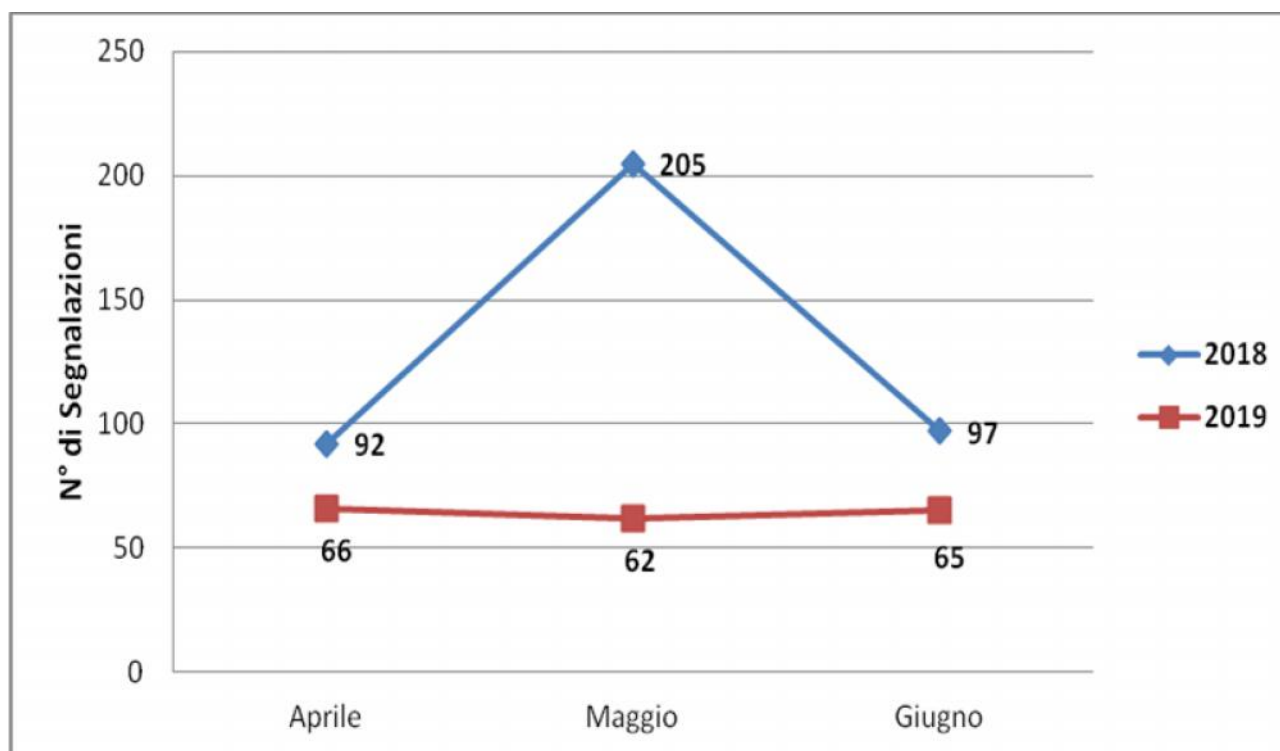


**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 2° TRIMESTRE 2019**
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)

Nel corso del 2° trimestre 2019 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 193 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un decremento del 51% rispetto allo stesso periodo del 2018 (figura 1).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Puglia nel 2° trimestre 2019 vs 2018 (fonte dati: RNF - Vigisegn)



La riduzione del numero di segnalazioni ha interessato principalmente le Aziende Sanitarie Locali (con una media del -56,6%), con situazioni più critiche nella ASL TA (-87,5%) e nella ASL FG (-83,8%), nonché ASL LE (-72,6%). Un aumento delle segnalazioni si è registrato invece per L'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza passando da 1 a 7 schede e per l'ASL BT passando da 12 a 48 schede (tabella 1).



