

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Rapporto sulle Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse da Farmaci nella Regione Sicilia

1 Gennaio – 31 Dicembre 2021

Elaborazione a cura di:

Paola Cutroneo, Edoardo Spina

Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata in Farmacovigilanza della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G. Martino” di Messina.

tel. 090-2213878; e-mail: farmacovigilanza@unime.it

con il contributo di:

Alessandro Oteri, Claudia Minore, Pasquale Cananzi

Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica, Assessorato regionale della Salute. e-mail: farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it

Filippo Drago, Lucia Gozzo, Laura Longo, Daniela C. Vitale,

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati – Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco” – Catania, email: farmacovigilanza@policlinico.unict.it

Ilaria Morreale

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in pazienti neoplastici AOU Policlinico “P. Giaccone”, Palermo: email:

farmacovigilanza@policlinico.pa.it

La segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci in Sicilia

Riportiamo qui di seguito 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 l'anno 2021. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2022, estratti dal database ISTAT.

SINTESI DEI DATI SICILIANI

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2021, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2020	2021
Sicilia	2.535	6409
Italia	41.570	165.717
% Sicilia su totale nazionale	6,1%	3,9%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	52,4	133,5

Nel 2021 in Sicilia (**Tabella 1**):

- sono state registrate **6.409** segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **133,5 per 100.000 abitanti** (popolazione residente: 4.801.468);
- l'incremento del numero di segnalazioni nel 2021 rispetto al 2020 è risultato pari al 152,8%;
- sono pervenute schede di segnalazione da 22 strutture sanitarie regionali, oltre che direttamente dalle aziende farmaceutiche tramite Eudravigilance;
- le segnalazioni siciliane hanno contribuito con una percentuale pari al 3,9% sul totale nazionale;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi (n = 1488) è stata pari al **23,2%**.

CONFRONTO CON I DATI NAZIONALI

Anno 2021

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite sono state in totale **165.717**, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **280,9 per 100.000 abitanti**;
- la percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi (n = 32.463) è stata pari al **19,6%**.

Tassi di segnalazione regionali

Per rendere omogeneo il confronto, il numero di segnalazioni va rapportato al numero di abitanti di ciascuna regione. In **Tabella 2** vengono indicati i tassi di segnalazione regionali e nazionale ogni 100.000 abitanti negli ultimi due anni.

Tabella 2. Tassi di segnalazione regionali per 100.000 abitanti negli anni 2020-2021

Regione	2020	2021	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2020	2021 (Pop Totale*)
Abruzzo	188	1039	14,6 (1.285.256)	81,6 (1.273.660)
Basilicata	137	344	25,0 (547.579)	63,7 (539.999)
Calabria	611	1813	32,5 (1.877.728)	98,3 (1.844.586)
Campania	4.073	14092	71,7 (5.679.759)	252,1 (5.590.681)
E. Romagna	2.848	18961	64,1 (4.445.549)	427,8 (4.431.816)
FVG	1.228	7920	102,4 (1.198.753)	661,5 (1.197.295)
Lazio	1.251	8421	21,9 (5.720.796)	147,3 (5.715.190)
Liguria	240	2111	15,9 (1.509.805)	140 (1.507.438)
Lombardia	8.740	26342	87,7 (9.966.992)	264,3 (9.965.046)
Marche	421	2172	28,0 (1.501.406)	145,8 (1.489.789)
Molise	123	878	41,4 (296.547)	302 (290.769)
P.A. Bolzano	89	1208	16,7 (533.715)	225,5 (535.774)
P.A. Trento	155	1864	28,4 (544.745)	343,8 (542.158)
Piemonte	1.137	20763	25,9 (4.393.838)	488,3 (4.252.279)
Puglia	2.505	7399	63,8 (3.926.931)	189,1 (3.912.166)
Sardegna	281	3020	17,6 (1.598.225)	191,2 (1.579.181)
Sicilia	2.535	6409	52,4 (4.840.876)	133,5 (4.801.468)
Toscana	5.042	9267	137,4 (3.668.333)	252,1 (367.6285)
Umbria	403	2714	46,6 (865.013)	315,7 (859.572)
V. D'Aosta	27	155	21,8 (123.895)	125,7 (123.337)
Veneto	3.619	22018	74,5 (4.852.453)	453,5 (4.854.633)
Non indicato	5.917	6807	n.v.	n.v.
Totale Italia	41.570	165.717	70,1(59.257.566)	280,9 (58.983.122)

