



**VI NUMERO
LUGLIO 2025**

AZIENDA USL VALLE D'AOSTA

PERIODICO DI INFORMAZIONE SULLA FARMACOVIGILANZA



**S.C. FARMACIA
CENTRO REGIONALE DI
FARMACOVIGILANZA
TEL. 0165 -544446
farmacia@ausl.vda.it**

SOMMARIO

- **Analisi delle segnalazioni di sospetta ADR nel 2024**
- **L'allungamento dell'intervallo QT**
- **Iniziative di informazione indipendente del CRFV**
- **Inibitori di pompa protonica: alcuni rischi correlati a un impiego prolungato**
- **Corsi FAD gratuiti sulla farmacovigilanza offerti dal CRFV**
- **Riconoscere ed evitare le cascate prescrittive**

• Analisi delle segnalazioni di sospetta ADR nel 2024

Nel 2024, il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) ha ricevuto ed inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 30 segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci, 6 delle quali inviate direttamente dalle aziende farmaceutiche.

Nel 2024 si osserva un lieve aumento del numero di segnalazioni rispetto al 2023, probabilmente ascrivibile alla campagna di sensibilizzazione alla segnalazione promossa dal Centro.

Delle segnalazioni ricevute, il 53% interessava donne e il 47% uomini. Riguardo alla gravità, la percentuale di eventi avversi gravi segnalati (30%) è in linea con la media nazionale del 2024 (circa 31%).

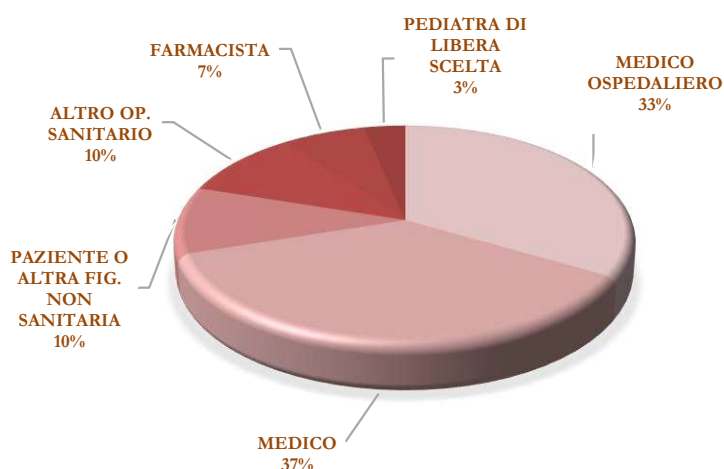
Gravità	N. segnalazioni
Grave	9 (30%)
Non grave	21 (70%)

Quanto agli esiti, delle 9 segnalazioni gravi riportate in tabella, nessuna è culminata in un decesso. Più nel dettaglio, il 10% degli eventi gravi era riferibile al criterio *invalidità grave o permanente*, il 30% ad *altra condizione clinicamente rilevante* e il

60% ad *ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione*.

Con riferimento al profilo del segnalatore, va evidenziato come il 90% circa delle segnalazioni ricevute provenga da una figura sanitaria, confermando il *trend* del 2023.

Il grafico che segue mette in evidenza la distribuzione per fonte delle segnalazioni ricevute nel periodo gennaio - dicembre 2024.



Nella tabella che segue sono riportati i 5 eventi avversi più frequentemente segnalati, con evidenza della numerosità dei casi.

<i>Evento</i>	<i>Numerosità</i>
Eruzione cutanea	9
Reazioni in sede di somministrazione	4
Disturbi sistemici generali NCA	3
Patologie neurologiche NCA	3
Cefalee	2

Ricapitolando, il numero di segnalazioni raccolte nel 2024 dal CRFV della Valle d'Aosta è cresciuto rispetto all'anno precedente (+27%). Inoltre, sempre in confronto al 2023 è in calo la proporzione degli eventi gravi (-23%) e, soprattutto, di quelli esitati in un decesso. Tale riscontro è indicativo di una crescente sensibilità da parte della popolazione sull'importanza della segnalazione (+5%).

