.9
multipare	59.6	57.1
SCOLARITA' (%)		
≤ 5 anni	2.1	2.6
≤ 8 anni	23.3	24.8
> 8 anni	70.6	72.6
ABITUDINE AL FUMO (%)		
non fumatrici	81.9	83.6
fumatrici prima della gravidanza	19.1	16.4
fumatrici durante la gravidanza	9.0	7.6
GESTAZIONE (%)		
≥ 37 settimane	93.0	92.8
< 37 settimane	7.0	7.1
TRAVAGLIO(%)		
spontaneo	60.7	61.6
indotto	22.9	20.1
MODALITA' PARTO		
naturale	70.1	67.8
cesareo	29.9	27.9

FIGURA 1. Suddivisione percentuale secondo la tipologia di prodotti consumati ne corso della gravidanza.

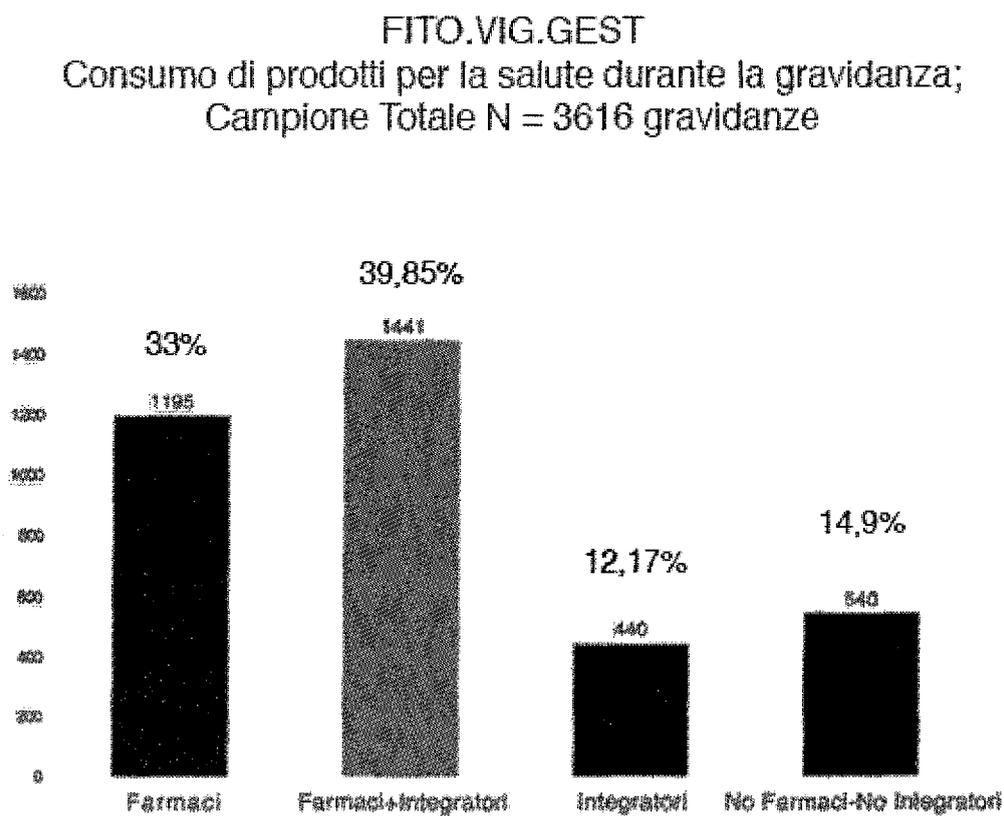


FIGURA 2. Percentuale induzione al travaglio.

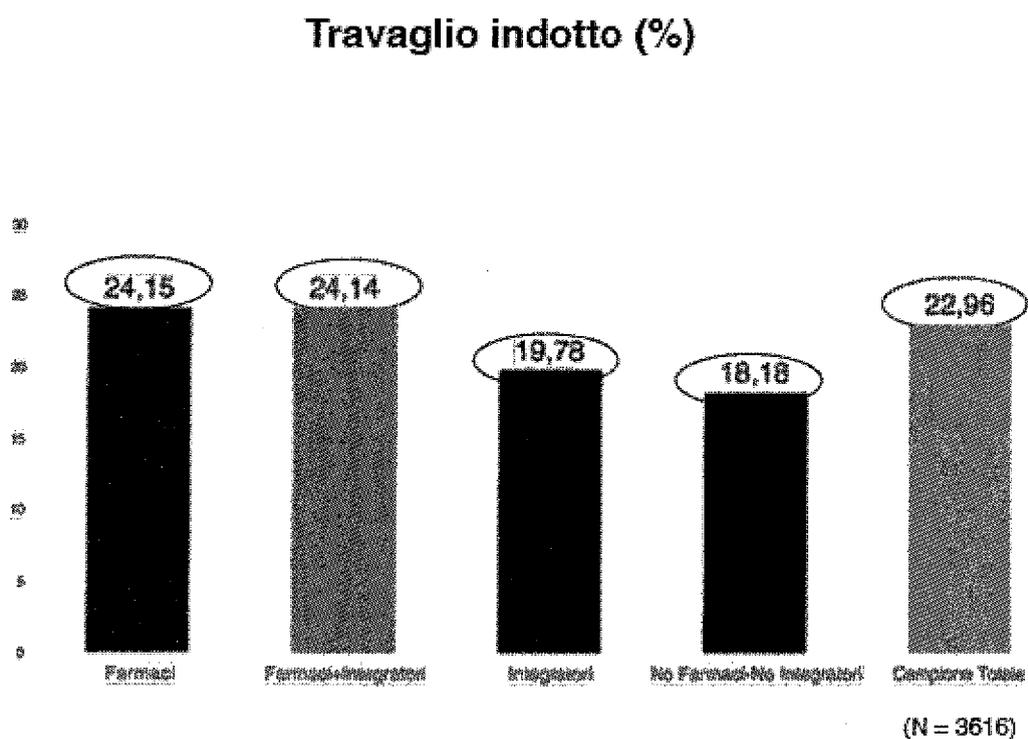


FIGURA 3. Percentuale ricorso al taglio cesareo urgente.

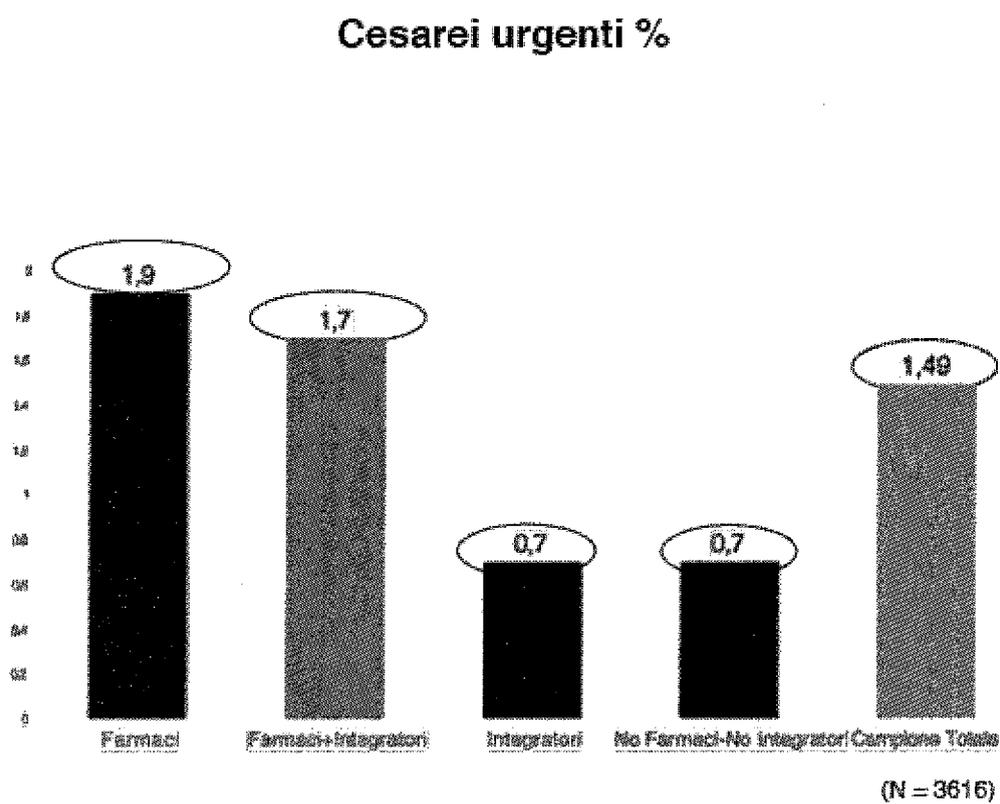
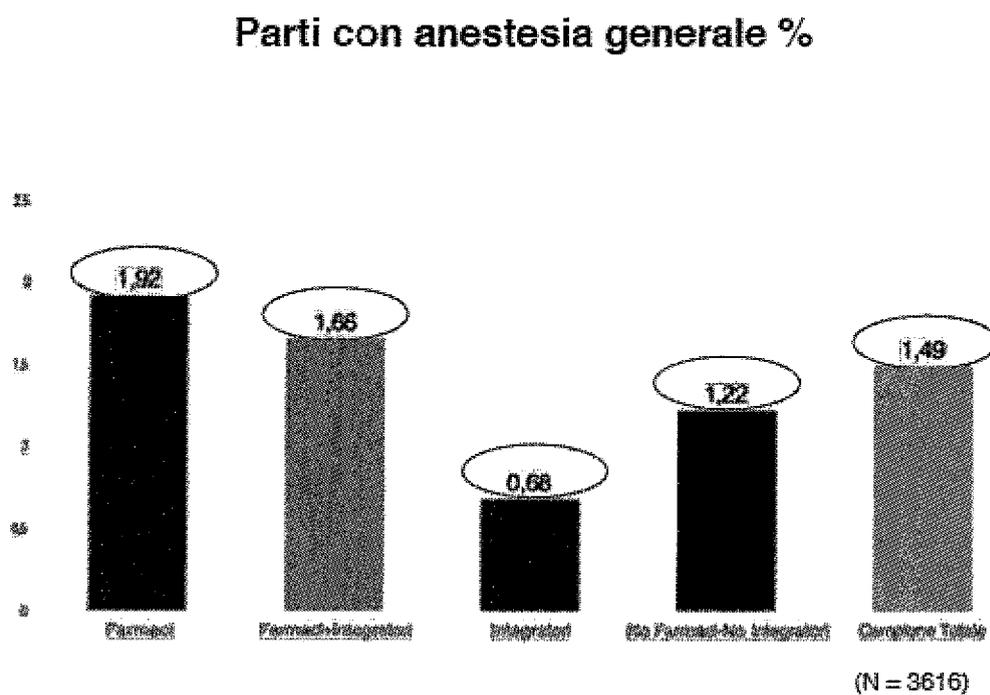


FIGURA 4. Percentuale ricorso all'anestesia generale.



### Altri progetti finanziati con fondi AIFA 2008 - 2009

Responsabile scientifico	Ente proponente	Titolo progetto	Stato del progetto
Dr. Francesco Ferrau	PO San Vincenzo di Taormina	Segnalazione e catalogazione in rete degli eventi avversi da farmaci in oncologia	In corso
Dr.ssa Piera Polidori Dr.ssa Sabrina Egman	ISMETT - Palermo	Progetto formativo rivolto alle famiglie di bambini trapiantati in terapia con farmaci immunosoppressori, al personale infermieristico sia ospedaliero che domiciliare dedicato alla loro assistenza ed ai pediatri di libera scelta	Concluso
Prof. Salvatore Amato	ARNAS Civico	Le reazioni avverse durante la terapia con farmaci biologici per la cura della malattia psoriasica: patologie correlabili o strettamente connesse a tali trattamenti	Concluso
Dr.ssa Carmela Sgroi	ASP Messina	Studio retrospettivo sull'impiego degli antipsicotici <i>depot</i> nel territorio della provincia di Messina: <i>compliance</i> e farmacovigilanza nella presa in carico globale del paziente psicotico	Concluso
Prof.ssa Maria Rita Bongiorno	AOU Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	Reazioni avverse da farmaci in pazienti afferenti all'U.O. complessa di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse	Concluso
Prof. Natale D'Alessandro	AOU Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	Farmaci anti-angiogenetici e rischio di osteonecrosi dei mascellari. Progetto multicentrico sui dati retrospettivi. Ottimizzazione della farmacovigilanza e della prevenzione secondaria, studi genetici.	Concluso
Dr. Francesco Mangano	Federfarma Sicilia	La rete delle farmacie private come collettore nella segnalazione delle ADR da parte dei cittadini	In corso

## Responsabili di Farmacovigilanza

Azienda	Nome Responsabile	Indirizzo	Telefono	Fax	E - mail
ASP AG	Giuseppe Bellavia	C.da Consolida, 92100 Agrigento	0922/442058 0925/962147	0925/21918	<a href="mailto:dipartimento.farmaco@aspag.it">dipartimento.farmaco@aspag.it</a>
ASP CT	Vincenzo Inzirillo	P.zza Lanza 2, 95100 Catania	095/2545618	095/2545638	<a href="mailto:farmacovigilanza@aspct.it">farmacovigilanza@aspct.it</a>
ASP CL	Maria Teresa Russo	Via Giacomo Cusmano 1, 93100 Caltanissetta	0934/506014	0934/506201	<a href="mailto:farmaceutica.territorio@asp.cl.it">farmaceutica.territorio@asp.cl.it</a>
ASP EN	Giuseppa Cinzia Di Martino	C.da Ferrante - 94100 Enna (c/o PO Umberto I)	0935/516769	0935/516800	<a href="mailto:farmacovigilanza@asp.enna.it">farmacovigilanza@asp.enna.it</a>
ASP ME	Antonella Zangla	Viale Giostra "Cittadella della Salute" - 98100 Messina	090/3653943	090/3653900	<a href="mailto:farmacovigilanza@asp.messina.it">farmacovigilanza@asp.messina.it</a>
ASP PA	Anna Rogato	Via Pindemonte 88- 90129 Palermo	091/7033311	091/7033019	<a href="mailto:farmacovigilanza@asppalermo.org">farmacovigilanza@asppalermo.org</a>
ASP RG	Elena Mezzasalma	Via Paestum n. 41 Ragusa	0932/234764	0932/234765	<a href="mailto:sett.ass.farm@asp.rg.it">sett.ass.farm@asp.rg.it</a>
ASP RG - Presidio Ospedaliero Civile M.P. Arezzo	Maria Laura Presti	Contrada Celle, Vittoria (Rg)	0932/999272	0932/999343	<a href="mailto:ml.presti@asp.rg.it">ml.presti@asp.rg.it</a>
ASP TP	Carmela Casuccio	Cittadella della Salute- 91016 Erice (TP)	0923/472535	0923/472532	<a href="mailto:carmelacasuccio@asptrapani.it">carmelacasuccio@asptrapani.it</a>
ASP SR	Debora Sgarlata	Via Testaferrata 1, 96100 SR	0931/724413	0931/724454	<a href="mailto:d.sgarlata@asp.sr.it">d.sgarlata@asp.sr.it</a>
Associazione Oasi Maria SS - Troina	Giuseppa Spoto	Via Conte Ruggero 73 - 94018 Troina (Enna)	0935/936357	0935/936638	<a href="mailto:gspoto@oasi.en.it">gspoto@oasi.en.it</a>
IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo	Sara Melardi	SS 113 via Palermo, C.da Casazza- Messina	090/60128862	090/60128805	<a href="mailto:sara.melardi@irccsme.it">sara.melardi@irccsme.it</a>
A.R.N.A.S. Civico - Di Cristina	Silvana Bavetta	Piazzale Leotta 4, 90127 Palermo	091/6664227	091/6664422	<a href="mailto:silvana.bavetta@arnascivico.it">silvana.bavetta@arnascivico.it</a>

Azienda	Nome Responsabile	Indirizzo	Telefono	Fax	E - mail
AO Villa Sofia-Cervello	Gabriella di Fresco	via Trabucco 180, 90146 Palermo	091/6802025	091/6802523	<a href="mailto:farmacia@villasofia.it">farmacia@villasofia.it</a>
AO Cannizzaro	Antonio Catalano	via Messina 829 - 95126 Catania	095/7264266	095/7264211	<a href="mailto:catalanoantonio2005@libero.it">catalanoantonio2005@libero.it</a>
AO Garibaldi	Giuseppina Fassari	Via Palermo 636, Catania	095/7595643	095/7595642	<a href="mailto:g.fassari@ao-garibaldi.ct.it">g.fassari@ao-garibaldi.ct.it</a>
AOU "Policlinico - V. Emanuele"	Eugenia Aldisio	Via Plebiscito 628, Catania	095/7435348	095/327250	<a href="mailto:e.aldisio@ao-ve.it">e.aldisio@ao-ve.it</a>
AOUP "G. Martino"	Edoardo Spina	Via Consolare Valeria 5, 98125 Messina	090/2213878	090/2212711	<a href="mailto:farmacovigilanza@unime.it">farmacovigilanza@unime.it</a>
AOUP "P. Giaccone"	Ilaria Morreale	Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo	091/6553258	091/6553233	<a href="mailto:ilaria.morreale@policlinico.pa.it">ilaria.morreale@policlinico.pa.it</a>
AO Papardo	Rosaria Barbera	CTR Papardo, 98100 Messina	090/3992888	090/3992920	<a href="mailto:rosariabarbera@aopapardo.it">rosariabarbera@aopapardo.it</a>
Fondazione Ist. S. Raffaele - Giglio	Maria Ruscica	C.da Pietra Pollastra - 90015 Cefalù, Palermo	0921/920383	0921/921563	<a href="mailto:maria.ruscica@hsrgiglio.it">maria.ruscica@hsrgiglio.it</a>
ISMETT	Alessio Provenzani	Via E. Tricomi 5 - Palermo	091/2192348	091/2192369	<a href="mailto:aprovenzani@ismett.edu">aprovenzani@ismett.edu</a>