SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Analisi delle segnalazioni di reazione avversa da farmaco (ADR) nell'AUSL Reggio Emilia nell'anno 2019

A cura di :
Elisa Iori – Lidia Fares
Federica Biagioni

Dipartimento Assistenza Farmaceutica
Responsabile Dott.ssa Federica Gradellini

Introduzione

L'attuale sistema italiano di Farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), gestita da AIFA, che consente a tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri ecc.) e ai cittadini di segnalare sospette reazioni avverse a farmaci e a vaccini.

Nel corso del 2019 in Emilia-Romagna sono state inserite **3.674** segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci o a vaccini, con un calo delle segnalazioni pari al 37% rispetto all'anno precedente. Il decremento è verosimilmente riconducibile alla conclusione dei progetti di Farmacovigilanza attiva multiregionali e regionali - verificatasi al termine dell'anno 2018. Tali progetti avevano tra i diversi obiettivi la promozione della cultura della farmacovigilanza e l'aumento delle segnalazioni di sospette ADR.

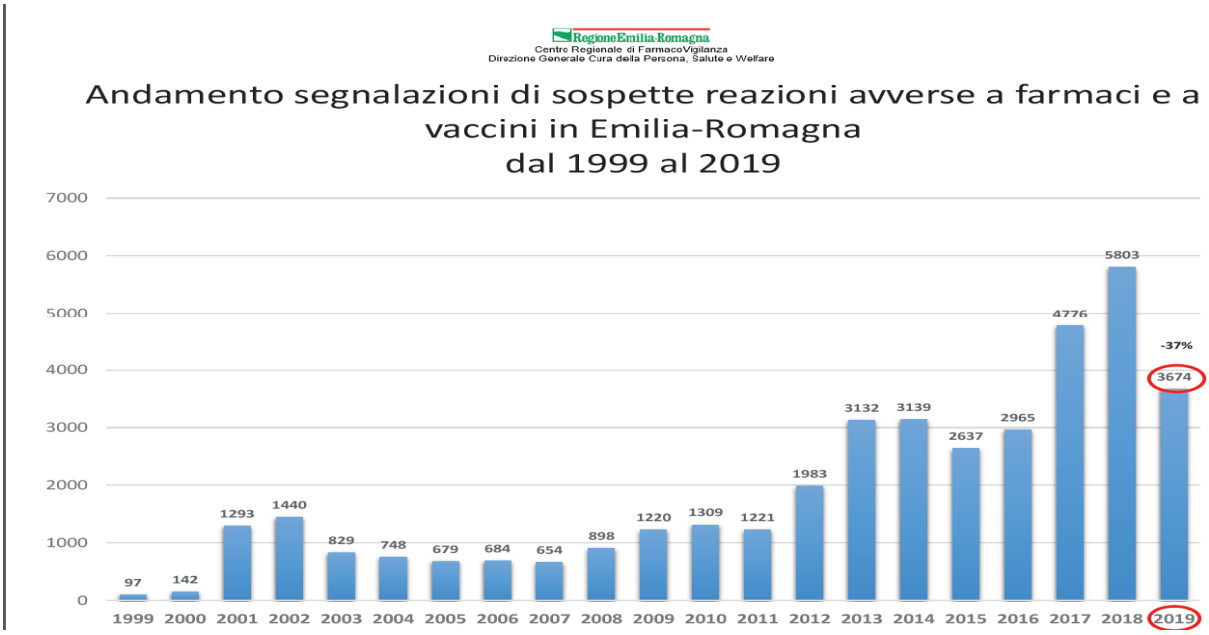


Figura 1 : Andamento segnalazioni dal 1999 al 2019

Resta costante un alto ricorso (71% del totale) al sistema di segnalazione informatizzato, che come noto rappresenta la modalità di segnalazione auspicata in quanto facilità sia la segnalazione e sia la sua gestione.

RegioneEmilia-Romagna
Centro Regionale di FarmacoVigilanza
Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Tasso complessivo di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci e a vaccini per struttura sanitaria
Anni: 2017 - 2018 - 2019

Struttura sanitaria	N segnalazioni 2017	N segnalazioni 2018	N segnalazioni 2019	var % 2018/2019	Invio tramite vigifarmaco 2019 (n.)	Invio tramite vigifarmaco 2019 (%)
AUSL Piacenza	250	231	154	-33%	99	64%
AUSL Parma	97	93	82	-12%	54	66%
AUSL Reggio Emilia	360	567	248	-56%	144	58%
AUSL Modena	412	421	427	1%	210	49%
AUSL Bologna	566	584	579	-1%	405	70%
AUSL Imola	28	17	16	-6%	6	38%
AUSL Ferrara	460	612	400	-35%	327	82%
AUSL Romagna	1.255	1.928	705	-63%	525	74%
ambito Ravenna	780	965	141	-85%	123	87%
ambito Forlì	89	133	163	23%	157	96%
ambito Cesena	141	109	108	-1%	51	47%
ambito Rimini	245	721	293	-59%	194	66%
Totale AUSL	*3.428*	*4.453*	*2.611*	*-41%*	*1.770*	*68%*
AOSP Parma	287	109	104	-5%	104	100%
AOSP Modena	258	208	202	-3%	165	82%
AOSP Bologna	376	374	309	-17%	305	99%
AOSP Ferrara	250	311	221	-29%	122	55%
IRTS Meldola	155	232	119	-49%	119	100%
IOR	21	47	40	-15%	14	35%
Totale AOSP	*1.347*	*1.281*	*995*	*-22%*	*829*	*83%*
CRFV	4	71	68			
Totale	4.779	5.805	3.674	-37%	2.599	71%

Tabella 2 : andamento ADR divise per singola azienda nel triennio

Fra le figure professionali maggiormente coinvolte nella segnalazione, è prevalsa quella del medico (79% sul totale). Rispetto al 2018, è inoltre emerso un incremento delle segnalazioni da parte dei farmacisti (13% nell'anno 2019 vs 12% nel 2018) e dei cittadini (4% nell'anno 2019 vs 2% nel 2018).

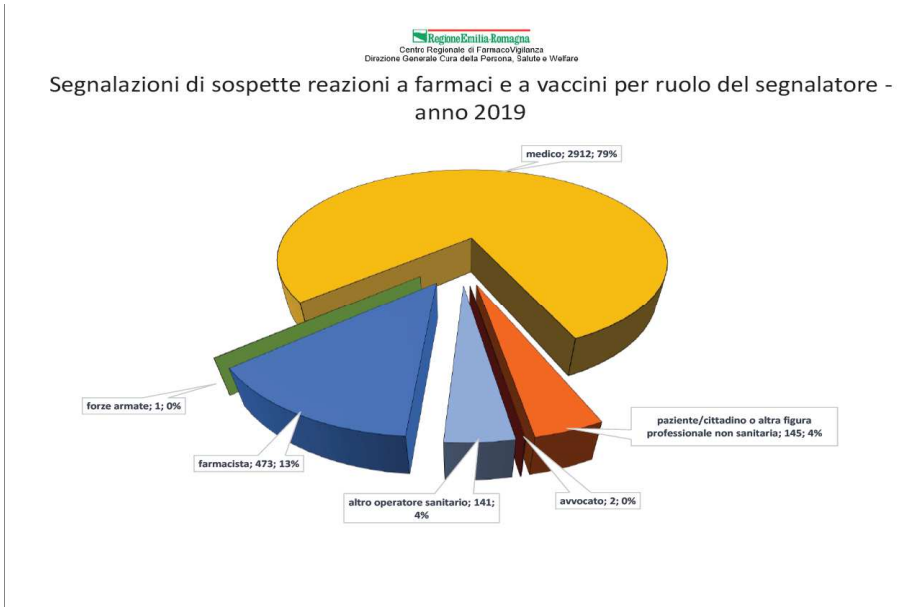


Figura 3 : Fonte segnalazione 2019 andamento regionale

Nel secondo semestre del 2019, più precisamente da Agosto 2019, presso la ASL di Reggio Emilia è iniziato un progetto di FV che ha coinvolto l'ambito Onco Ematologico riprendendo il progetto regionale POEM conclusosi nel 2018. Questo nuovo progetto si intitola: ***"Farmacovigilanza attiva in onco – ematologia: formazione, coinvolgimento e sensibilizzazione degli infermieri addetti alla somministrazione delle ct"***