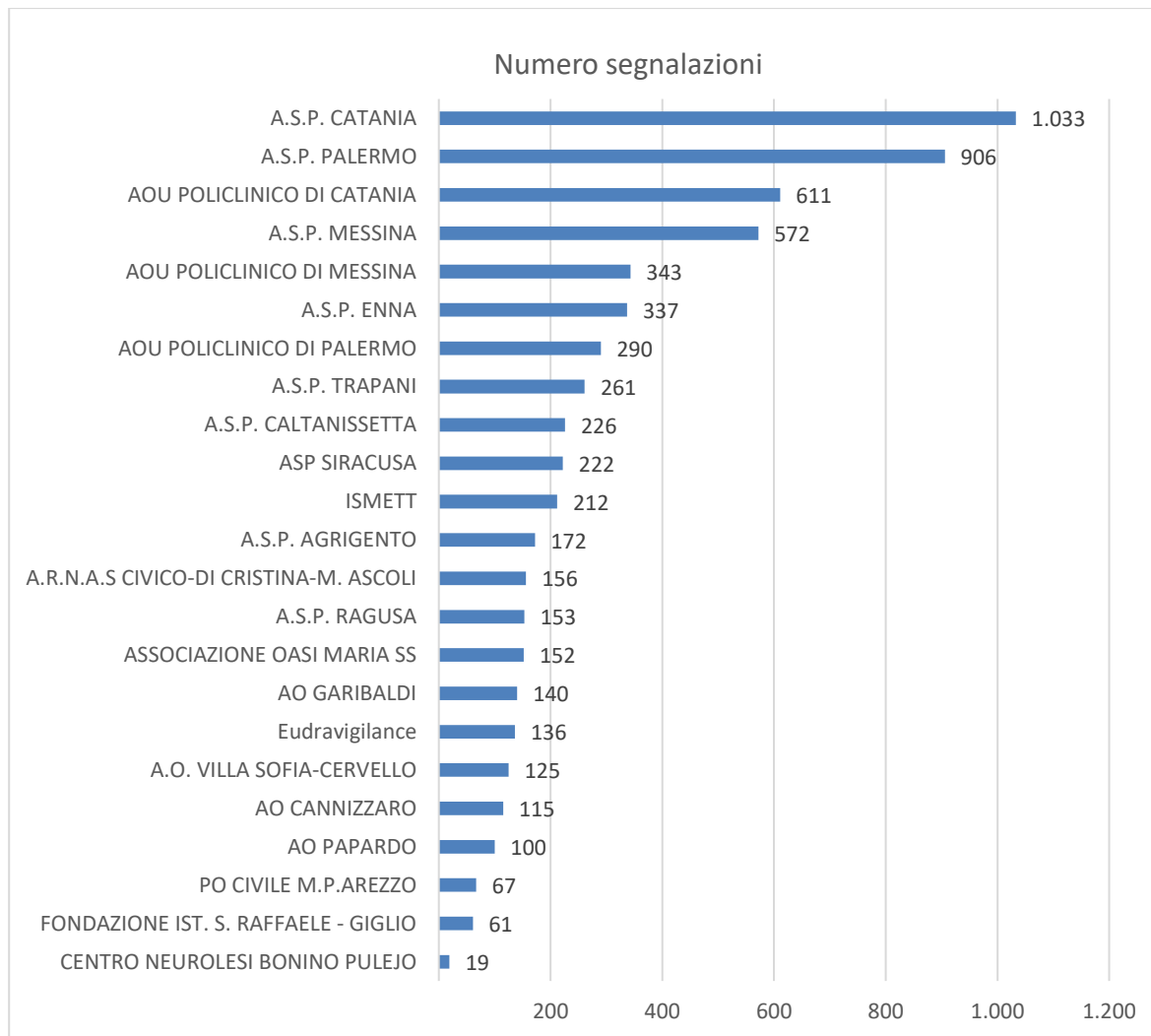
(*) **FONTE: Dati ISTAT 2021, popolazione residente al 1 gennaio 2022 (<http://dati.istat.it>)**

- Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni/100.000 abitanti. La Sicilia ha raggiunto nel 2021 un tasso di segnalazione di 132,6/100.000 abitanti, con un notevole incremento rispetto al 2020.
- Anche il tasso di segnalazione nazionale ha mostrato un rilevante incremento nel 2021 rispetto al 2020 (268,6 vs 70,1 per 100.000 abitanti).
- Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti a livello regionale, nel 2021 la Regione Sicilia si è classificata in 17^a posizione nell'ambito nazionale.
- Le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono state fortemente influenzate dall'elevato numero di reports di Vaccini anti-Covid19, anche a seguito all'attivazione di progetti specifici di vaccinovigilanza.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI SICILIANE

Di seguito viene riportata la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (**Figura 1**) nell'anno 2021.

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per struttura sanitaria nell'anno 2021 (tot=**6409**)



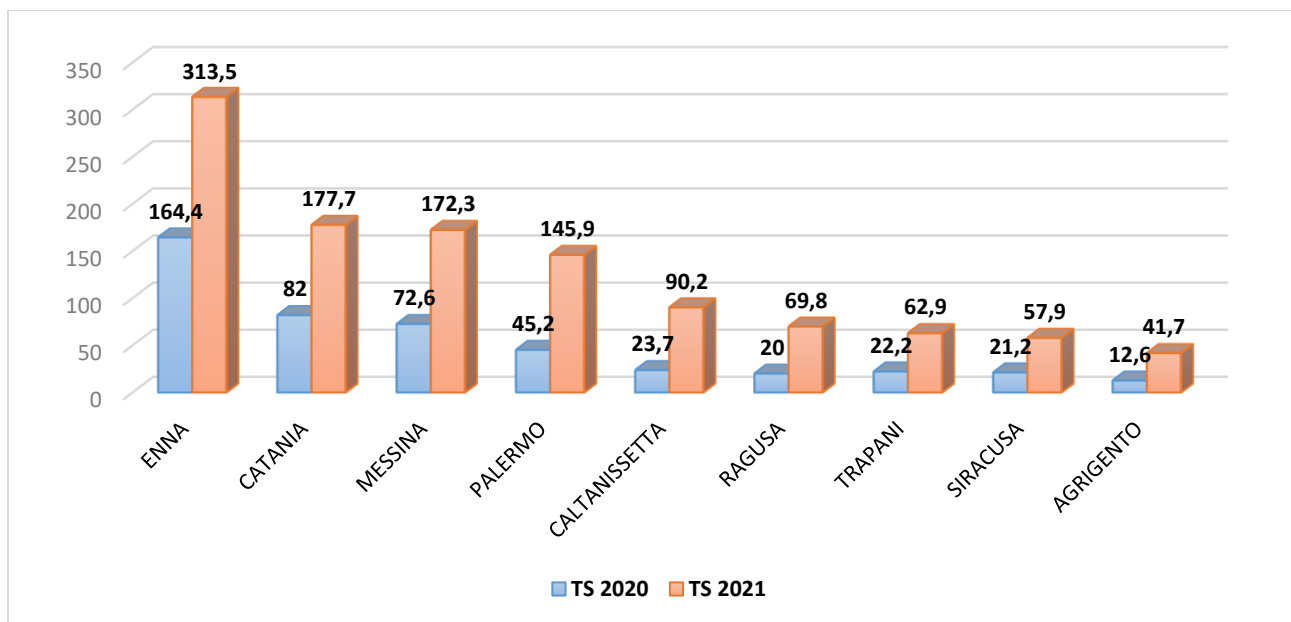
SINTESI DEI DATI

- A livello regionale, diversamente dagli anni precedenti, si osserva un maggiore contributo delle strutture territoriali (60,6 %).
- Nel 2021 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'ASP di Catania (n=1033), seguito dall'ASP di Palermo (n=906) e dall'AOU Policlinico di Catania (n=611).
- In generale è stato osservato un incremento del numero di segnalazioni per la gran parte delle strutture sanitarie siciliane nel 2021 rispetto al 2020.

