

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

Anno 2018

Indice

Premessa.....	3
Finalità del documento	4
Fonti dei dati e metodi	5
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG	6
1. Andamento delle segnalazioni	6
2. Nesso di causalità.....	10
3. Esito delle reazioni avverse segnalate	11
4. Provenienza delle segnalazioni	13
5. Farmaci maggiormente segnalati	14
6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto	15
Conclusioni.....	19

Il presente Report è stato curato da:
Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità
Servizio assistenza farmaceutica
Centro regionale di Farmacovigilanza
farmacovigilanza@regione.fvg.it
040-3775581/5612
Sara Dereani
Tolinda Gallo
Paola Rossi
Monica Zanier
Sarah Samez

In collaborazione con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza
ASUI-TS: Anna Mansi
ASUI-UD: Germana Modesti
AAS2: Cristina Furian
AAS3: Andrea Morsanutto
AAS5: Barbara Basso
IRCCS-Burlo: Marta Paulina Trojniak
IRCCS-CRO: Paolo Baldo
ARCS: Francesca Garofalo

Settembre 2019

Premessa

La Farmacovigilanza, in accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresenta l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci¹ con l'obiettivo di monitorare costantemente la sicurezza dei medicinali durante il loro impiego nella pratica clinica.

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono principalmente ricavati dalle segnalazioni spontanee, ovvero da notifiche non sollecitate di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) osservate dopo l'assunzione/somministrazione di uno o più medicinali. Le segnalazioni spontanee costituiscono pertanto un'importante fonte di informazioni attraverso cui è possibile rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso nella real-life dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

Lo strumento che consente di raccogliere queste segnalazioni è Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale, che comprende l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico.

Tale rete, attiva da novembre 2001, garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR), ma anche la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

La rete di farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance che raccoglie in un unico database i dati forniti a livello nazionale da tutti i paesi europei e dalle Aziende farmaceutiche.

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

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

COME SEGNALARE

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

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

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

4

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

Finalità del documento

Il presente report analizza i dati relativi al monitoraggio delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse da medicinali (compresi i vaccini) inserite nella RNF in Friuli Venezia Giulia nell'anno 2018 e li confronta con quelli dell'anno precedente.

Fonti dei dati e metodi

Per la redazione di questo report sono state considerate le sospette reazioni avverse (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2018. Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, che viene alimentato direttamente dalla RNF.

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

Il tasso annuo di segnalazione regionale è stato calcolato come numero di segnalazioni per milione di abitanti, utilizzando i dati sulla popolazione residente provenienti dalle anagrafi comunali; il dato relativo al tasso annuo di segnalazione nazionale, invece, proviene dal Rapporto OSMED – L'uso dei farmaci in Italia 2017.

Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

1. Andamento delle segnalazioni

Dal 2011 il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato sempre in crescita, arrivando a superare negli anni 2016, 2017 e 2018 il tasso nazionale (Figura 1). Questo costante aumento delle segnalazioni è correlato all'aumentare della sensibilità degli operatori sanitari in tema di sicurezza dei medicinali grazie alla presenza di specifici eventi formativi e di progetti di farmacovigilanza attiva.