Nel 2019 era attivo anche il progetto di FV attiva dal titolo ***"Sensibilizzazione dei pazienti e sicurezza d'uso dei farmaci nei centri diabetologici "***seguito da un farmacista in possesso di borsa di studio, grazie al progetto sono state inserite nel corso del 2019 **42 ADR** all'interno della RNF.

Il progetto, presente dal 2016 nella nostra ASL, non ha avuto continuità per tutto il 2019 poiché si è concluso a marzo ed è stato rinnovato, con l'arrivo di un nuovo borsista dedicato, a partire da settembre.

Precisazione : nonostante l'unificazione per l'AUSL di Reggio Emilia rimane la distinzione per la gestone delle ADR tra ASMN e ex-AUSL rispettivamente seguite da 2 diversi responsabili di FV.

Analisi delle segnalazioni

Andamento delle segnalazione di ADRs nell'Azienda USL di Reggio Emilia

Nel corso del 2019 le ADR inserite in RNF sono state **143**, delle quali 42 relative al progetto di FV attiva in ambito diabetologico, le rimanenti 101 sono segnalazioni spontanee. Si registra, rispetto agli anni precedenti, un calo nel numero totale di ADR ricevute questo è dovuto al fatto che nel biennio precedente era attivo il progetto di FV attiva MEREAFaPS - reazioni avverse in Pronto Soccorso che aveva coinvolto i PS di tutti gli ospedali della provincia.

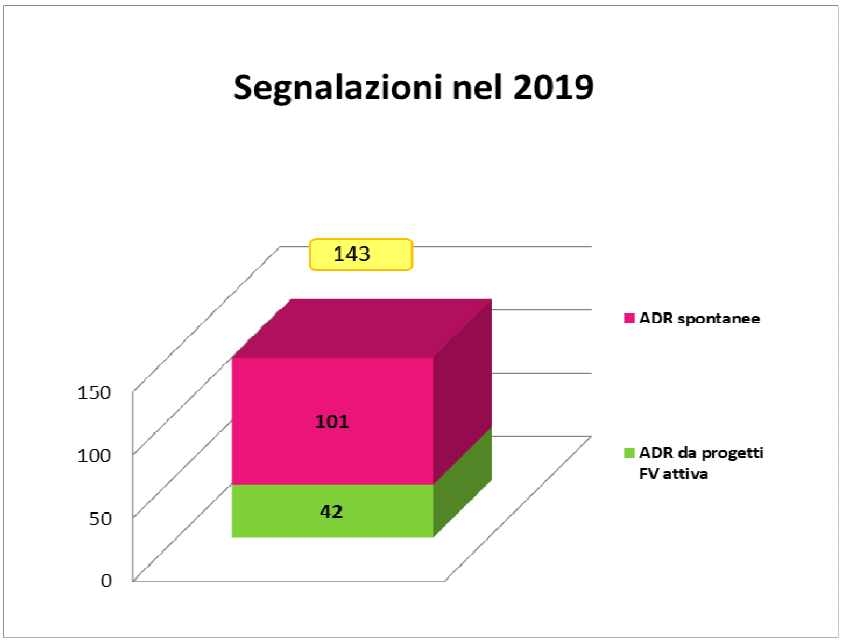


Figura 4 : ADR inserite in RNF nel 2019

Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età

Nel seguente grafico (Fig. 4) è riportato l'andamento delle segnalazioni divise in base al sesso della persona che ha sperimentato la reazione avversa segnalata, la maggior parte delle ADR hanno coinvolto il sesso femminile, tale dato trova riscontro con l'andamento regionale ed è in accordo con la letteratura nazionale ed internazionale per quanto riguarda le fasce di età (Fig. 5) le più interessate sono quelle dai 18-64 anni (adulti) e oltre i 65 anni (anziani), questo dato conferma il trend degli anni precedenti e i dati presenti in letteratura. Come è noto l'invecchiamento della popolazione, la complessità dello stato di salute nell'anziano e l'aumentato uso di farmaci corrisponde ad un incremento del rischio di sviluppare ADR.

Le fasce di età più adulte sono interessate principalmente da ADR relative a farmaci, mentre in età pediatrica il maggior numero di segnalazioni riguarda i vaccini per i quali negli ultimi anni si è registrata una maggiore sensibilità alla segnalazione da parte degli operatori sanitari.

Sul totale delle schede pervenute per alcune (10 schede) non è stato possibile risalire all'età che risulta non definita, si ricorda l'importanza di compilare schede di buona qualità, complete di tutte le informazioni disponibili e non solo quelle obbligatorie, in modo da procedere ad un'accurata valutazione del caso.