SUDDIVISIONE PER PROVINCIA

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (**Figura 2**) e aggregando le strutture sanitarie per città di appartenenza, si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato nel 2021 sono risultate Enna, Catania e Messina. In tutte le province è stato osservato un aumento nel 2021 rispetto all'anno precedente.

Figura 2. Tassi di segnalazione (TS)/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana (anni 2020-2021)

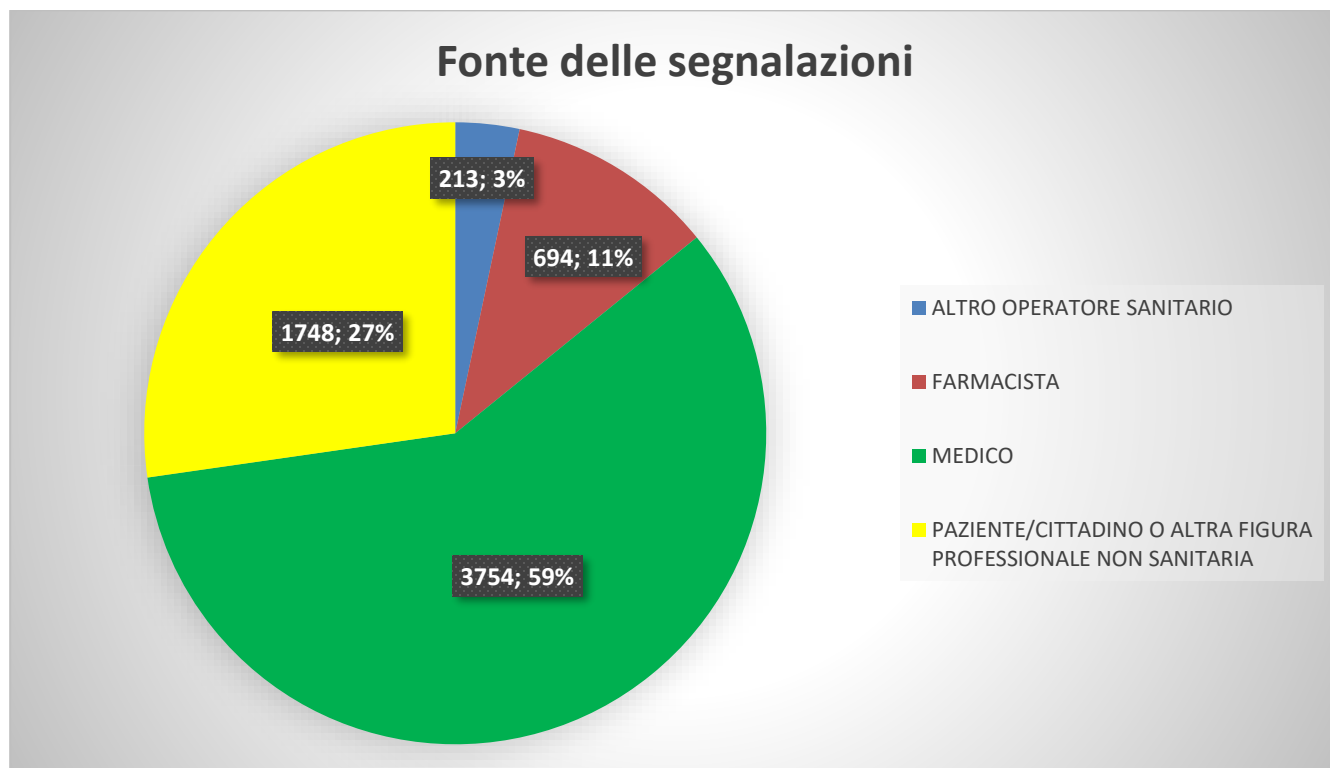


FONTE DELLE SEGNALAZIONI

Relativamente alla fonte delle segnalazioni, in **Figura 3** viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane per tipologia di segnalatore nell'anno 2021.

La maggior parte delle segnalazioni è stata inviata da medici (n = 3754; 59%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere, IRCCS e policlinici universitari; numerose sono state anche le segnalazioni inviate da pazienti/cittadini/professionisti non sanitari (n = 1748; 27%), mentre in percentuale ridotta, sono risultate quelle provenienti da farmacisti (n = 694; 11%) e altri operatori sanitari (infermieri, biologi, ecc.) (n = 213; 3%). Nel 2021 le segnalazioni sono state spontanee nel 93.8% dei casi e provenienti da studio o da usi individuali nel 6.2%.

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per “fonte” nel 2021

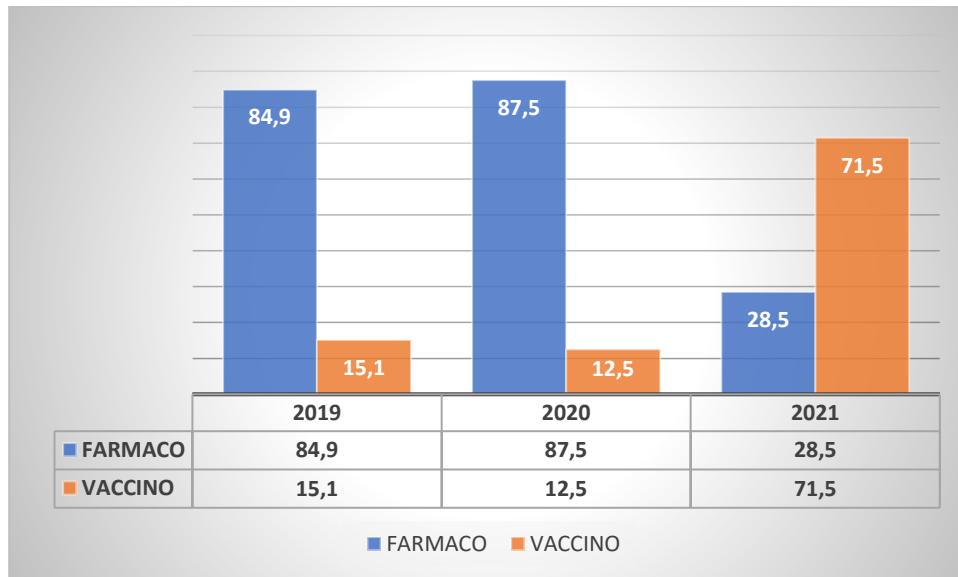


Note: “*medico*” è una voce “univoca”, inserita dall’AIFA a partire dal 22/11/2017 e che include sia i medici di medicina generale che quelli ospedalieri. Paziente/cittadino o altra figura professionale include anche avvocati e forze armate.