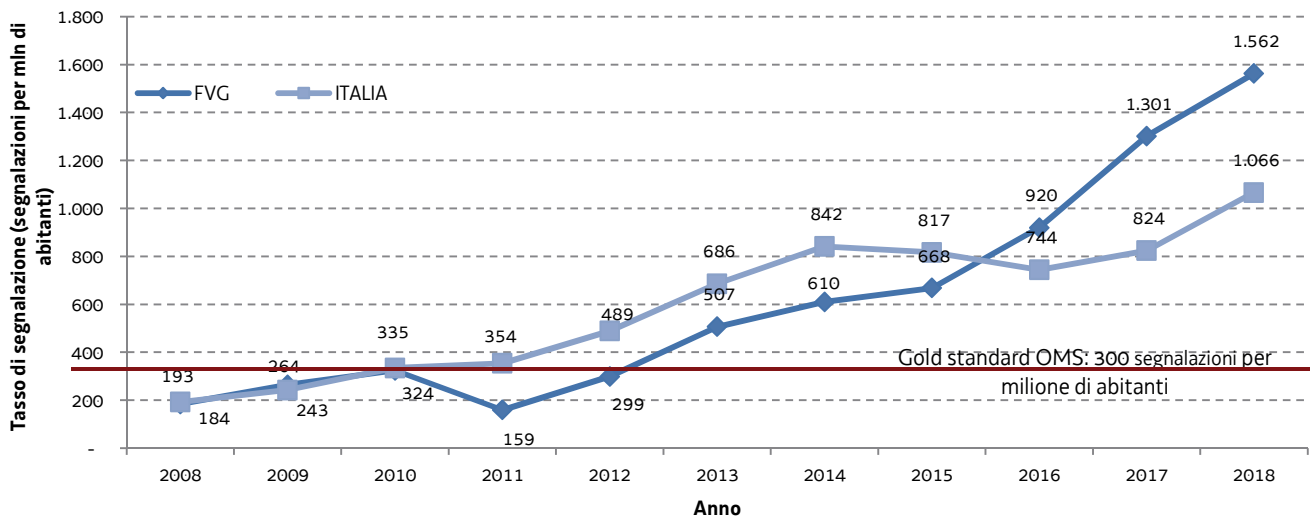
Di particolare rilievo in FVG è stato il progetto formativo *“Patologia iatrogena: dalla terapia alla diagnosi”*, svoltosi tra il 2015 e il 2016, che ha previsto, a partire dal corso master tenutosi il 22 aprile 2015, la formazione a cascata del personale sanitario delle aziende della regione attraverso specifici corsi di formazione aziendali, organizzati dai responsabili di farmacovigilanza. Inoltre, a partire da novembre 2017, la regione FVG, assieme a molte altre regioni, ha aderito ad un percorso formativo a distanza, all'interno del programma FaviFad, volto alla sensibilizzazione degli operatori sanitari sull'importanza delle segnalazioni spontanee e al miglioramento della qualità dei dati inseriti nella rete nazionale di farmacovigilanza. Tale programma sarà attivo fino al 2020 ed è disponibile e gratuito per tutti gli operatori sanitari del SSR.

Come detto in precedenza l'aumento delle segnalazioni è stato anche reso possibile alla presenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva.

Infatti, grazie all'Accordo Stato-Regioni e alla stipula di specifiche convenzioni con le Aziende Sanitarie Universitarie Integrate di Udine e di Trieste, sono stati attivati diversi progetti di farmacovigilanza attiva volti a migliorare le conoscenze sull'appropriatezza e sulla sicurezza dei medicinali in particolari setting considerati critici (HCV, antidepressivi, uso dei farmaci in ospedale, ADR in pronto Soccorso). Attualmente, grazie alla collaborazione del Centro di Coordinamento Regionale di Malattie Rare del FVG, è in fase di avvio un ulteriore progetto dedicato all'uso appropriato dei farmaci nei pazienti affetti da malattie rare.

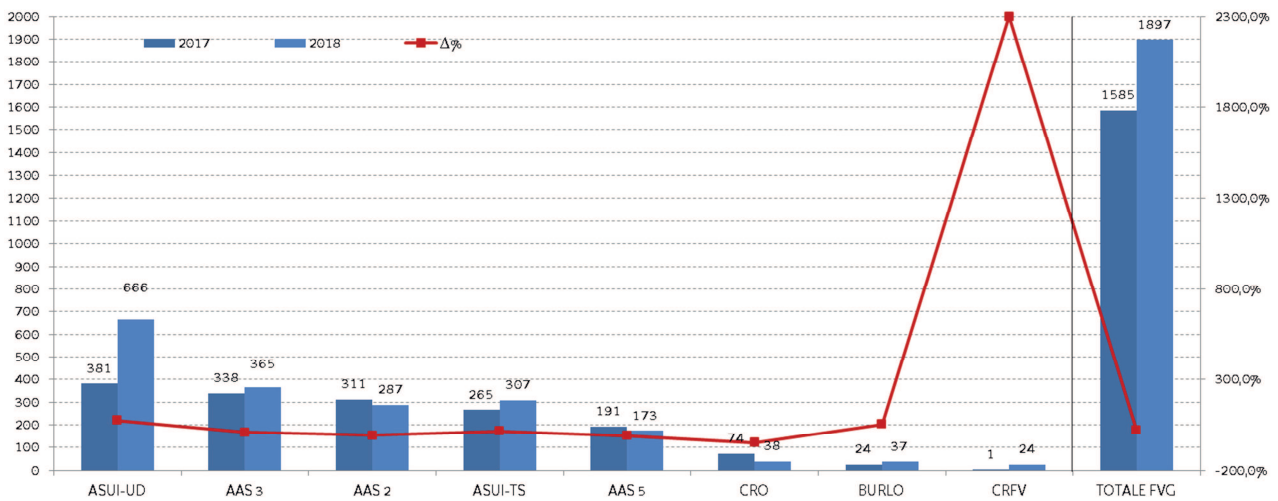
Nel 2018 il numero di segnalazioni inserite in RNF dalla regione Friuli Venezia Giulia sono state 1.897, pari ad un tasso annuo di 1562 segnalazioni per milione di abitanti.

Figura 1. Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 2008-2018



Analizzando l'andamento per Azienda sanitaria, l'aumento del numero di segnalazioni riguarda solo talune Aziende della Regione, ed in particolare, come riportato in Figura 2, l'aumento ha interessato ASUIUD (74.8%), Burlo (+54.2%), ASUITS (+15,8%) e AAS3 (+8%). Nell' restanti Aziende per l'anno le segnalazioni sono diminuite nel seguente modo: CRO (-48,6%), AAS5 (-9,4%), AAS2 (-7,7%).

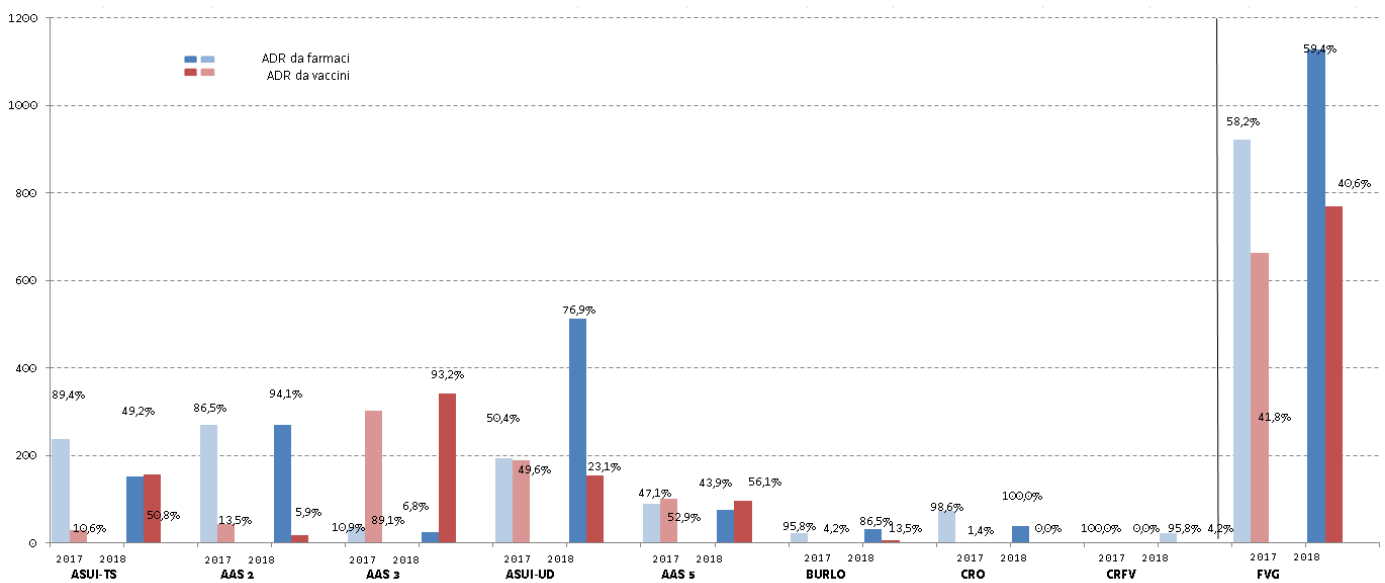
Figura 2. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Confronto anni 2017-2018



In generale nel 2018, a differenza del 2017, l'aumento in valori assoluti delle segnalazioni ha riguardato sia farmaci che vaccini.

La Figura 3 riporta la distribuzione delle segnalazioni tra le Aziende sanitarie della Regione per gli anni 2017-2018, con evidenza delle quote di ADR espresse in % e distinte tra vaccini e farmaci, nonché l'incidenza percentuale delle ADR sul totale delle segnalazioni, che nel 2018 si assesta a 59,4% per i farmaci e 40,6% per i vaccini.

Figura 3. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Dettaglio ADR da farmaco e da vaccino – Confronto anni 2017-2018



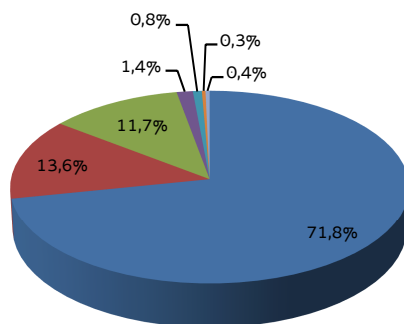
L'OMS, nel definire un sistema efficiente di farmacovigilanza, indica il *gold standard* della segnalazione spontanea pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% relative a reazioni avverse gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici.

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

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

Nel 2018 il numero di ADR gravi è stato pari al 27,4% (n=519) e pertanto, come per l'anno 2017, in FVG non è stato raggiunto il valore percentuale di riferimento OMS sopraindicato (Figura 4). Al riguardo si rileva che tale risultato è influenzato dal forte incremento delle segnalazioni da vaccino, che per la maggior parte sono state codificate come "non grave" (93,1%).

Infatti approfondendo l'analisi e considerando solo le schede di segnalazione di ADR da farmaco, emerge che nell'anno in esame la codifica grave è stata attribuita al 41,6% (n=470/1128) delle schede di segnalazioni da farmaco e al 6,4% (n=49/769) di quelle da vaccino.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2018

- Non grave
- Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
- Grave - altra condizione clinicamente rilevante
- Grave - pericolo di vita
- Non disponibile
- Grave - decesso
- Grave - invalidità grave o permanente

	2017	2018	Δ%
Non grave	1.179	1.362	15,5%
Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	225	258	14,7%
Grave - altra condizione clinicamente rilevante	123	222	80,5%
Grave - pericolo di vita	23	27	17,4%
Non disponibile	19	15	-21,1%
Grave - decesso	8	6	-25,0%
Grave - invalidità grave o permanente	8	7	-12,5%

Dalla distribuzione complessiva per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni (n=1.897) emerge che il 13,6% (n= 258) delle ADR ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa, seguito dal 11,7% (n= 222) delle ADR codificate come altra condizione clinicamente rilevante (secondo i criteri IME), pericolo di vita 1,4%, invalidità grave o permanente 0,4% e decesso 0,3%.

2. Nesso di causalità

La definizione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, in quanto consente una valutazione sulla probabilità che una certa reazione avversa sia collegata alla terapia. In Italia il sistema della segnalazione spontanea utilizza l'algoritmo di Naranjo² per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS³ per le segnalazioni da vaccini.

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

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

³ Who, adverse events following immunization (AEFI): causality http://www.who.int/immunization_safety/en/

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di farmacovigilanza, per tutte le 470 ADR gravi da farmaco inserite in RNF dalla Aziende Sanitaria nel 2018 (sono state escluse le segnalazioni gravi inserite direttamente dalla ditte farmaceutiche in Eudravigilance), è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti utilizzando l'algoritmo di Naranjo. (Tabella 1).

Tabella 1. Attribuzione del nesso di causalità fra farmaco e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2018

	N° casi
Dubbio	5
Possibile	314
Probabile	136
Molto probabile	1

Per quanto riguarda invece i vaccini, in analogia a quanto avviene per i farmaci, su 769 schede di ADR da vaccino inserite in RNF è stato calcolato il nesso di causalità (Algoritmo WHO vaccini), per 47 segnalazione di ADR grave (Tabella 2). Per due schede gravi non è stato possibile valutare il causality assesment in quanto sono state inserite direttamente dalle Ditte farmaceutiche in Eudravigilance .

Tabella 2. Attribuzione del nesso di causalità fra vaccino e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2018

	N° casi
Indeterminato	6
Inclassificabile	
Non correlabile	9
Correlabile	32

In entrambi i casi, l'esito è stato successivamente inviato ai responsabili aziendali di farmacovigilanza per un ritorno informativo ai segnalatori.

3. Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni in funzione dell'esito (Tabella 3) ha permesso di rilevare che nel 2018 nella maggior parte dei casi (59,0%) si è verificata una risoluzione completa dell'ADR, mentre nel 21,6% si è registrato un miglioramento, nel 5,1% è stata scelta la codifica "non ancora guarito", nel 1,1% una risoluzione con postumi, mentre per il 12,9% la codifica dell'esito non è disponibile.

Si precisa che il numero delle segnalazioni ad esito fatale (0,4%), include sia casi per cui l'ADR è correlata al farmaco, sia casi in cui il medicinale può aver contribuito all'esito finale della segnalazione.

La normativa vigente stabilisce, infatti, che i follow up delle sospette reazioni avverse possano essere richiesti al segnalatore dal responsabile aziendale di farmacovigilanza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario e comunque per le reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabili. Per i casi di

reazioni avverse ad esito fatale, la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza è comunque sempre tenuta ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza nell'apposita sezione follow-up.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per esito della reazione – Anno 2018

ESITO	Numero segnalazioni 2018	Incidenza %
Risoluzione completa ad r il	1119	59,0%
Miglioramento	409	21,6%
Non disponibile	244	12,9%
Non ancora guarito	97	5,1%
Risoluzione con postumi	21	1,1%
Decesso	7	0,4%

4. Provenienza delle segnalazioni

Dal 22 novembre 2017, in seguito all'entrata in vigore della nuova versione di Eudravigilance (la piattaforma europea per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di sperimentazione clinica nell'UE), AIFA ha semplificato le categorie "fonte di segnalazione" presenti in RNF adeguandole a quelle europee.

Pertanto le categorie ad oggi presenti sulla RNF sono le seguenti:

- medico,
- altro operatore sanitario,
- farmacista,
- paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria,
- avvocato.

Come mostrato in tabella 4, nel 2018 la principale categoria di segnalatori è rappresentata da medici, (53,0%), seguiti da "altro operatore sanitario" (31,9%).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza – Anno 2018

CATEGORIA SEGNALATORE*	Numero segnalazioni 2018	Incidenza %	Δ% 18-17
medico	1005	53,0%	6,1%
altro operatore sanitario	606	31,9%	-0,7%
farmacista	223	11,8%	1,3%
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	63	3,3%	-5,8%

*nessuna ADR "NON DISPONIBILE"

Rispetto all'anno precedente si evidenzia un aumento delle segnalazioni da farmacisti (+1,3%) e una diminuzione delle segnalazioni dai paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria (-5,8%).

5. Farmaci maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-terapeutico-clinica (ATC) (Tabella 5), nel 2018, in analogia con l'anno precedente, il maggior numero di segnalazioni, pari a 912 (48,1%), ha riguardato farmaci appartenenti alla classe ATC J-Antimicrobici generali per uso sistemico, tra i quali rientrano anche i vaccini, seguono l'ATC L-Antineoplastici ed immunomodulatori con 262 segnalazioni (13,8%) e l'ATC B-Sangue ed organi emopoietici con 245 schede inserite (12,9%). Queste tre classi rappresentano oltre il 70% delle segnalazioni.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ACT dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2018