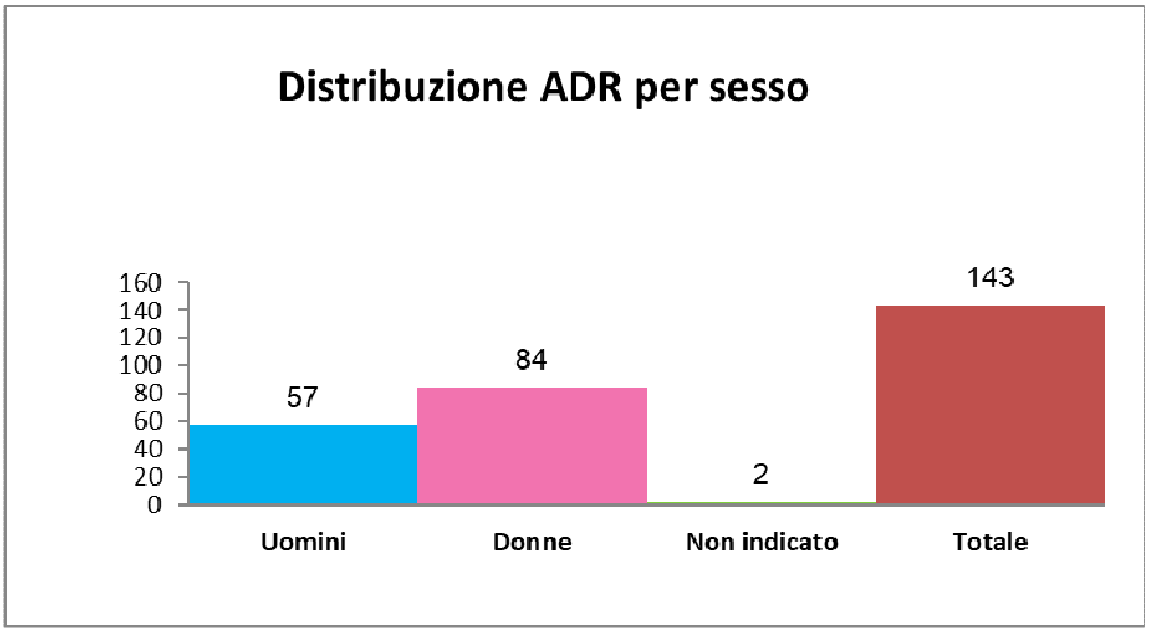


Figura 5 : distribuzione delle segnalazioni per sesso nell'anno 2019

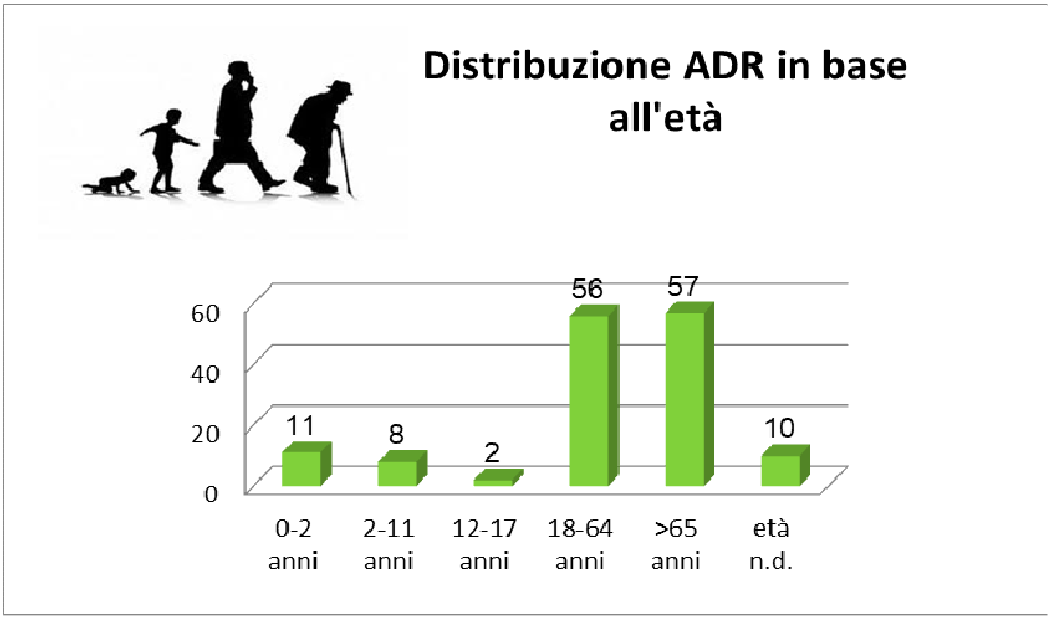


Figura 6 : distribuzione delle segnalazioni per età nell'anno 2019

Fonte della segnalazione

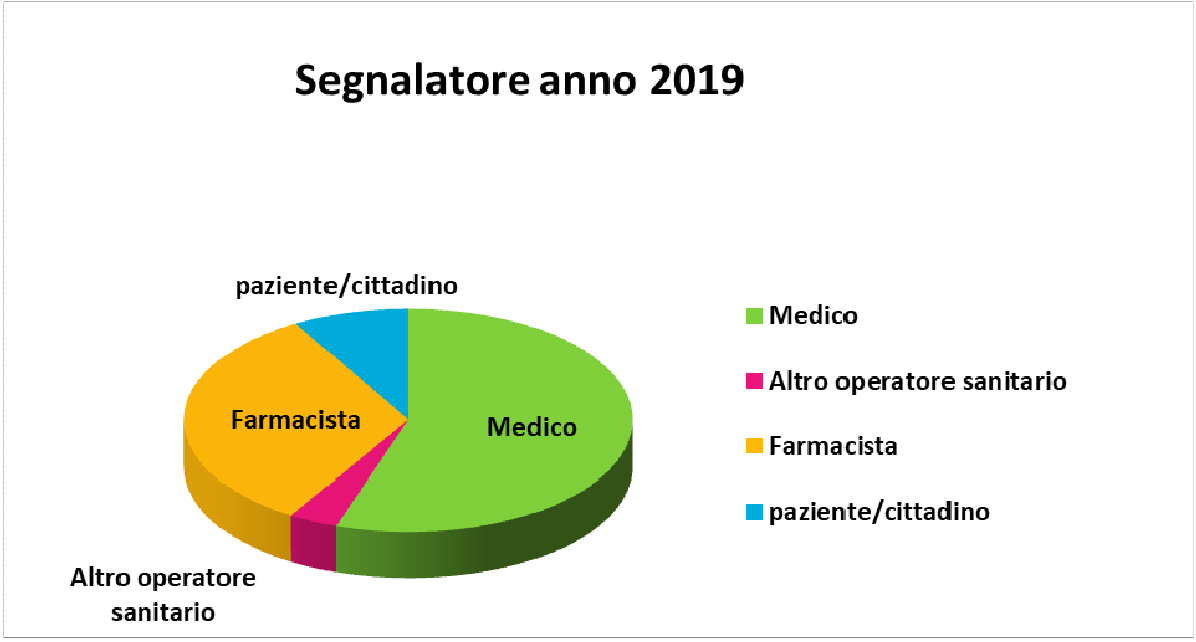


Figura 7 : segnalazioni per fonte, anno 2019

Nel 2019 il maggior contribuito alla segnalazione è dato dai medici con 79 ADR segnalate, poi ci sono i farmacisti, 47 ADR, tra queste ci sono le ADR del progetto di FV attiva che sono segnalate dal farmacista borsista dedicato al progetto, a seguire 12 ADR segnalate da pz/cittadini ed infine 5 ADR segnalate da altri operatori sanitari.

Si ricorda che il cittadino può segnalare compilando la scheda AIFA apposita, più semplificata rispetto a quella pensata per gli operatori sanitari, oppure può segnalare la reazione on-line tramite la piattaforma Vigifarmaco.

Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione avversa

In base alla normativa vigente, una reazione può essere considerata grave quando :

- 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

La reazione è considerata grave anche quando :

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze, per facilitare questa valutazione L'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME Important Medically Event)
- viene riportata la mancanza di efficacia, questo è particolarmente importante per farmaci salvavita, contraccettivi e vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a disturbi congeniti, familiari e genetici; neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi); infezioni ed infestazioni

  Delle **143 ADR** segnalate nel corso del 2019 **11 ADR** (8%) sono state classificate come gravi, la suddivisione in base ai criteri di gravità è riportata in figura :