REPORTING DI FARMACI E VACCINI

In **Figura 4** è descritto il reporting relativo a farmaci e vaccini nell’ultimo triennio. Nel 2021 si osserva una maggiore prevalenza delle segnalazioni da vaccini (71,5%) rispetto al biennio precedente. Ciò rappresenta una inversione di tendenza rispetto agli anni precedenti in cui il reporting era soprattutto caratterizzato da segnalazioni di ADR da farmaci. Questa inversione è principalmente dovuta all’elevato numero di segnalazioni di sospette ADR da vaccini anti-Covid19.

Figura 4. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel triennio 2019-2021



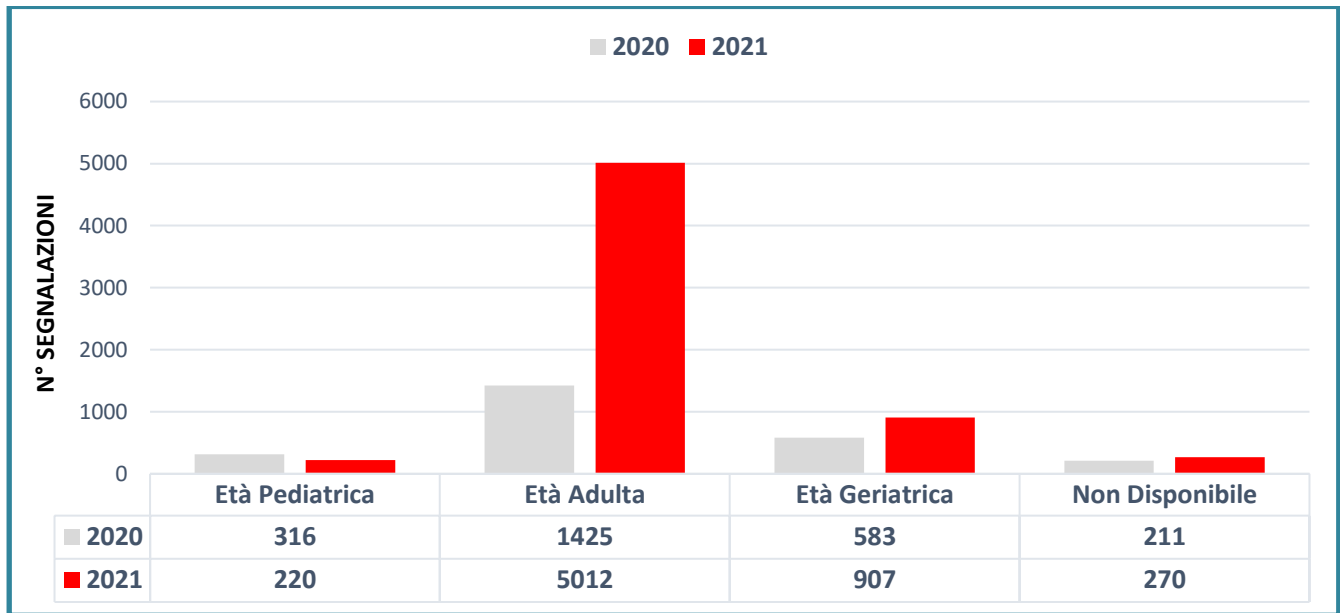
Riepilogo delle caratteristiche delle segnalazioni siciliane nell'anno 2021

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Prendendo in considerazione le 6.409 schede di segnalazione pervenute nel 2021 nella Regione Sicilia, si evidenzia quanto segue:

- Le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore i soggetti di sesso femminile con una percentuale pari al 59,2% (n = 3792); nel 1,8% delle schede (n = 116) il sesso del paziente non è stato specificato.
- Le segnalazioni hanno riguardato prevalentemente pazienti adulti (n=5.012; 78,2 %), seguiti da pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (n= 907; 14,2%) e pediatrici (età <18 anni) (n=220; 3,4%). In 270 schede l'età non è stata descritta (**Figura 5**). Nei pazienti pediatrici sono state registrate 89 schede riguardante neonati/infanti (da 0 a meno di 2 anni), 40 relative a bambini (da 2 anni a meno di 12 anni), 91 ad adolescenti (da 12 anni a meno di 18 anni). L'età media (\pm DS) dei pazienti è risultata di $47,3 \pm 16,4$ anni.
- Rispetto all'anno precedente, nel 2021 c'è stata una diminuzione del reporting nella fascia di età inferiore ai 18 anni, mentre si è visto un aumento nelle altre fasce d'età.