L'incremento osservato riflette probabilmente l'impatto positivo delle iniziative di sensibilizzazione sul tema della farmacovigilanza promosse dal

CRFV e indirizzate sia alla popolazione che agli operatori sanitari.

In particolare, al fine di incentivare la segnalazione, è stato creato un *poster* con le indicazioni per accedere alla Rete nazionale, diffuso in ospedale e in altri presidi aziendali.



Infine, il CRFV ha ottenuto l'implementazione in *TrakCare 2023* di un modulo volto a segnalare le sospette reazioni avverse a farmaci osservate nella pratica clinica. Il modulo, che ripropone fedelmente quello codificato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, può essere compilato sia dai medici che dagli infermieri, velocizzando le modalità di segnalazione.

InterSystems
TRAKCARE™

• L'allungamento dell'intervallo QT

L'intervallo QT dell'elettrocardiogramma rappresenta la durata della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. L'allungamento patologico di tale intervallo può predisporre ad un'aritmia ventricolare potenzialmente letale, denominata torsione di punta. Questa anomalia viene valutata tramite l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc); quando il QTc supera i 450 millisecondi negli uomini o i 460 millisecondi nelle donne si parla di prolungamento. Il rischio di eventi aritmici aumenta tuttavia sensibilmente a valori pari o superiori a 500 millisecondi. Il prolungamento dell'intervallo QT, specie di origine farmacologica, rappresenta un rilevante problema clinico, la cui incidenza nella popolazione generale rimane ancora poco conosciuta.

Diversi sono i fattori che concorrono all'aumento del rischio di prolungamento del QT. Tra questi l'età, il sesso femminile, la familiarità, la presenza di cardiopatie strutturali o aritmiche, le alterazioni elettrolitiche, che svolgono un ruolo cruciale nel favorire l'instabilità

elettrica e che sono spesso secondarie



all'assunzione di farmaci diuretici, ed infine l'esposizione a medicinali noti per determinare un prolungamento del QT.



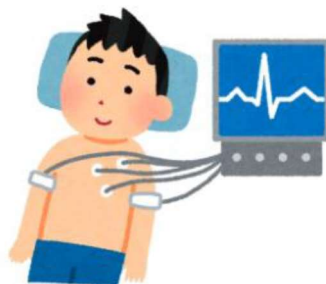
Una solida mole di evidenze riconosce a diversi farmaci la capacità di prolungare il QTc, in particolare alcuni antiaritmici come sotalolo, flecainide e amiodarone. Tra i farmaci che agiscono sul sistema nervoso, vi sono l'antipsicotico aloperidolo e gli antidepressivi SSRI citalopram ed escitalopram. A rischio sono inoltre i macrolidi, in particolare eritromicina e claritromicina, e i fluorochinoloni (moxifloxacina e ciprofloxacina), così come alcuni antiemetici, tra i quali domperidone e ondansetron, specie se somministrati per via endovenosa ad alte dosi.

È tuttavia importante precisare che il rischio è notevolmente accresciuto dalla concomitanza di circostanze cliniche specifiche. Ad esempio, l'associazione di più farmaci in grado di prolungare il QT, così come le interazioni farmacocinetiche

che possono provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche.

Vista la crescente attenzione nei riguardi di questa anomalia cardiaca e la scarsa disponibilità di linee guida per la sua gestione, si propongono qui di seguito alcune delle pratiche cliniche suggerite in letteratura che prevedono precauzionalmente di:

- i) evitare farmaci noti per prolungare il QT, dove possibile;
- ii) valutare attentamente l'eventuale presenza di fattori predisponenti, eseguendo un ECG basale ai pazienti a più alto rischio prima di iniziare una terapia con farmaci noti per allungare il QT.