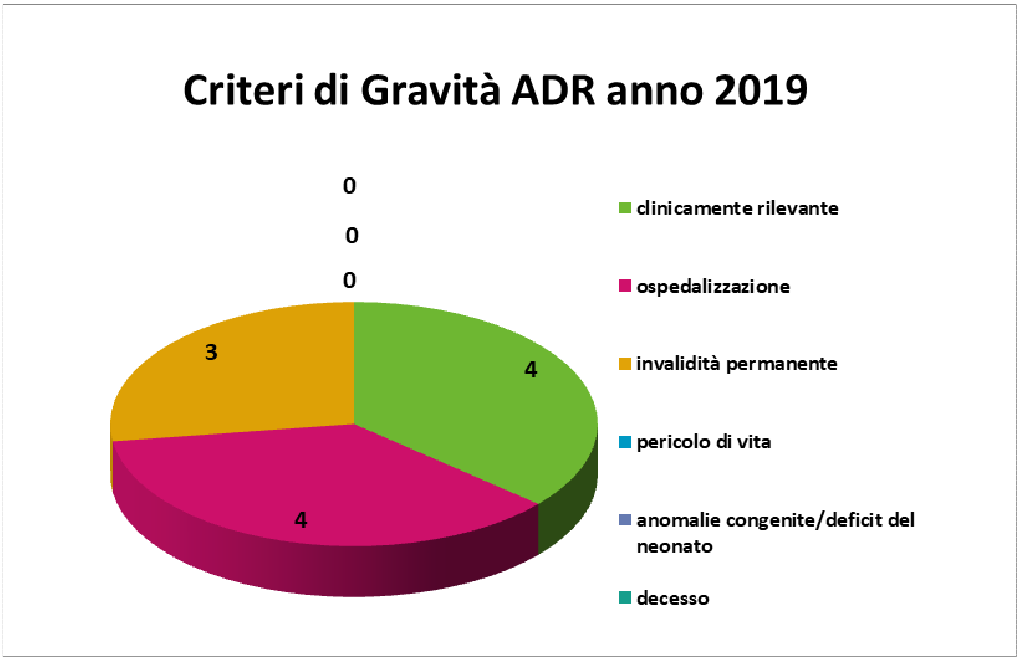


Figura 8 : Criteri di Gravità ADR anno 2019

Si ricorda che è sempre opportuno reperire e fornire quanto prima possibile l'informazione relativa all'esito della ADR, anche dopo l'inserimento in RNF, al fine di consentire una valutazione più accurata del caso, specialmente per quanto riguarda le segnalazioni gravi per cui il responsabile di FV chiede anche la relazione clinica al segnalatore.

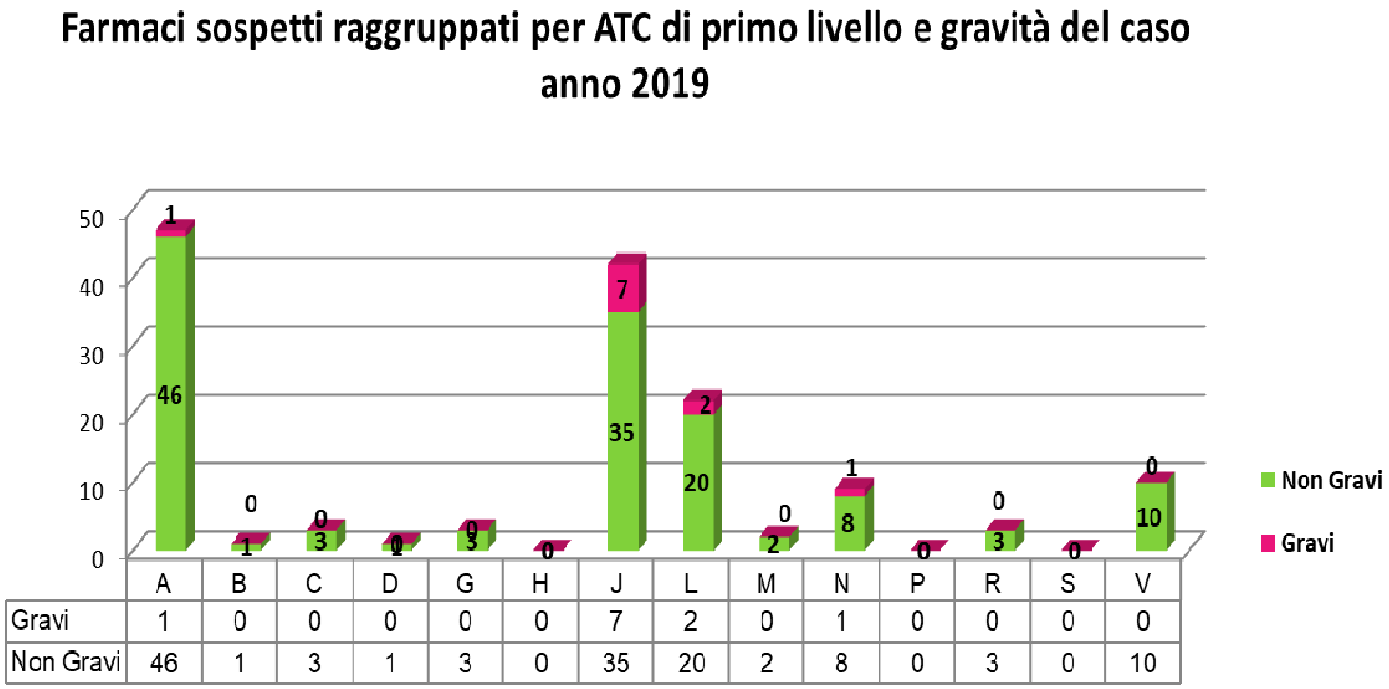
Distribuzione dei farmaci sospetti in base al I livello della classificazione ATC

ATC primo livello	
A	**Apparato gastrointestinale e metabolismo**
B	**Sangue ed organi ematopoietici**
C	**Sistema cardiovascolare**
D	**Dermatologici**
G	**Sistema genito-urinario e ormoni sessuali**
H	**Preparati ormonali sistemici esclusi gli otìrmoni sessuali**
J	**Antmicrobici generali per uso sistemico**
L	**Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**
M	**Sistema muscolo-scheletrico**
N	**Sistema nervoso**
P	**Antiparassitari, insetticidi e repellenti**
R	**Sistema respiratorio**
S	**Organi di senso**
V	**Vari**

In Figura 8 sono classificati i farmaci sospetti secondo classificazione ATC di primo livello, si ricorda che ciascuna segnalazione può includere uno o più farmaci sospetti.

Il maggior numero di segnalazioni riguarda farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (**A**) a questa classe appartengono tutti i farmaci diabetologici oggetto del progetto di FV attiva, poi abbiamo i farmaci antimicrobici (**J**) all'interno dei quali sono compresi i vaccini (abbiamo 32 segnalazioni totali di vaccinovigilanza) ed infine i farmaci antineoplastici (**L**) : sono pervenute molte ADR di inibitori dell'aromatasi equivalenti (letrozolo, anastrozolo ed exemestane) compilate da medici con l'obbiettivo di consentire l'erogazione del farmaco brand come previsto da Circolare regionale n. 18 del 2013 (da notare che sono quasi tutti eventi noti per questa classe di farmaci : dolori e rigidità articolari, non sono emersi nuovi segnali di rischio legati a questa classe di farmaci).

Nel corso del 2019 sono state inviate **28 ADR** relative ad autorizzazioni di farmaci brand legati alla circolare regionale 18.