Figura 5. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2020-2021



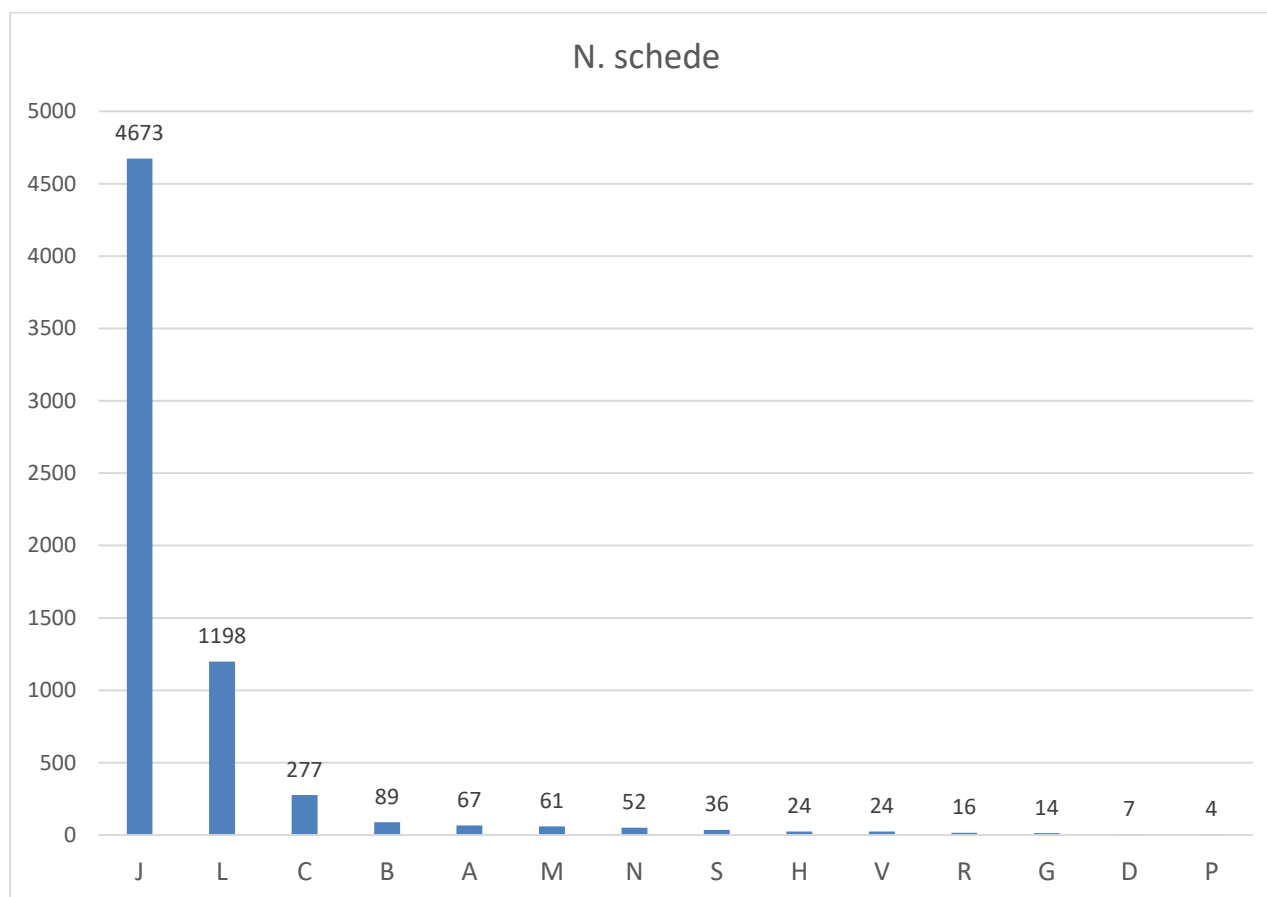
I FARMACI MAGGIORMENTE IMPUTATI COME CAUSA DI ADR

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

Le categorie di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antinfettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=4.673 principi attivi presenti nelle schede del 2021), seguiti da farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=1.198), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=277), e farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n=89).

Analizzando le schede per specifica classe terapeutica (ATC quarto livello) (**Tabella 3**), le categorie maggiormente segnalate nell'anno 2021 sono state quelle dei vaccini virali (J07BX, principalmente vaccini Covid-19) (n=4.435), seguiti dagli inibitori del TNF- α (L04AB) (n=1.198), dagli immunosoppressori selettivi (L04AA) (n=205), dagli inibitori dell'interleuchina (L04AC) (n=203), e dagli inibitori di HMG-CoA reduttasi (C10AA) (n=195).

Figura 6. Distribuzione dei principi attivi segnalati nell'anno 2021 classificati per ATC 1° livello



Nota: i numeri elencati si riferiscono ai principi attivi indicati come sospetti nelle 6409 segnalazioni regionali; ciascuna segnalazione può contenere più di un principio attivo sospetto.

Tabella 3. Classi farmacologiche (ATC 4° livello) più frequentemente riportate nell'anno 2021 (≥ 20 segnalazioni)

Classi farmacologiche	ATC 4° Livello	N° Segnalazioni
Altri vaccini virali (Vaccini Covid-19)	J07BX	4435
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	L04AB	434
Immunosoppressori selettivi	L04AA	205
Inibitori dell'interleuchina	L04AC	203
Inibitori della HMG CoA reduttasi	C10AA	195
Vaccini meningococcici	J07AH	64
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	B01AC	42
Altri immunosoppressori	L04AX	42
Altri inibitori della protein-chinasi	L01EX	41
Bifosfonati	M05BA	35
Vaccini batterici e virali in associazione	J07CA	30
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	C10AX	28

Altre sostanze alchilanti	L01XX	28
Vaccini per il morbillo	J07BD	28
Associazioni di vari modificatori dei lipidi	C10BA	25
Vaccini pneumococcici	J07AL	25
Interferoni	L03AB	24
Analoghi del recettore GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)	A10BJ	22
Inibitori di PD-1/PDL-1	L01FF	22
Sostanze anti-neovascolarizzazione	S01LA	20

Circa il 70% delle segnalazioni ricevute in Sicilia nel 2021 si riferisce a vaccini Covid-19. Relativamente ai farmaci, si evidenzia un numero elevato di segnalazioni da inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa, immunosoppressori selettivi e inibitori dell'interleuchina, probabilmente attribuibile sia a normative regionali che all'esecuzione di progetti di farmacovigilanza attiva riguardanti queste classi farmacologiche.

Inoltre si osserva un reporting considerevole da inibitori della HMG CoA reduttasi che potrebbe essere correlato al quadro normativo regionale previsto per la prescrizione di anti-PCSK9 il cui impiego è subordinato alla terapia continuativa per almeno 6 mesi con statine ad elevata potenza, con attestazione di inefficacia o mancata tollerabilità.