Sebbene un ECG sistematico per tutti i pazienti non sia organizzativamente sostenibile, è opportuno monitorare l'intervallo QT durante il trattamento almeno nei soggetti vulnerabili, così da individuare sintomi suggestivi di aritmia, quali palpitazioni, vertigini, sincopi o convulsioni non spiegate da altre cause, interrompendo tempestivamente il farmaco sospetto. Se l'intervallo QTc risulta prolungato ma inferiore a 500 millisecondi, può essere considerata una riduzione della dose o un cambio terapeutico. Tuttavia, valori pari o superiori a 500 millisecondi impongono, nella maggior parte dei casi, la sospensione del trattamento per evitare evoluzioni potenzialmente fatali.

Bibliografia

1. *Folia Pharmacotherapeutica: settembre 2024. 51(09)*
2. *La Revue Prescrire: juin 2021, Tome 41 n. 452, pages 428 – 436.*

• Iniziative di informazione indipendente del CRFV



Il Centro Regionale di Farmacovigilanza è attivo da alcuni mesi nell'ambito del progetto nazionale di

informazione indipendente sul farmaco denominato COSIsiFA.

COSIsiFA - *Cittadini e Operatori SanItari sempre informati sul Farmaco* – rappresenta un'iniziativa promossa da AIFA volta a

creare una rete nazionale tra regioni e istituzioni centrali per diffondere informazioni scientifiche affidabili e indipendenti sui farmaci.

L'importanza del progetto risiede in primo luogo nell'indipendenza dell'informazione, destinata sia ai professionisti sanitari che ai cittadini, affinché possano sviluppare un atteggiamento critico e attivo verso le proprie scelte di salute.

Il Centro regionale è parte di due diversi gruppi di lavoro, nei quali contribuisce realizzando materiale documentale, principalmente in forma di *minidossier*, e corsi FAD.

L'area tematica di riferimento è *Cronicità e Polifarmacoterapia*, in relazione alla quale ad oggi sono stati realizzati i seguenti *minidossier*:

- *Revisione della terapia e riduzione dei farmaci nell'anziano;*
- *IPP – Uso appropriato e reazioni avverse;*
- *Aderenza terapeutica nel paziente anziano politrattato;*

- *Polifarmacoterapia nelle transizioni di cura: modelli di assistenza integrata per la continuità ospedale-territorio.*

Ogni *minidossier* descrive lo stato dell'arte dell'argomento trattato, ne analizza l'importanza nell'attuale panorama terapeutico e ne evidenzia le implicazioni pratiche. L'obiettivo è fornire un supporto utile al fine di approfondire la conoscenza sui farmaci e sul loro corretto utilizzo.

Le pubblicazioni del progetto COSIsiFA sono consultabili sul portale *InFarmaco* al seguente *link*

<https://infarmaco.it/pubblicazioni/minidossier/> e nella sezione del sito aziendale dedicata alle pubblicazioni scientifiche: <https://www.ausl.vda.it/sempre-informati/clinical-science-frame/pubblicazioni-scientifiche-archivio/pubblicazioni-scientifiche-anno-2025/2025-farmacia>.



- **Inibitori di pompa protonica: alcuni rischi correlati a un impiego prolungato**

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) rappresentano una classe di farmaci ampiamente utilizzata e prescritta a livello globale per il trattamento e la prevenzione di diverse patologie gastrointestinali, tra cui l'ulcera peptica e la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE). La loro notevole efficacia ne ha indotto una crescente prescrizione, frequentemente inappropriata e oltremodo prolungata, esponendo inutilmente i pazienti al rischio di effetti indesiderati e generando un'ingente spesa a carico del SSN.

Sebbene gli IPP siano farmaci efficaci e sicuri, specie nel breve termine, il loro uso prolungato e non corretto può causare diversi effetti indesiderati, alcuni dei quali gravi.

Tra questi, oltre a quelli ormai noti e più volte evidenziati dal Centro nel contesto dell'attività istituzionale, vi sono iponatriemia, carcinoma gastrico e inefficacia di terapie oncologiche concomitanti.

In relazione al primo evento, un *team* svedese ha analizzato il tempo di

insorgenza di iponatriemia grave tale da indurre ospedalizzazione in pazienti che assumevano

un IPP. Il rischio di ricovero per iponatriemia era circa 7 volte maggiore nella prima settimana, con un rischio relativo di 6,9 (95% CI: 4,8 a 9,9), diminuendo gradualmente nelle settimane successive, con un rischio relativo di 1,10 oltre la quinta settimana (95% CI: 1,03 a 1,18).¹



Relativamente all'insorgenza di carcinoma gastrico, un recente studio ha esaminato i dati relativi al periodo 2009 – 2019 di un *database* sanitario coreano. Nel dettaglio, sono stati confrontati 144.091 pazienti con esposizione elevata a IPP (dose cumulativa >180 DDD) con un gruppo di controllo di pari dimensioni. Dopo un *follow-up* di oltre 8 anni, l'esposizione prolungata agli IPP si associava a un aumento significativo del rischio di carcinoma gastrico (HR 1,2; IC 95% 1,1-1,3).²

Quanto al rischio di interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci antitumorali orali e IPP, questo è determinato primariamente dal potenziale impatto sulla biodisponibilità e sull'efficacia dei trattamenti oncologici. Il meccanismo alla base dell'interazione è riconducibile allo scarso assorbimento di molti farmaci antitumorali orali, essenzialmente ascrivibile all'innalzamento del pH gastrico determinato dagli IPP.

Questo rischio è particolarmente rilevante per gli inibitori della tirosin-chinasi.³

Un altro possibile meccanismo potrebbe essere legato alla modifica, da parte degli IPP, del microbiota intestinale, coinvolto in diverse funzioni metaboliche.³

Ancora, uno studio di coorte francese, condotto tra il 2011 e il 2021, ha esaminato 34.048 pazienti con carcinoma polmonare trattati con un inibitore della

tirosin-chinasi correlata all'EGFR e IPP. I risultati hanno mostrato che l'uso concomitante di IPP era associato a

una sopravvivenza inferiore, con un aumento significativo della mortalità. Il rischio variava da 1,45 (IC 95% 1,4-1,5) per una esposizione concomitante pari al 10% del tempo, a 2,2 (IC 95% 2,1-2,3) per un'esposizione pari all'80%.³

Infine, va ricordato che la prescrizione degli IPP tende spesso a protrarsi dopo la dimissione ospedaliera, con un impatto significativo sulla spesa farmaceutica. Un'ottimizzazione dell'uso di questi farmaci, coerente con le note AIFA e con il robusto corpo di evidenze disponibile, potrebbe migliorare la qualità di vita dei pazienti e determinare un notevole risparmio di risorse.



Bibliografia

1. *Inhibiteurs de la pompe à protons: hyponatrémies, surtout en début de traitement. Revue Prescrire, decembre 2024*
2. *IPP au long cours: surcroît de cancers gastriques et de récidives, Revue Prescrire, avril 2025*
3. *Antitumoral + IPP: survie plus courte, Revue Prescrire, mars 2025*

• Corsi FAD gratuiti sulla farmacovigilanza offerti dal CRFV

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha deciso di rinnovare anche quest'anno l'offerta gratuita di corsi FAD in materia di farmacovigilanza a beneficio di tutti i sanitari valdostani.

L'obiettivo principale è quello di sensibilizzare i destinatari sull'importanza delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai medicinali, al fine di monitorarne la sicurezza, acquisire maggiori informazioni sugli effetti indesiderati già noti ed eventualmente identificarne di nuovi. Inoltre, l'offerta formativa rappresenta un'occasione per chiarire e fornire informazioni pratiche su argomenti ben conosciuti ma di difficile gestione.

I corsi messi a disposizione dal CRFV sono:

i) Farmacovigilanza: dalle basi teoriche alla pratica quotidiana

(10 crediti ECM): corso di base che fornisce tutte le informazioni necessarie per comprendere l'importanza della farmacovigilanza e della segnalazione delle reazioni avverse da farmaco e da vaccino;

ii) La segnalazione online delle reazioni avverse da farmaco, da vaccino e da prodotti naturali (4

crediti ECM): corso incentrato sul sistema nazionale di segnalazione *online*, che spiega in maniera rapida e semplice come compilare via *web* una segnalazione di reazione avversa da farmaco, da vaccino e da prodotti naturali.

A questi si aggiungono 5 novità:

i) Farmaci e anziano (5 crediti ECM): il corso si propone di esplorare le ragioni dell'alta frequenza di reazioni avverse ai farmaci negli anziani. L'obiettivo è fornire gli strumenti per valutare l'appropriatezza delle prescrizioni, utilizzando come riferimento i criteri di *Beers*, *STOPP* e *START*;

ii) Obesità: modifica degli stili di vita e farmaci (5 crediti ECM): corso utile ad acquisire una solida comprensione dell'obesità, gestire la patologia in base alla sua

gravità, sviluppando competenze sia sugli interventi legati allo stile di vita sia sui trattamenti farmacologici disponibili;

iii) Osteoporosi: le indicazioni per una gestione appropriata (5 crediti ECM): il corso esplora l'osteoporosi come condizione e non come malattia. Fornisce una panoramica sugli esami diagnostici più



appropriati, offre consigli sulla modifica degli stili di vita e indica, basandosi su evidenze scientifiche, quando avviare un trattamento;

iv) *Gli inibitori di pompa protonica: efficacia e sicurezza* (5 crediti ECM): corso volto all'approfondimento delle caratteristiche farmacologiche, dei dati di efficacia e del profilo di sicurezza di tali medicinali. L'obiettivo è fornire conoscenze sulle indicazioni, sulla modalità di impiego appropriato e sulle possibili alternative terapeutiche;

v) *Le interazioni tra farmaci: dai meccanismi alle conseguenze* (5 crediti ECM): corso

finalizzato alla comprensione delle interazioni tra farmaci (dalla loro definizione ai meccanismi, cause e fattori di rischio). L'obiettivo è acquisire competenze pratiche per individuare, gestire e prevenire le principali interazioni cliniche, incluse quelle con prodotti naturali, alimenti e fumo di sigaretta.

I corsi sono disponibili gratuitamente sulla piattaforma www.saepe.it, avendo cura in fase di registrazione di compilare il campo relativo alla ASL di appartenenza.

• Riconoscere ed evitare le cascate prescrittive

Le cascate prescrittive si innescano nel momento in cui un nuovo farmaco venga prescritto per correggere effetti indesiderati causati da altri farmaci già assunti, che non siano tuttavia stati identificati come tali. Le cascate prescrittive vengono spesso riconosciute grazie ad una revisione puntuale delle terapie, che ricomprenda anche integratori e medicinali di automedicazione.

Uno studio del 2022 citato dalla *Revue Prescrire* ha messo in evidenza un aumento

delle prescrizioni di diuretici in favore di pazienti trattati contemporaneamente con gabapentin e pregabalin, rispetto a coloro che non li assumevano, per il trattamento di edemi periferici, effetto indesiderato tipicamente associato ai gabapentinoidi.

La stessa rivista ha descritto un lavoro condotto da un gruppo di specialisti in farmacoterapia geriatrica, che ha raccolto sistematicamente un *set* di 139 cascate prescrittive, analizzate successivamente da un *team* multidisciplinare

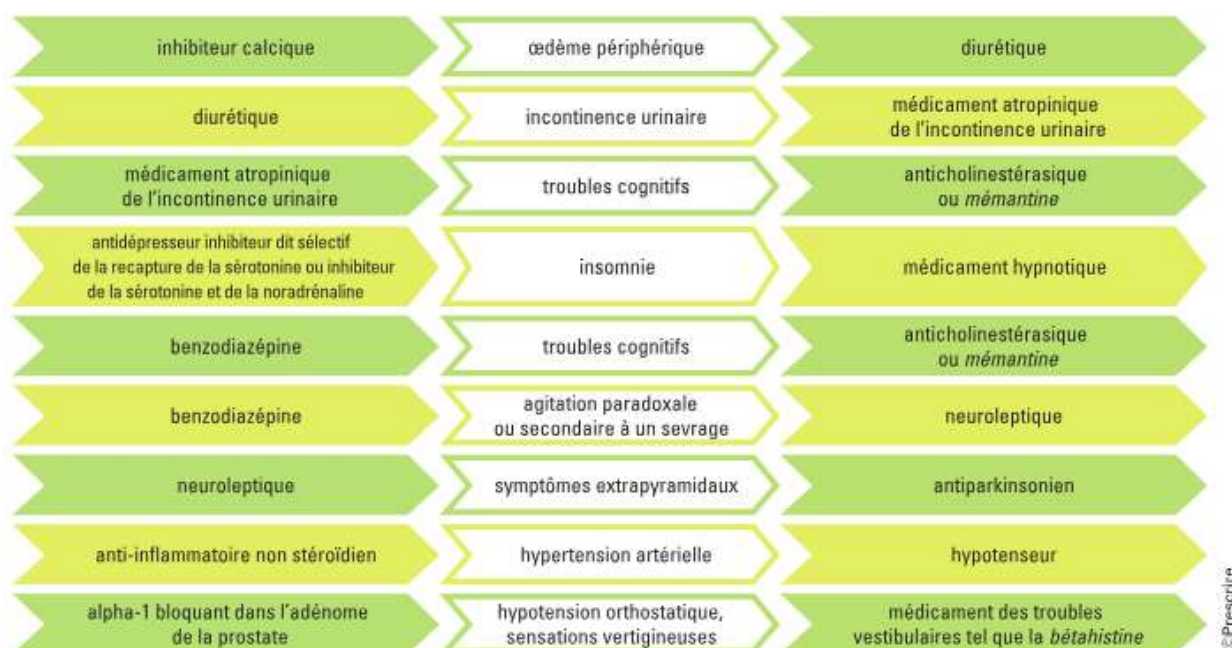
comprendente geriatri, medici generalisti, farmacisti e infermieri. I fattori considerati sono stati le conseguenze cliniche, la tendenza a prescrivere medicinali a cascata, la rilevanza degli eventi avversi e la disponibilità di alternative terapeutiche.

Al termine dello studio, 9 cascate sono state identificate come clinicamente rilevanti nei pazienti anziani, tra cui la prescrizione di anticolinesterasici per il trattamento di disturbi cognitivi iatrogeni causati, ad esempio, da benzodiazepine o medicinali anticolinergici per l'incontinenza urinaria, oppure la prescrizione di medicinali antivertigine per il trattamento dell'ipotensione ortostatica e dei disturbi vestibolari indotti da farmaci $\alpha 1$ -antagonisti. (*Fig. 1*)

L'insorgenza di effetti indesiderati induce quindi, talvolta, la prescrizione di

altri medicinali nel tentativo di correggere o annullare l'effetto indesiderato primario, non considerando tuttavia che anche l'esposizione al secondo farmaco può a sua volta portare alla manifestazione di ulteriori effetti indesiderati.

Concludendo, tale scenario di prescrizioni a cascata impone di avviare con il paziente una revisione regolare di tutti i farmaci e dei motivi che ne hanno indotto l'assunzione, mirando ad una semplificazione e personalizzazione dei trattamenti. Più in generale, di fronte all'occorrenza di nuovi sintomi occorre indagare sistematicamente un'eventuale causa iatrogena, in modo da evitare prescrizioni inutili e migliorare il livello qualitativo dell'assistenza.



© Prescrire

Fig. 1

Bibliografia

- 1) *La Revue Prescrire*: septembre 2023, Tome 43 n. 479, pages 671 – 672.



Link per la segnalazione spontanea:
<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>

Per ulteriori approfondimenti e curiosità:
<https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza/>

Pagina web del Centro Regionale di Farmacovigilanza:
<https://www.ausl.vda.it/chissiamo/altriservizi-e-strutture/in-staff-alla-direzionestrategica/farmacia>

AUTORI

Dott. Jacopo LUBOZ
Dott.ssa Ilaria RUSSO
Dott.ssa Lorenza GIORDANO
Dott.ssa Elisa BIDESE
Dott.ssa Enza AGOSTINO

**S.C. FARMACIA
CENTRO REGIONALE DI
FARMACOVIGILANZA
TEL. 0165 -544446
farmacia@ausl.vda.it**