Tabella 1. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 2° trimestre 2019 vs 2018 per Struttura Sanitaria
(fonte dati: RNF – Vigisegn)

STRUTTURA SANITARIA	2018	2019	DELTA
EUDRAVIGILANCE	23	23	0.0%
ASL BA	56	20	-64.3%
ASL LE	135	37	-72.6%
ASL BR	25	13	-48.0%
ASL FG	37	6	-83.8%
ASL BT	12	48	300.0%
ASL TA	64	8	-87.5%
A.O.U. POLICLINICO DI BARI	16	12	-25.0%
IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	1	7	600.0%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR. DI FOGGIA	4	4	0.0%
IRCCS DE BELLIS	1	0	-100.0%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	8	3	-62.5%
IRCCS ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II	12	12	0.0%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	0	0.0%
TOTALE	394	193	-51%

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 2° trimestre 2019 rispetto allo stesso periodo del 2018, si è riscontrato una drastica diminuzione delle segnalazioni riferibili a farmacisti che sono passate da n. 256 nel 2018 a n.37 nel 2019 (Tabella 2). Un aumento significativo, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti da “paziente/cittadino” (+125%).

Tabella 2. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 2° trimestre 2019 vs 2018 per fonte della segnalazione
(fonte dati: RNF – Vigisegn)

FONTE	2018	2019	DELTA
PAZIENTE/CITTADINO	12	27	125.0%
MEDICO	106	111	4.7%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	20	16	-20.0%
FARMACISTA	256	37	-85.5%
FORZE ARMATE	0	2	+200%
TOTALE	394	193	-51%

Il decremento delle segnalazioni provenienti da farmacisti è dovuto principalmente alla conclusione del progetto di vaccinovigilanza “Sorveglianza post-marketing degli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di vaccini in età pediatrica”, difatti il 98% (250 su 256) delle segnalazioni nel 2018 erano riferite a farmacisti coinvolti nel su menzionato progetto di farmacovigilanza attiva.

L’analisi delle segnalazioni spontanee nel 2° trimestre 2019, rispetto allo stesso periodo dell’anno precedente, mostra un lieve incremento per questa categoria professionale passando da 6 segnalazioni nel 2018 a 37 segnalazioni nel 2019 (tabella 3).

Tabella 3. Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 2° trimestre 2019 vs 2018 per fonte (fonte dati: RNF – Vigisegn)

FONTE	2018	2019	DELTA
FARMACISTA	6	37	517%
PAZIENTE/CITTADINO	12	27	125%
MEDICO	104	111	7%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	12	12	0%
FORZE ARMATE	0	2	200%
TOTALE	134	189	41%

Nello specifico analizzando le segnalazioni provenienti da farmacisti, 30 sono riconducibili a Farmacisti Territoriali/Ospedalieri, mentre solamente 7 provengono da Farmacisti di comunità (Tabella 4).

È evidente che il numero di segnalazioni spontanee attribuite a questa figura professionale risulti inadeguato ai fini del raggiungimento del *Gold Standard* e che il numero di segnalazioni spontanee provenienti dai farmacisti di comunità risulti ancora più scarso rispetto alla più ampia capillarizzazione delle farmacie convenzionate rispetto a quelle delle aziende del SSR sul territorio pugliese (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.0056 rispetto al 0.34 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri.

Tabella 4 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) spontanee inserite in RNF nel 2° trimestre 2019 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione - fonte RNF.

	Enti del SSR Territoriali/Ospedalieri	Farmacie di Comunità	TOTALE
Segnalazioni del 2° Trim 2019	30	7	37
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	0.34	0.0056	

Complessivamente, come rilevabile dai dati riepilogati in tabella 5, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia in questo trimestre rimane inferiore alla media nazionale e basandosi sulla stima del tasso di segnalazione annuale, questo risulta ben al di sotto del *gold standard* di 300 segnalazioni per milione di abitanti (tabella 5). Il dato più sconcertante riguarda i medici che si discostano largamente dalla media nazionale.

Tabella 5. Stima del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2018) vs media nazionale per le varie tipologie di segnalatore (fonte dati: RNF – Vigisegn)

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/ CITTADINO	TOTALE
PUGLIA	110	37	12	27	186
ITALIA	363	48	75	33	519
Δ	-253	-11	-63	-6	-333

La categoria dei medici ha registrato un tasso di 110 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 363 in Italia, quello della categoria dei farmacisti è risultato pari a 37 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 48 in Italia, mentre quello degli altri operatori sanitari è risultato pari a 12 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 75 in Italia. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (27 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 33 in Italia), in base al quale risulterebbe opportuno avviare una azione di sensibilizzazione nei confronti degli stessi da parte degli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 2° trimestre 2019 sono state analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (tabella 6).

Ogni scheda di segnalazione può riportare più farmaci sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo il numero dei farmaci raggruppati per ATC risulta maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute (227 versus 193).