Sul totale delle segnalazioni (n = 6409), sono state indicate come sospetti 324 sostanze medicinali differenti. In **Tabella 4** vengono riportati i principi attivi farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2021.

I principi attivi associati a un maggior numero di segnalazioni sono stati: vaccino mRNA anti Covid-19 (Comirnaty) (n=2812), vaccino adenovirale anti-covid-19 (Vaxzevria) (n=1209), vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax) (n=374), Adalimumab (n=208) e Infliximab (n=104).

Una maggiore percentuale di ADR gravi rispetto al totale delle schede per ciascun principio attivo, considerando un numero minimo di 15 schede di segnalazione, si evidenzia da parte di Bevacizumab (87,5%); Desametasone (81,2%); Venetoclax (76,5%); Natalizumab (61,1%) e Pembrolizumab (56,2%).

Tabella 4. Principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2021 (≥ 15 segnalazioni)

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Vaccino mRNA Covid-19 (Comirnaty)	2812	661	23,5
Vaccino adenovirale Covid-19 (Vaxzevria)	1209	251	20,8
Vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax)	374	111	29,7
Adalimumab	208	18	8,6
Infliximab	104	21	20,2
Atorvastatina	91	5	5,5
Ustekinumab	87	14	16,1
Etanercept	86	6	7,0
Rosuvastatina	66	4	6,1
Vaccino meningococco B	54	13	24,1
Vedolizumab	48	18	37,5
Secukinumab	45	1	2,2
Vaccino adenovirale Covid-19 (Janssen)	39	8	20,5
Clopidogrel	36	3	8,3
Nintedanib	33	0	n.v.
Ezetimibe	28	2	7,1
Ixekizumab	27	4	14,8
Apremilast	27	0	n.v.
Vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella	25	3	12
Interferone beta	24	5	20,8
Vaccino esavalente	24	1	4,2
Dimetilfumarato	23	7	30,4
Acido Alendronico	23	6	26,1
Golimumab	23	2	8,7
Simvastatina	22	2	9,1
Vaccino pneumococcico 13valente	21	1	4,8
Abatacept	19	0	n.v.
Rosuvastatina/ezetimibe	18	0	n.v.
Natalizumab	18	11	61,1
Venetoclax	17	13	76,5
Desametasone	16	13	81,2
Pembrolizumab	16	9	56,2
Bevacizumab	16	14	87,5
Teriflunomide	15	7	46,7
Baricitinib	15	0	n.v.
Guselkumab	15	0	n.v.

n.v.: non valutabile

COSA È STATO SEGNALATO

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 6.409 schede di segnalazione dell'anno 2021 sono state 19.270 (in media 3 reazioni avverse per scheda).

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

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che rappresenta 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 2021 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 5**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (n=3713; 57,9% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (n=2.276; 35,5%) e da quelle del sistema nervoso (n=2.223; 34,7%).

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2021

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi*	% sul totale (n=6409)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	3.713	57,9
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	2.276	35,5
Patologie del sistema nervoso	2.223	34,7
Patologie gastrointestinali	1.244	19,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1.064	16,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	554	8,6
Patologie vascolari	509	7,9
Esami diagnostici	423	6,6
Patologie del sistema emolinfopoietico	349	5,4
Patologie cardiache	337	5,3
Disturbi psichiatrici	304	4,7
Patologie dell'orecchio e del labirinto	294	4,6
Patologie dell'occhio	284	4,4
Infezioni ed infestazioni	254	4,0
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	108	1,7

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	95	1,5
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	73	1,1
Patologie renali e urinarie	59	0,9
Disturbi del sistema immunitario	55	0,9
Patologie epatobiliari	49	0,8
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	34	0,5
Procedure mediche e chirurgiche	19	0,3
Patologie endocrine	17	0,3
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	4	0,06
Problemi di prodotto	4	0,06
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0,04
Circostanze sociali	2	0,03

*il numero di reazioni avverse presenti nelle schede di segnalazione è superiore al numero totale di segnalazioni (n=6409)

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate (termine PT) sono state: piressia/iperpiressia (n=1798), cefalea (n=1441), dolore in sede di iniezione (n=887), mialgia (n=887) e astenia (n=752) (**Tabella 6**).

Tabella 6. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2021 (ADR>100).

Reazioni avverse*	N. schede
Piressia/iperpiressia	1.798
Cefalea	1.441
Dolore in sede di iniezione	887
Mialgia	887
Astenia	752
Nausea/vomito	719
Dolore a un arto	508
Brividi	350
Parestesia	284
Farmaco inefficace	272
Diarrea	260
Prurito	257
Dolore	256
Malessere	228
Vertigine	216
Linfoadenopatia	210
Dispnea	205

Dolore addominale	188
Orticaria	174
Perdita di risposta terapeutica	174
Eritema	173
Tachicardia	170
Dolore toracico	155
Dolore muscoloscheletrico	142
Stato confusionale	133
Sensazione di freddo	128
Capogiro	128
Sonnolenza	122
Eruzione cutanea	117
Psoriasi riacutizzata	107

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

DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE GRAVI

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2021 sono state in totale 1488, pari al 23,2% delle 6409 totali. Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 336 casi riguardavano ADR che hanno causato ospedalizzazione o prolungamento della degenza ospedaliera, 134 schede erano relative ad invalidità grave o permanente, 129 riguardavano pazienti in pericolo di vita, 47 casi riportavano il decesso del paziente, 1 caso riguardava anomalie congenite/deficit del neonato. Inoltre, 841 casi sono stati considerati gravi in quanto condizioni clinicamente rilevanti, definite come tali secondo il giudizio clinico del segnalatore o sulla base della lista degli eventi medici importanti (IME List), redatta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Sul totale delle segnalazioni di ADR gravi (n=1488), il 20,9% dei casi ha riguardato ipertensione/ipertensione, l'11,2% astenia ed il 7,1% dispnea (**Tabella 7**).