	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V
Gravi	1	0	0	0	0	0	7	2	0	1	0	0	0	0
Non Gravi	46	1	3	1	3	0	35	20	2	8	0	3	0	10

Figura 9 : farmaci sospetti suddivisi per ATC, anno 2019

Suddivisione ADR in base alla classificazione MedDRA

Le reazioni avverse sono inserite in RNF in forma codificata attraverso la selezione di un termine del Dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activity) il dizionario medico per le attività di regolamentazione, che è costituito dalla terminologia medica internazionale elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici (ICH).
MedDRA ha una struttura gerarchica costituita da: Classi sistemico organiche (SOC), Termini di gruppo di alto livello (HLGT), Termini di alto livello (HLT), Termini preferiti (PT), Termini di basso livello (LLT). Le SOC, suddivise in 26 classi, rappresentano livello più alto della gerarchia.

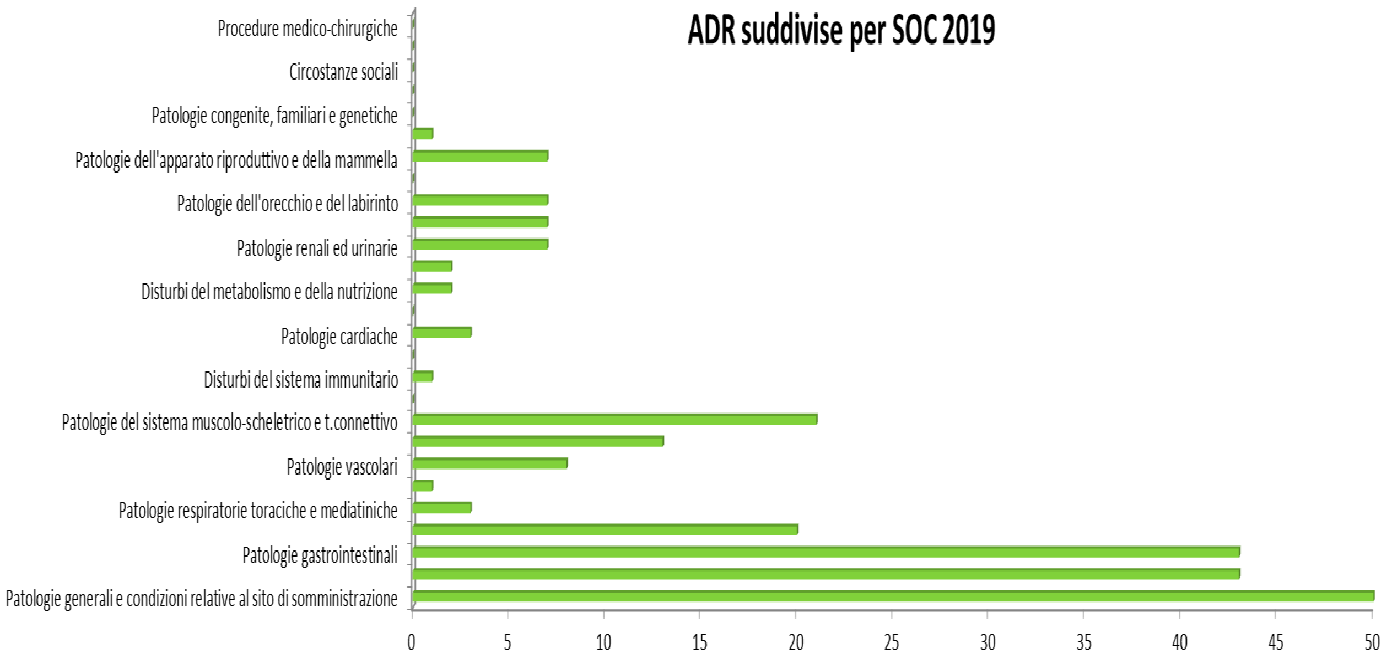


Figura 10 : ADR suddivise per SOC, anno 2019

Nel 2019 gli eventi maggiormente segnalati sono riconducibili a *patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*, tra queste rientrano le reazioni di ipersensibilità (esantemi, eruzioni cutanee, pruriti, etc.), *patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione* (astenia, malessere etc.), *patologie gastrointestinali* (nausea, diarrea ecc.), *patologie del sistema nervoso* (cefalea) e *patologie del sistema muscolo-scheletrico* (dolori articolari). Questo dato trova riscontro con l'andamento delle segnalazioni degli anni precedenti.

Focus sui casi di decesso

Non sono stati segnalati casi di decesso nel 2019.

Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale

Con il recepimento della Direttiva 2010/84/EU (Decreto Ministeriale del 30 Aprile 2015) si intende per reazione avversa: *reazione nociva e non voluta conseguente, non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni d'impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (off-label), incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale* e vengono definite nel dettaglio le varie casistiche come sotto riportato:

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto

Uso off-label: si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Misuso: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Abuso: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici

Esposizione occupazionale: si riferisce all'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.

Ciò che discrimina tra errore terapeutico e misuso è la presenza/assenza di intenzionalità.

Nel 2019 non è stata inserita nessuna ADR appartenente a questa casistica.

Sospette reazioni avverse da vaccino – Vaccinovigilanza

Il D.Lgs 219/2006 prevede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse a vaccini osservate.

Nel 2017, a seguito del calo della copertura vaccinale sotto la soglia raccomandata dall'OMS del 95%, è stata rivista la legislazione in materia di obbligatorietà vaccinale. La legge 119/2017 ha esteso il numero di vaccinazioni obbligatorie da 4 a 10, sicuramente questo cambiamento e l'attenzione mediatica hanno influenzato l'andamento delle segnalazioni relative ai vaccini.

Nel 2019 sono state inserite all'interno della RNF 32 ADR relative a vaccini di queste la maggior parte sono state classificate come non gravi e solo 5 ADR come gravi di queste ultime riportiamo i dettagli :

1. Segnalata da paziente, l'evento avverso è stato classificato come grave in quanto ha provocato ospedalizzazione di un bimbo di 6 mesi che ha presentato asma bronchiale e risulta non ancora gurito a distanza di anni, i vaccini sospetti sono : Infanrix hexa, Prevenar, MMRvaxpro, Menjugate. Il nesso di casualità di questa ADR è stata valutata dal CRFV attraverso il calcolo dell'algoritmo OMS per i vaccini come non correlabile.

2. Segnalata da un medico convulsione febbrile che ha provocato l'ospedalizzazione di un bimbo di 1 anno, l'esito riportato è risoluzione completa e i vaccini sospetti sono : MMRvaxpro e Nimenrix. Il nesso di casualità di questa ADR è stata valutata dal CRFV attraverso il calcolo dell'algoritmo OMS per i vaccini come non correlabile.

3. Segnalata da paziente come grave in quanto ha provocato invalidità permanente l'evento avverso è mioclono in una femmina di età non indicata dopo vaccinazione con Infanrix hexa e Nimenrix, esito : non ancora guarito. Il nesso di casualità di questa ADR è stata valutata dal CRFV attraverso il calcolo dell'algoritmo OMS per i vaccini come inclassificabile.

4. e 5. Un paziente compila 2 schede gravi in quanto hanno provocato invalidità permanente per 2 gemelle di 1 anno vaccinate con MMRvaxpro e che hanno avuto convulsioni , l'esito non è disponibile. Il nesso di casualità di queste ADR è stata valutata dal CRFV attraverso il calcolo dell'algoritmo OMS per i vaccini come inclassificabile.

La valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il farmaco o vaccino (coppia farmaco-reazione) permette di valutare la probabilità che un certo evento avverso sia in relazione alla terapia assunta dal paziente e viene effettuata da parte del CRFV, per tutte le segnalazioni classificate come gravi come previsto dalle linee guida AIFA, impiegando:

- per i farmaci l'algoritmo decisionale di Naranjo e il risultato che può emergere è : correlazione dubbia, possibile, probabile o certa;
- per i vaccini l'algoritmo decisionale WHO dal calcolo può emergere : evento inclassificabile, non correlabile, indeterminato o correlabile alla somministrazione del vaccino.

Analisi delle segnalazioni

Andamento delle segnalazione di ADRs nell'Azienda USL - ASMN di Reggio Emilia

Nel corso del 2019 le ADR inserite in RNF sono state **105**, delle quali 16 relative al progetto di FV attiva in ambito onco-ematologico.

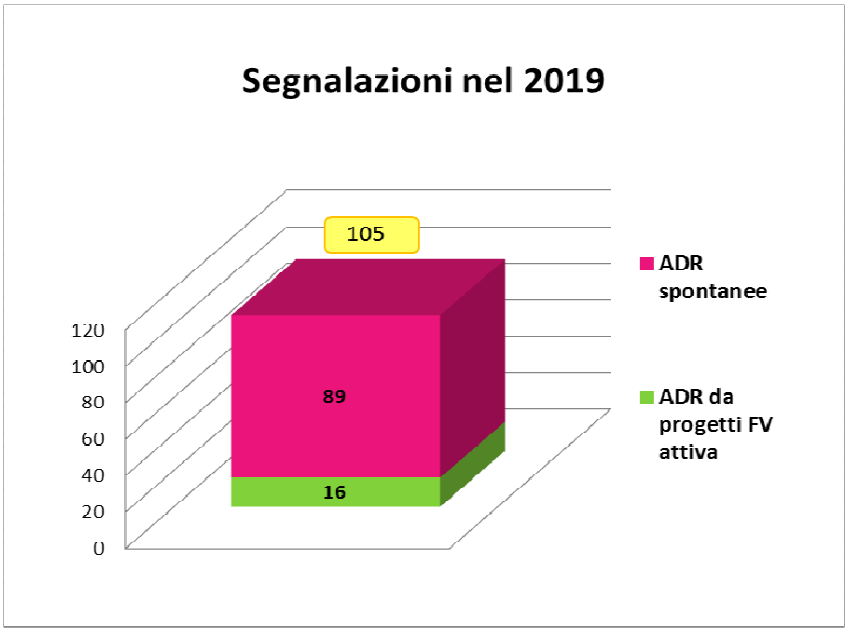


Figura 1: Segnalazioni nel 2019 AUSL - ASMN Reggio-Emilia

Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età

Nei seguenti grafici è riportato l'andamento delle segnalazioni divise in base al sesso della persona che ha sperimentato la reazione avversa segnalata.

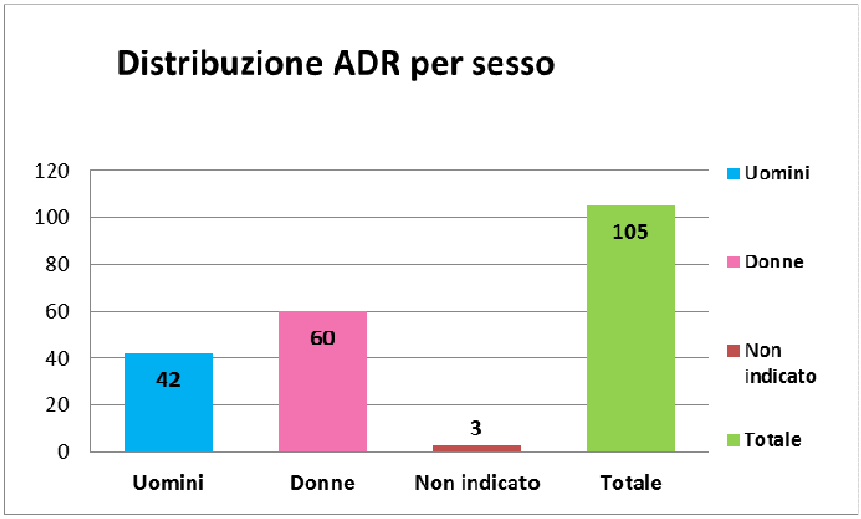


Figura 2: distribuzione delle segnalazioni per sesso

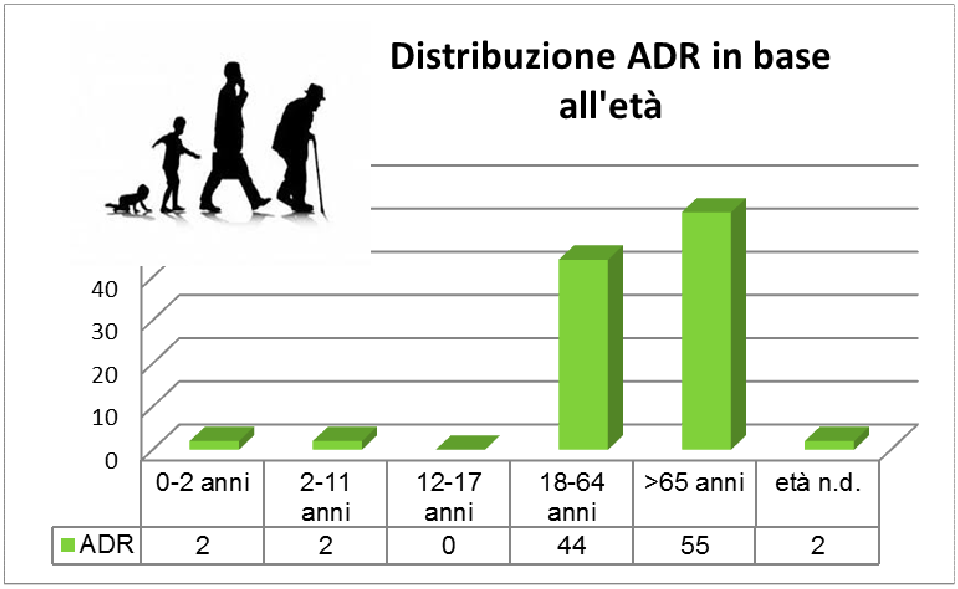


Figura 3: distruzione delle ADR in base all'età

Come si nota dai grafici le fasce di età più interessate dalle segnalazioni sono quelle dai 18-64 anni (adulti) e oltre i 65 anni (anziani), questo dato conferma il trend degli anni precedenti e i dati presenti in letteratura. Come è noto l'invecchiamento della popolazione, la complessità dello stato di salute nell'anziano e l'aumentato uso di farmaci corrisponde ad un incremento del rischio di sviluppare ADR.