ATC	Numero segnalazioni 2018	Incidenza* %	Δ% 18-17
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	912	48,1%	12,2%
L - Antineoplastici e Immunomodulatori	262	13,8%	7,8%
B - Sangue ed organi emopoietici	245	12,9%	70,1%
N - Sistema nervoso centrale	130	6,9%	17,1%
ATC non definito	110	5,8%	61,8%
V - Vari	81	4,3%	-17,3%
C - Sistema cardiovascolare	71	3,7%	39,2%
M - Sistema muscolo-scheletrico	49	2,6%	69,0%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	44	2,3%	18,9%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	18	0,9%	-14,3%
R - Sistema Respiratorio	15	0,8%	114,3%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	12	0,6%	-14,3%
S - Organi di senso	4	0,2%	0,0%
D - Dermatologici	3	0,2%	0,0%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	2	0,1%	-33,3%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1897)

Considerando successivamente i singoli principi attivi segnalati (Tabella 6), si può osservare che una quota importante delle segnalazioni riguarda i vaccini: infatti, tra i primi venti principi attivi per numero assoluto di segnalazioni compaiono nove vaccini. La colonna "rank 2017" riporta inoltre il confronto con l'anno precedente.

Considerando invece solo i farmaci segnalati, tra le prime venti voci, si osserva la presenza sia di farmaci di impiego prevalentemente territoriale che di principi attivi ad esclusivo uso ospedaliero. Nel 2018 tra i medicinali di uso territoriale il farmaco più segnalato è stato l'amoxicillina/acido clavulanico (n= 59, 3,1%), seguito dal warfarin (n= 57, 3,0%).

Tabella 6. Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni – Anno 2018

	Principio Attivo	Numero segnalazioni 2018	Incidenza* %	Δ% 18-17	Rank 2017
1	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	365	19,2%	15,5%	1
2	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	59	3,1%	84,4%	7
3	WARFARIN	57	3,0%	58,3%	6
4	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	53	2,8%	-34,6%	2
5	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	52	2,7%	33,3%	5
6	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	45	2,4%	-15,1%	3
7	PACLITAXEL	43	2,3%	53,6%	10
8	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	43	2,3%	72,0%	13
9	ACIDO ACETILSALICILICO	40	2,1%	166,7%	23
10	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	39	2,1%	-18,8%	4
11	DABIGATRAN	32	1,7%	100,0%	20
12	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	30	1,6%	87,5%	21
13	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	30	1,6%	7,1%	8
14	OXALIPLATINO	28	1,5%	7,7%	11
15	IODIXANOLO	27	1,4%	-3,6%	9
16	RIVAROXABAN	25	1,3%	0,0%	12
17	VACCINO ENCEFALITE DA ZECCA PURIFICATO E INATTIVATO (CEPPO NEUDOERLF)	25	1,3%	56,3%	22
18	APIXABAN	23	1,2%	64,3%	24
19	EDOXABAN	19	1,0%	533,3%	110
20	CARBOPLATINO	16	0,8%	23,1%	26
21	NA SODICA	16	0,8%	100,0%	41

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1897)

6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto

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

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

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

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

Per consentire una corretta lettura del dato a titolo di esempio in Tabella 7 sono riportate alcune codifiche MedDRA SOC (I livello) associate alle principali codifiche PT (quarto livello) oggetto di segnalazione nel 2018.

Tabella 7. Esempi di codifiche MedDRA SOC associate al Preferred Term (PT) –

MedDRA SOC	MedDRA PT
Patologie gastrointestinali	Vomito
	Nausea
	Diarrea
	Distensione dell'addome
	Dolore addominale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia
	Dolore
	Gonfiore articolare in sede di vaccinazione
	Iperpiressia
	Malessere
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Parestesia
	Tremore
	Presincope
	Perdita di coscienza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria
	Eritema
	Eruzione cutanea
	Prurito
	Vescicola
Patologie vascolari	Rossore
	Ipotensione
	Iperensione
	Vampata di calore
	Emorragia

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per SOC (Tabella 8) emerge che nel 2018 le reazioni più segnalate hanno riguardato la classe "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" con 829 segnalazioni (43,7%), seguite dalle "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (n=475, 25,0%), "Patologie gastrointestinali" (n= 332, 17,5%) e dalle "Patologie vascolari" (n=302, 15,9%).

Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Classes (SOCs) – Anno 2018

MedDRA SOC	Numero segnalazioni 2018	Incidenza* %	Δ% 18-17
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	829	43,7%	22,5%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	475	25,0%	2,8%
Patologie gastrointestinali	332	17,5%	-15,3%
Patologie vascolari	302	15,9%	18,0%
Patologie del sistema nervoso	241	12,7%	24,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	182	9,6%	73,3%
Disturbi psichiatrici	136	7,2%	34,7%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	127	6,7%	19,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico	95	5,0%	17,3%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	75	4,0%	78,6%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	53	2,8%	12,8%
Patologie cardiache	51	2,7%	54,5%
Infezioni ed infestazioni	46	2,4%	-19,3%
Patologie dell'occhio	40	2,1%	135,3%
Esami diagnostici	39	2,1%	-18,8%
Patologie renali e urinarie	37	2,0%	42,3%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	27	1,4%	12,5%
Disturbi del sistema immunitario	24	1,3%	9,1%
Patologie epatobiliari	9	0,5%	-18,2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	9	0,5%	-35,7%
Patologie endocrine	3	0,2%	50,0%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	3	0,2%	50,0%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	2	0,1%	200,0%
Problemi di prodotto	2	0,1%	200,0%
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	0,1%	100,0%
Procedure mediche e chirurgiche	1	0,1%	-50,0%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1897)

La Tabella 8 riporta il dettaglio della distribuzione delle codifiche delle segnalazioni secondo il IV livello, Preferred Terms (PT). Tra le reazioni maggiormente segnalate (in tabella compaiono le prime 20 voci) si rilevano piressia, rossore, dolore, gonfiore articolare in sede di vaccinazione.

Tabella 9. Distribuzione delle ADR segnalate per Preferred Terms (PT) – Anno 2018

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2018	Incidenza* %	Δ% 18-17
Piressia	337	17,8%	16,2%
Rossore	219	11,5%	13,5%
Dolore	196	10,3%	18,8%
Gonfiore articolare in sede di vaccinazione	125	6,6%	290,6%
Orticaria	115	6,1%	3,6%
Eritema	102	5,4%	-14,3%
Eruzione cutanea	98	5,2%	21,0%
Prurito	88	4,6%	-4,3%
Vomito	82	4,3%	18,8%
Nausea	80	4,2%	33,3%
Iperpiressia	80	4,2%	6,7%
Cefalea	58	3,1%	23,4%
Epistassi	54	2,8%	500,0%
Malessere	51	2,7%	466,7%
Tumefazione in sede di vaccinazione	49	2,6%	172,2%
Dolore in sede di iniezione	46	2,4%	39,4%
Dolore in sede di vaccinazione	46	2,4%	76,9%
Dispnea	45	2,4%	55,2%
Artralgia	44	2,3%	109,5%
Mialgia	44	2,3%	29,4%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1897)

Conclusioni

Dall'analisi dei dati emersi nel presente Rapporto e in considerazione degli indicatori proposti dall'OMS, risulta che l'attività di farmacovigilanza in FVG sia efficiente e in costante aumento.

In analogia con l'anno 2017, si conferma il trend positivo delle segnalazioni con un tasso (per milione di abitanti) che risulta cinque volte superiore al gold standard di riferimento. Il Friuli Venezia Giulia si conferma pertanto come regione virtuosa in termini in quantità di segnalazione.

L'attività di monitoraggio, eseguita a livello regionale, ha dimostrato però la necessità di una maggiore accuratezza nella raccolta dei dati e nel loro inserimento nella RNF. A tal proposito il Centro Regionale di Farmacovigilanza, in conformità con l'ultimo aggiornamento delle Linee Guida AIFA, ha iniziato un'intensa attività di monitoraggio della qualità del dato, quale aspetto imprescindibile per centrare l'obiettivo di una farmacovigilanza veramente "informativa".

In conclusione l'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti messi a disposizione dalla Farmacovigilanza, si configura come un aspetto prioritario dell'assistenza sanitaria, a cui tutti gli operatori sanitari dovrebbero concorrere, per adottare comportamenti ed azioni mirati a garantire i migliori esiti di salute. Il mantenimento e il miglioramento dei risultati fino ad oggi ottenuti richiedono costanti iniziative di formazione/informazione in materia di Farmacovigilanza rivolte non solo agli operatori sanitari, ma anche ai cittadini.