Tabella 7. Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate (≥ 50 segnalazioni)

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Piressia/ Iperpiressia	311
Astenia	166
Dispnea	105
Mialgia	84
Vomito	83
Parestesia	82
Dolore a un arto	79
Dolore toracico	77
Nausea	76

Artralgia	71
Farmaco inefficace	70
Tachicardia	70
Diarrea	65
Perdita di coscienza	55

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

Considerato il numero elevato di segnalazioni pervenuto nel 2021, viene riportata una descrizione dettagliata delle segnalazioni di ADR gravi da vaccini Covid-19 in **Tabella 8**. Si evidenziano per tutti i vaccini in modo particolare reazioni avverse, quali piressia/iperpiressia, cefalea ed astenia. Sono inoltre presenti anche episodi clinicamente rilevanti, quali miocarditi e pericarditi per il vaccino Comirnaty e trombosi venosa sia per il Comirnaty che per il Vaxzevria. Sono stati riportati anche 8 casi di Sindrome Trombotica-Trombocitopenica (Sindrome VITT) da vaccino Vaxzevria.

In **Tabella 9** vengono descritte le segnalazioni da farmaci e altri vaccini principalmente imputati nelle reazioni avverse gravi. Si osservano prevalentemente schede da farmaci biologici anti-TNF alfa e oncologici. Per molti principi attivi biologici sono state riportate numerose segnalazioni di mancata efficacia terapeutica e riacutizzazione di malattia.

Tabella 8. Vaccini Covid-19 maggiormente causa di ADR gravi

Principi attivi (N. reports con ADR gravi)	ADR gravi segnalate (riportate in almeno 10 segnalazioni)
Vaccino mRNA Covid-19 (Comirnaty) (n=661)	Piressia/iperpiressia (119); cefalea (104); astenia (82); eruzione cutanea (67); dispnea (59); nausea/vomito (59); parestesia (57); dolore toracico (55); tachicardia (43); dolore a un arto (41); ipertensione (41); artralgia (40); Covid-19 (39); mialgia (36); perdita di coscienza (31); vertigine (31); dolore (28); diarrea (26); stato confusionale (26); ipotensione (25); pericardite (25); dolore addominale (24); reazione in sede di iniezione (22); linfadenopatia (21); sincope (20); brividi (19); malessere (18); tosse (18); infezione da Sars-Cov-2 asintomatica/ paucisintomatica (15); miocardite/miopericardite (14); tremore (14); capogiro (13); trombosi venosa (13); disfagia (12); disturbi mestruali (12); prurito (12); edema della laringe (11); sensazione di bruciore (11); sonnolenza (11); tumefazione periferica (11); visione offuscata (11); compromissione della visione (10); D-dimero della fibrina aumentato (10); herpes zoster (10)
Vaccino adenovirale Covid-19 (Vaxzevria) (n=251)	Piressia/iperpiressia (111); cefalea (81); astenia (46); nausea/vomito (43); mialgia (29); dispnea (28); eruzione cutanea (26); dolore a un arto (25); trombosi venosa (21); tachicardia (21); brividi (18); reazione in sede di iniezione (18); artralgia (17); ipertensione (17); diarrea (16); stato confusionale (15); vertigine (13); dolore addominale (12); parestesia (12); perdita di coscienza (12); trombocitopenia (11); dolore muscoloscheletrico (11); dolore (10); tremore (10)
Vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax) (n=111)	Piressia/Iperpiressia (26); Astenia (14); Cefalea (13); Eruzione cutanea (11)

Tabella 9. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (≥ 10 segnalazioni)

PRINCIPI ATTIVI	ADR segnalate
Infliximab (21)	Diarrea (5); perdita di risposta terapeutica (5); piressia (3); ematochezia (3); dolore addominale (3); sindrome simil-lupoide (2); dispnea (2); rettocolite ulcerativa (2); anemia (1); bradicardia (1); proctalgia (1); infiammazione gastrointestinale (1); emorragia rettale (1); astenia (1); alterazione dell'andatura (1); edema della faccia (1); condizione aggravata (1); farmaco inefficace (1); eteroplasia (1); ascesso anale (1); infezione polmonare (1); cellulite (1); infezione delle vie urinarie da escherichia (1); covid-19 (1); varicella (1); artralgia (1); dolore a un arto (1); fibroadenoma della mammella (1); adenocarcinoma (1); cefalea (1); nefrolitiasi (1); orticaria (1); ipotensione (1); rossore (1)
Adalimumab (18)	Perdita di risposta terapeutica (5); polmonite (3); defecazioni frequenti (2); farmaco inefficace (2); insufficienza cardiaca (1); pancreatite acuta (1); morbo di Crohn (1); stenosi ileale (1); piressia (1); reazione in sede di iniezione (1); ascesso di un arto (1); infezione da <i>mycobacterium fortuitum</i> (1); sindrome simil-lupoide (1); artropatia psoriasica (1); artralgia (1); borsite (1); cancro della tiroide (1); melanoma maligno (1); carcinoma basocellulare (1); massa polmonare (1); lesione cutanea (1); esfoliazione cutanea (1); eczema (1); eruzione cutanea papulare (1)
Vedolizumab (18)	Dolore addominale (4); Morbo di Crohn (3); diarrea (6); ematochezia (3); farmaco inefficace (3); perdita di risposta terapeutica (3); covid-19 (2); peso diminuito (2); anemia (1); anemia emolitica <i>Coombs</i> positiva (1); infarto miocardico (1); fistola anale (1); colite ulcerativa (1); emorragia rettale (1); feci mucose (1); nausea (1); vomito (1); piressia (1); astenia (1); edema periferico (1); non rispondente alla terapia (1); ascesso anale (1); polmonite batterica (1); herpes zoster oftalmico (1); proteina c-reattiva aumentata (1); artralgia (1); cancro della prostata (1); adenocarcinoma (1); tosse (1); trombosi venosa profonda (1)
Bevacizumab (14)	Edema maculare (11); farmaco inefficace (11); sostituzione del prodotto (5); compromissione della visione (4); emorragia retinica (3); edema retinico (1); osteonecrosi della mandibola/mascella (1)
Filgrastim (14)	Neutropenia (10); farmaco inefficace (6); conta dei neutrofili diminuita (3); non rispondente alla terapia (2); piressia (1); conta dei leucociti diminuita (1); conta delle piastrine diminuita (1); artralgia (1); dispnea (1); iperidrosi (1)
Ustekinumab (14)	Morbo di Crohn (2); farmaco inefficace (2); perdita di risposta terapeutica (2); anemia (1); sindrome coronarica acuta (1); proctalgia (1); colite ulcerativa (1); enterite (1); diarrea (1); dolore addominale (1); vomito (1); ostruzione intestinale (1); diverticolite (1); nasofaringite (1); infezione da <i>campylobacter</i> (1); covid-19 (1); carcinoma a cellule transizionali (1); tumore del polmone (1); cefalea (1); ipertensione polmonare (1); psoriasi (1); eczema (1)
Desametasone (13)	Farmaco inefficace (12); edema maculare (9); cisti retinica (2); degenerazione maculare (1); edema retinico (1)
Vaccino Meningococco B (13)	Piressia/iperpiressia (10); vomito (4); dolore addominale (2); cefalea (2); perdita di coscienza (2); pianto (1); dolore in sede di iniezione (1); mialgia (1); epilessia da piccolo male (1); crisi convulsiva (1); ipotonia (1); stato confusionale (1); allucinazione (1); irritabilità (1); disturbo del comportamento (1); arresto respiratorio (1); eritema (1)
Venetoclax (13)	Neutropenia (8); pancitopenia (3); insufficienza midollare (1); melena (1); malessere (1); deterioramento dello stato di salute fisica generale (1); troponina aumentata (1); sindrome da lisi tumorale (1); edema polmonare acuto (1)

Ranibizumab (12)	Edema maculare (10); farmaco inefficace (9); compromissione della visione (2); emorragia della coroide (1); edema retinico (1)
Natalizumab (11)	COVID-19 (2); leucoencefalopatia multifocale progressiva (2); trombocitopenia (1); piressia (1); ipersensibilità (1); sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (1); herpes zoster (1); cefalea (1); epilessia (1); parosmia (1); disturbo del gusto (1); afasia (1); disgrafia (1); lesione del sistema nervoso centrale (1); disturbo della lettura (1); broncospasmo (1); tosse (1); eritema (1)
Vaccino Difterite/Epatite B Ricombinante /Haemofilus Influenzae B / Pertosse/ Poliomelite /Tetano (10)	Piressia/iperpiressia (6); vomito (2); prurito (2); crisi convulsiva (2); astigmatismo (1); diarrea (1); stipsi (1); encefalite (1); congiuntivite (1); herpes orale (1); appetito ridotto (1); epilessia da piccolo male (1); convulsione febbrile (1); ipotonia (1); disturbo del sonno (1); disturbo dello spettro autistico (1); irritabilità (1); irrequietezza (1); orticaria (1); reazione cutanea (1); dermatite (1); pallore (1)
Vaccino Morbillo/ Parotite/Rosolia/Varicella (10)	Piressia/iperpiressia (8); prurito (4); eruzione cutanea (3) sonnolenza (3); irritabilità (3); diarrea (2); dolore addominale (2); vomito (2); ematoma (2); trombocitopenia (1); ecchimosi (1); petecchie (1)

COMMENTI CONCLUSIVI

- L'andamento del reporting di farmacovigilanza della Regione Sicilia nel 2021 ha evidenziato un incremento importante rispetto all'anno precedente ($\Delta= 152,8\%$), con un tasso di segnalazione pari a 132,6 per 100.000 abitanti. L'aumento osservato, consistente con quanto emerge anche dai dati provenienti dalle altre regioni, può essere considerato come una conseguenza alla maggiore sensibilizzazione alla segnalazione di eventi avversi osservati in seguito a vaccinazione Covid-19.
- Nel 2021 è stata osservata una rilevante partecipazione dei pazienti alla segnalazione e un maggiore contributo delle strutture sanitarie territoriali rispetto a quelle ospedaliere.
- La maggior parte delle segnalazioni siciliane ha riguardato i Vaccini Covid-19, prevalentemente associati ad eventi avversi non gravi. Tuttavia, alcune reazioni avverse clinicamente rilevanti, quali ad esempio miocardite e pericardite, sindrome VITT ed eventi trombotici, sono state riportate dagli operatori sanitari regionali, dando un importante contributo ai sistemi di farmacovigilanza per la definizione del profilo di sicurezza dei vaccini Covid-19.
- Altri farmaci imputati frequentemente nelle segnalazioni siciliane sono stati alcuni biologici immunomodulatori, alcuni antitumorali, e le statine. Tali segnalazioni sono in parte attribuibili a disposizioni regionali relative alla prescrizione e dispensazione e all'esecuzione specifica di progetti di farmacovigilanza attiva riguardanti alcune di queste classi farmacologiche.
- Tra le reazioni avverse maggiormente segnalate nel 2021 vi sono anche svariati casi di riduzione della risposta terapeutica o inefficacia da farmaci biologici. Secondo le attuali disposizioni regolatorie, la mancata efficacia di un farmaco può essere segnalata ai sistemi di farmacovigilanza solo quando associata a reazioni avverse o a peggioramento della condizione clinica del paziente conseguente a tale inefficacia. Nei casi in cui non siano presenti tali condizioni, la segnalazione va inviata esclusivamente al Titolare AIC del farmaco. A tal proposito, l'AIFA ha pubblicato le linee guida sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa relative a mancanza di efficacia, da cui è stato inoltre elaborato il documento regionale "Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini" (Regione

Siciliana Assessorato Della Salute, Prot. 45926 del 19/10/2021). I documenti sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Gestione_segna_lazioni_Inefficacia_RNF_Maggio_2021.pdf

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2021-10/Modalit%C3%A0%20di%20gestione%20delle%20segnalazioni%20di%20mancata%20efficacia%20di%20farmaci%20e%20vaccini.pdf>

- Si invitano tutti gli operatori sanitari a fornire dati completi per le segnalazioni inviate ed eventuali informazioni di follow-up, che risultino essenziali per la valutazione dell'imputabilità farmaco-ADR, in modo particolare per quello che riguarda le reazioni avverse gravi o fatali.