Fonte della segnalazione

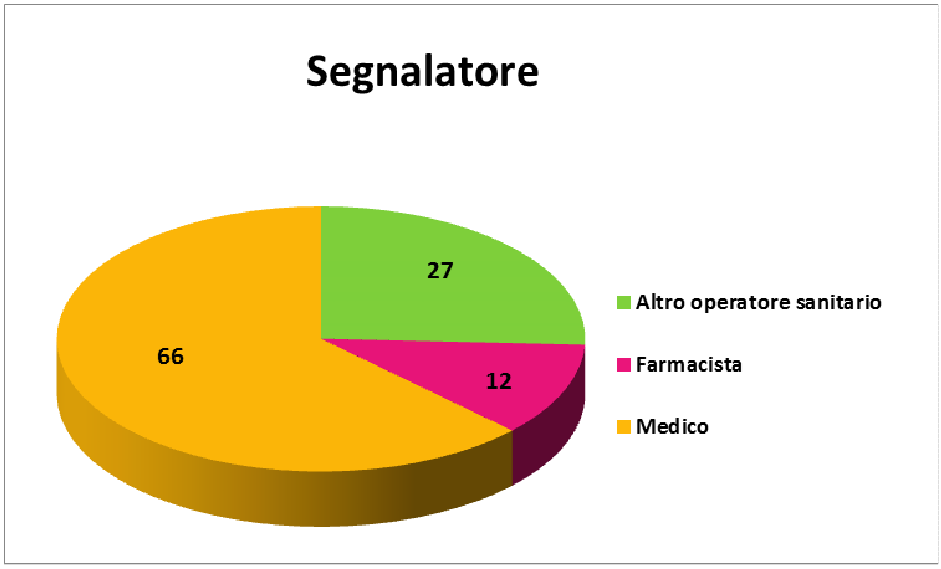


Figura 4: segnalazioni per fonte

Nel 2019 il maggior contribuito alla segnalazione è dato dai medici ospedalieri.

Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione avversa

In base alla normativa vigente, una reazione può essere considerata grave quando :

- 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

La reazione è considerata grave anche quando :

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze, per facilitare questa valutazione L'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME Important Medically Event)
- viene riportata la mancanza di efficacia, questo è particolarmente importante per farmaci salvavita, contraccettivi e vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale

- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a disturbi congeniti, familiari e genetici; neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi); infezioni ed infestazioni

  Nel 2016 delle 105 ADR segnalate 40 ADR (38%) sono state classificate come gravi, la suddivisione in base ai criteri di gravità è riportata in figura :

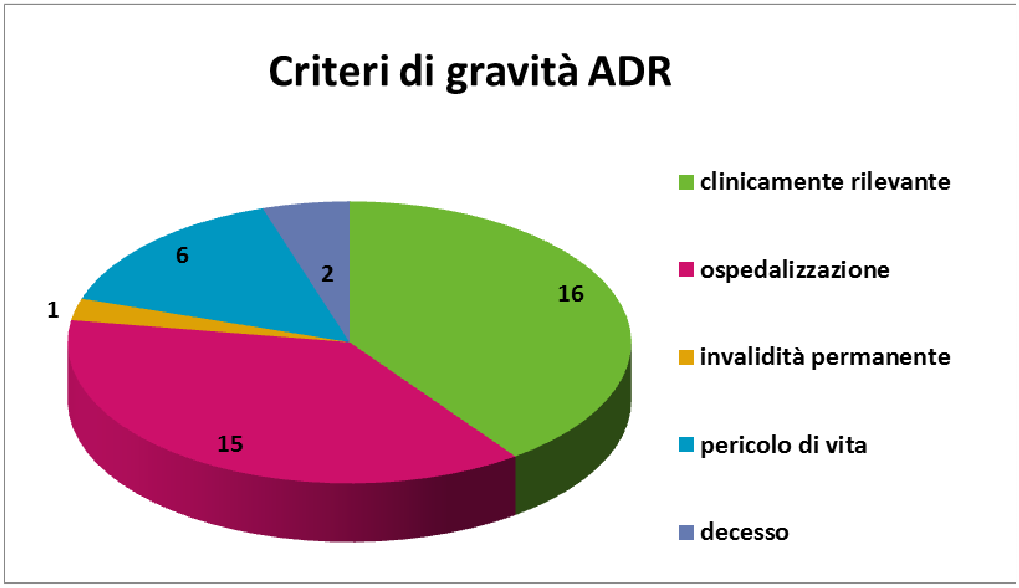
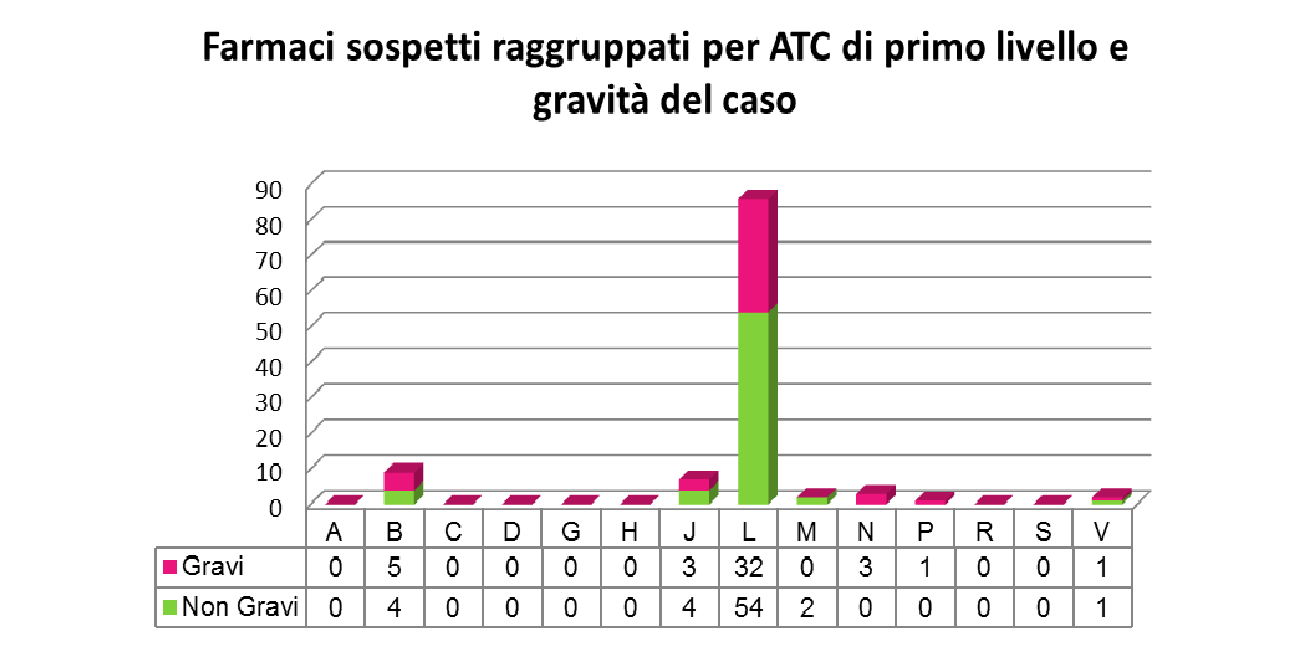


Figura 5: Criteri di Gravità ADR

Si sottolinea che è sempre opportuno reperire e fornire quanto prima possibile l'informazione relativa all'esito della ADR, anche dopo l'inserimento in RNF, al fine di consentire una valutazione più accurata del caso, specialmente per quanto riguarda le segnalazioni gravi.