Tabella 6. Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 2° trimestre 2019
(fonte dati: RNF – Vigisegn)

CLASSE ANATOMICA TERAPEUTICA E CHIMICA (ATC)	FARMACI SOSPETTI (%)
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	95 (41,9)
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	72 (31,7)
B - Sangue ed organi emopoietici	21 (9,3)
N - Sistema nervoso	11 (4,8)
M - Sistema muscolo-scheletrico	7 (3,1)
C - Sistema cardiovascolare	5 (2,2)
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	4 (1,8)
R - Sistema respiratorio	4 (1,8)
V- Vari	4 (1,8)
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	2 (0,9)
D - Dermatologici	1 (0,4)
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	1 (0,4)
TOTALE	227

Analizzando il primo livello di ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC **“J - Antimicrobici generali per uso sistemico”** con il 41,9%. Seguono in ordine decrescente la classe ATC **“L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”** con il 31,7 %, la classe ATC **“B - Sangue ed organi emopoietici”** con il 9,3%, la classe ATC **“N - Sistema nervoso”** con il 4,8% , la classe ATC **“M - Sistema muscolo-scheletrico”** con il 3,1% e la classe ATC **“C - Sistema cardiovascolare”** con il 2,2% (Tabella 6).

Analizzando in particolare l'ATC **“J - Antimicrobici generali per uso sistemico”** il sottogruppo terapeutico **“J07 – Vaccini”** è quello maggiormente coinvolto nelle segnalazioni con 73 casi.

La classe **“J07AH- Vaccini meningococcici”** è stata più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse, contribuendo per il 40% (29 segnalazioni) di tutti i farmaci della classe J07: nello specifico 24 segnalazioni riguardano il vaccino meningococco B.

Segue la classe **“J07CA - Vaccini batterici e virali in associazione”** con 12 casi (16%): in particolare 10 casi sono riferiti al VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO (tabella 7).

Bisogna precisare che le AEFI segnalate nel periodo oggetto di osservazione indicano reazioni avverse avvenute in seguito a vaccinazione e non sempre implicano un rapporto di causalità vaccino-reazione avversa; la valutazione del nesso di causalità è demandata all'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) che applica l'algoritmo stabilito dall'OMS.

Per quanto concerne la classe “J01 - Antibatterici per uso sistemico” sono presenti 16 segnalazioni: i p.a. più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse sono stati la claritromicina, ceftriaxone e amoxicillina/acido clavulanico (tabella 7).

Tabella 7. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

ATC J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR - Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	3
		PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	2
	J01DD - Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAZONE	3
	J01EE - Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA – Macrolidi	CLARITROMICINA	3
		AZITROMICINA	1
	J01MA - Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
		CIPROFLOXACINA	1
		MOXIFLOXACINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF - Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	ENTECAVIR	1
	J05AP - Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	3
		GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	1
		RIBAVIRINA	1
J07- Vaccini	J07AH - Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	24
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	5
	J07AJ - Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	5
	J07AL - Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	9
		VACCINO PNEUMOCOCCICO	1
	J07BC - Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	3

	Jo7BD - Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4
	Jo7BH - Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	5
	Jo7BK - Vaccini varicellosi	VACCINO VARICELLA VIVO	1
	Jo7BM - Vaccino papillomavirus	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	4
	Jo7CA - Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	10
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TE TANO	2

Per quanto riguarda l'ATC "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori", i farmaci maggiormente segnalati appartengono alle classi "Lo1 - Antineoplastici" (38 casi) e "Lo4 - Immunosoppressori" (26 casi). I principi attivi maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati ibrutinib, baricitinib e micofenolato mofetile ciascuno con 4 segnalazioni. Della classe degli agenti antineoplastici il 50% delle segnalazioni appartiene al sottogruppo terapeutico "Lo1XE - Inibitori delle proteine chinasi", mentre il 21% al sottogruppo "Lo1XC - Anticorpi monoclonali" (tabella 7). Tra gli immunosoppressori, la classe "Lo4AA - Immunosoppressori selettivi" è più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse "46%" (tabella 7).

Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni riguardanti i farmaci della classe "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
Lo1 - Agenti antineoplastici	Lo1BA - Analoghi dell'acido folico	PEMETREXED	1
	Lo1BC - Analoghi delle pirimidine	CAPECITABINA	1
	Lo1CX - Altri alcaloidi delle piante e prodotti naturali	TRABECTEDINA	3
	Lo1DB - Antracicline	DOXORUBICINA	2
	Lo1XA - Composti del platino	CARBOPLATINO	1
	Lo1XC - Anticorpi monoclonali	OBINUTUZUMAB	2
		TRASTUZUMAB	2
		PEMBROLIZUMAB	2

		BEVACIZUMAB	1
		NIVOLUMAB	1
		PERTUZUMAB	1
	Lo1XE - Inibitori protein chinasi	IBRUTINIB	4
		IMATINIB	3
		RUXOLITINIB	3
		PALBOCICLIB	2
		OSIMERTINIB	2
		GEFITINIB	2
		CABOZANTINIB	1
		AFATINIB	1
		SORAFENIB	1
	Lo1XX - Altri agenti antineoplastici	NIRAPARIB	2
		PEGASPARGASI	1
Lo2-Terapia endocrina	Lo2AE - Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	TRIPTORELINA	1
Lo3 - Immunostimolanti	Lo3AA-Fattori di stimolazione delle colonie	FILGRASTIM	1
	Lo3AB - Interferoni	INTERFERONE ALFA	3
	Lo3AX-Altro citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	2
Lo4 - Immunosoppressori	Lo4AA - Immunosoppressori selettivi	BARICITINIB	4
		MICOFENOLATO MOFETILE	4
		MICOFENOLATO SODICO	3
		ALEMTUZUMAB	1
	Lo4AB - Inibitori del TNFalfa	ADALIMUMAB	3
		INFLIXIMAB	2
	Lo4AC - Inibitori interleuchine	SECUKINUMAB	2
		TOCILIZUMAB	1
	Lo4AX - Altri immunosoppressori	LENALIDOMIDE	2
		METOTREXATO	2
		TALIDOMIDE	1
		PIRFENIDONE	1

Per quanto riguarda la **valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse**, si evidenzia che il principio attivo maggiormente segnalato in Puglia nel secondo trimestre 2019 è stato il vaccino anti-meningococco B con 24 segnalazioni: 5 di queste sono state classificate come “grave - altra condizione clinicamente rilevante ” (tabella 8). Analizzando l’esito di queste ADR, in 4 casi è avvenuta la “risoluzione completa” ed in un caso “miglioramento”

I principi attivi più frequentemente associati a reazioni avverse gravi sono stati vaccino Meningococcico Gruppo A, ibrutinib, ceftriaxone e trabectedina. Per quanto concerne le segnalazioni del vaccino Meningococcico Gruppo A, i *Preferred Term* (PT) rilevati sono stati linfadenopatia, vomito, iperpiressia, dermatite bollosa; in tutti i casi è avvenuta la risoluzione completa. Le 4 segnalazioni totali di l’ibrutinib

sono risultate tutte gravi con PT neutropenia, lesione epatica, cancro epatico, cancro epatobiliare e adenocarcinoma del pancreas; l'esito risulta ancora non disponibile.

Il ceftriaxone, cefalosporina di 3° generazione, è stato segnalato in 3 casi tutti classificati come gravi e con PT edema delle palpebre, edema della faccia e petecchie; in un solo caso l'esito risulta "miglioramento", per gli altri due "non disponibile" (Tabella 8).

Per la trabectedina, indicata nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e nel carcinoma dell'ovaio, sono state riscontrate 3 segnalazioni tutte gravi con PT pancitopenia e neutropenia; tutti casi risolti o in miglioramento.

Tabella 8. I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 2° trimestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI (%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	24	5(21)
EPOETINA ZETA	10	0(0)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	10	4(40)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	9	4(44)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	5	2(40)
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	5	4(80)
VACCINO ROTAVIRUS	5	2(40)
BARICITINIB	4	2(50)
IBRUTINIB	4	4(100)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4	0(0)
VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	4	1(25)
ADALIMUMAB	3	0(0)
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	3	1(33)
CEFTRIAZONE	3	3(100)
CLARITROMICINA	3	1(33)
DABIGATRAN	3	2(66)
IMATINIB	3	1(33)
INTERFERONE ALFA	3	0(0)
MICOFENOLATO MOFETILE	3	0(0)
MICOFENOLATO SODICO	3	0(0)
RUXOLITINIB	3	2(66)
SOFOBOSVIR/VELPATASVIR	3	2(66)
TRABECTEDINA	3	3(100)
VACCINO EPATITE A	3	1(33)