Distribuzione dei farmaci sospetti in base al I livello della classificazione ATC

ATC primo livello	
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo
B	Sangue ed organi ematopoietici
C	Sistema cardiovascolare
D	Dermatologici
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
H	Preparati ormonali sistemici esclusi gli otìrmoni sessuali
J	Antmicrobici generali per uso sistemico
L	Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
M	Sistema muscolo-scheletrico
N	Sistema nervoso
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti
R	Sistema respiratorio
S	Organi di senso
V	Vari



	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V
Gravi	0	5	0	0	0	0	3	32	0	3	1	0	0	1
Non Gravi	0	4	0	0	0	0	4	54	2	0	0	0	0	1

Figura 6: farmaci sospetti suddivisi per ATC

Nella Figura 6 sono classificati i farmaci sospetti secondo classificazione ATC di primo livello; si ricorda che ciascuna segnalazione può includere uno o più farmaci sospetti.

I farmaci maggiormente segnalati sono quelli appartenenti all'ATC L- farmaci antineoplastici e immunomodulatori. Questo dato è dovuto anche alla ripresa del progetto di FV attiva che ha coinvolto l'ambito onco-ematologico.

Suddivisione ADR in base alla classificazione MedDRA

Le reazioni avverse sono inserite in RNF in forma codificata attraverso la selezione di un termine del Dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activity) il dizionario medico per le attività di regolamentazione, che è costituito dalla terminologia medica internazionale elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici (ICH).
MedDRA ha una struttura gerarchica costituita da: Classi sistemico organiche (SOC), Termini di gruppo di alto livello (HLGT), Termini di alto livello (HLT), Termini preferiti (PT), Termini di basso livello (LLT). Le SOC, suddivise in 26 classi, rappresentano livello più alto della gerarchia.

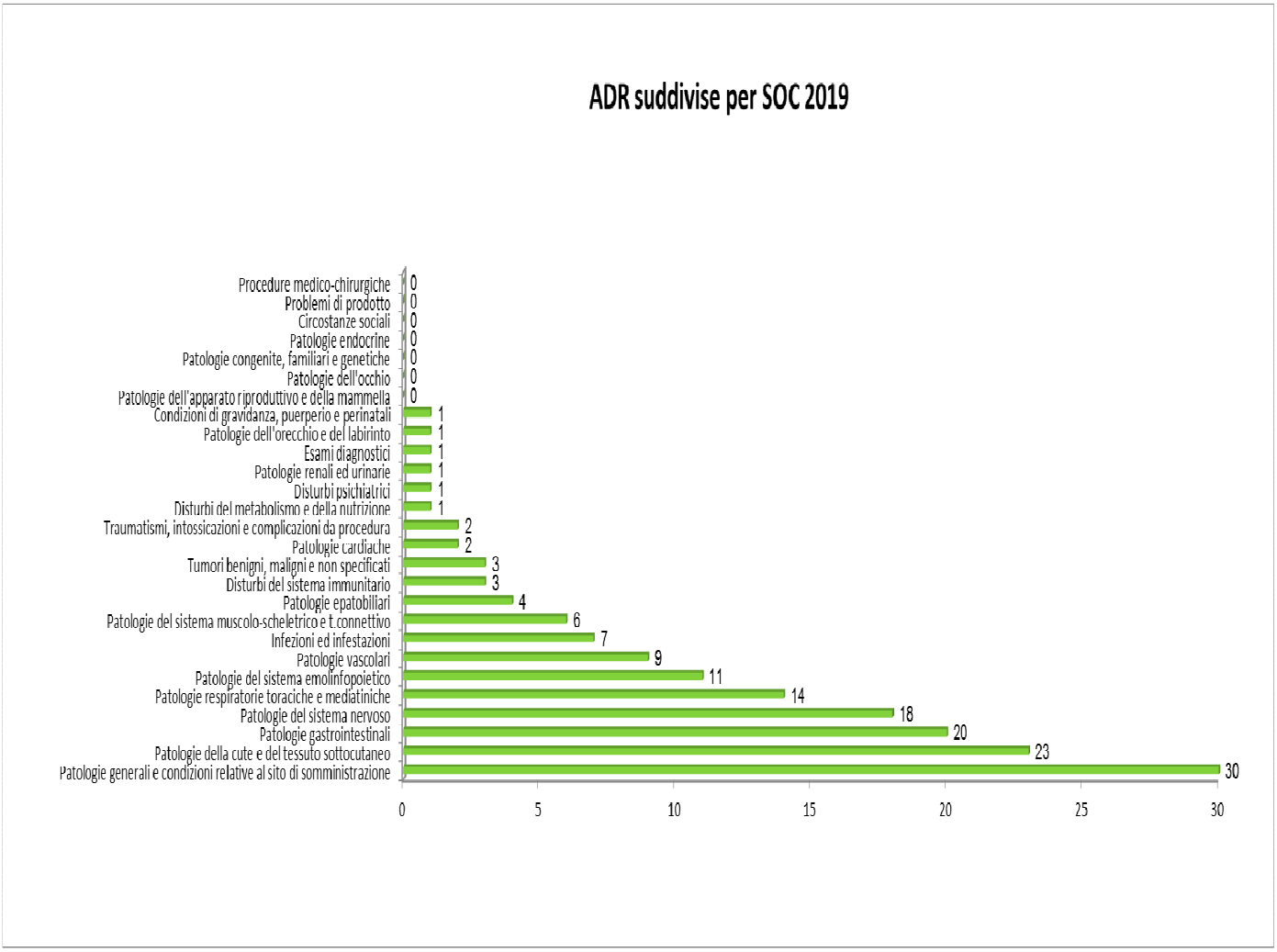


Figura 7 : ADR suddivise per SOC, anno 2019

Durante l'anno 2019 gli eventi maggiormente segnalati sono riconducibili a *patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione*.

Focus sui casi di decesso

Nel 2019 è stata inserita in RNF 1 **ADR** con esito Decesso. Di seguito il dettaglio del caso e il relativo nesso di casualità attribuito dal Centro Regionale di FV (CRFV).

Il CRFV si occupa dell'attribuzione del nesso di casualità che permette di valutare la relazione tra il farmaco/vaccino e l'evento avverso segnalato. Gli algoritmi utilizzati sono quello di Naranjo per i farmaci e quello promosso dall'OMS per i vaccini.

> ADR segnalata da medico : ARDS iatrogena. Nesso di casualità calcolato con l'algoritmo di Naranjo : possibile

Nei casi gravi, soprattutto quelli ad esito fatale, è importante la compilazione di tutti i campi per permettere la valutazione del caso e non inficiare l'analisi della casualità.

Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale

Con il recepimento della Direttiva 2010/84/EU (Decreto Ministeriale del 30 Aprile 2015) si intende per reazione avversa: *reazione nociva e non voluta conseguente, non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni d'impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (off-label), incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale* e vengono definite nel dettaglio le varie casistiche come sotto riportato:

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto

Uso off-label: si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Misuso: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Abuso: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici

Esposizione occupazionale: si riferisce all'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.

Ciò che discrimina tra errore terapeutico e misuso è la presenza/assenza di intenzionalità.

Nel 2019 sono state inserite in RNF **2 ADR** legate ad uso off-label.

Conclusioni

Si ringrazia per la collaborazione tutti coloro che hanno contribuito alla rilevazione di questi dati, mostrando il loro interesse per l'argomento. E' noto purtroppo che la sotto-segnalazione rappresenta il limite maggiore della segnalazione spontanea di ADR, ma è bene ricordare che la farmacovigilanza è parte fondamentale della pratica medica e diventa quindi importante dal punto di vista clinico individuare una reazione avversa da farmaci, per questo si spera che questi dati possano aumentare in futuro in modo da garantire per tutti i farmaci un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione.