



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera

SCHILLACI ANNA

**IL FARMACISTA CLINICO DI REPARTO PER RIDURRE
GLI ERRORI IN TERAPIA: ESPERIENZA PERSONALE
PRESSO L'UOC DI MEDICINA INTERNA DELL'AOU
POLICLINICO - VITTORIO EMANUELE DI CATANIA**

—————
TESI DI SPECIALIZZAZIONE
—————

Relatore:

Chiar.mo Prof. Rosario Pignatello

Correlatore:

Preg.mo Prof. Sergio Neri

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

Indice

Introduzione	9
1. Il farmacista clinico di reparto/dipartimento.....	10
1.1 Modelli internazionali	10
1.2 La farmacia clinica in Italia.....	17
1.3 Il farmacista clinico e la formazione universitaria	20
2. Perché il farmacista clinico?	22
2.1 Gli errori in terapia	22
2.2 Cause degli errori in terapia	29
2.3 Impatto economico degli errori in terapia	31
2.4 Focus sul paziente anziano in politerapia.....	33
2.5 Strategie per ridurre gli errori in terapia.....	39
2.6 Identificazione/prevenzione delle reazioni avverse da farmaci tramite trigger tool	41
2.7 Le iniziative del Ministero della Salute.....	43
2.8 La ricognizione/riconciliazione farmacologica	46
2.9 Evidenze a supporto del contributo del farmacista nel processo di riconciliazione	52

3. Esperienza personale presso l'UOC di Medicina Interna del P.O. "G. Rodolico" dell'AOU Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania	55
3.1 Presentazione del progetto.....	55
3.2 Obiettivi.....	57
3.3 Materiali e metodi	58
3.4 Risultati	61
3.5 Discussione.....	68
Conclusioni	70
Bibliografia e sitografia	72
Allegati.....	78
Ringraziamenti.....	82

Indice delle figure

Figura 1: Percentuale delle farmacie in cui il farmacista effettua visite giornaliere in reparto o vi trascorre il 50% del tempo (n = 981)	15
Figura 2 : Correlazione tra gli errori terapeutici, “preventable” and “non-preventable adverse reactions” e “intercepted errors”	26
Figura 3: Criteri per la classificazione delle segnalazioni di errori terapeutici a fini della farmacovigilanza	26
Figura 4: Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) Scale	38
Figura 5: Tipologia delle discrepanze osservate al momento del ricovero ..	47
Figura 6: Tipologia di interazioni riscontrate	62
Figura 7: Variazione ACB score alla dimissione	65
Figura 8: Incremento del valore di ACB	65
Figura 9: Decremento del valore di ACB	65
Figura 10: Classificazione dei pazienti in funzione del rischio di ADR	66

Indice delle tabelle

Tabella 1: Tipologie di errori in terapia.....	24
Tabella 2: Costo degli eventi avversi da farmaci prevenibili nei Paesi europei.....	31
Tabella 3: The Institute of Healthcare Improvement trigger tool.....	41
Tabella 4: Interazioni di tipo C riscontrate.....	64
Tabella 5: Valori trigger individuati.....	67

Indice degli allegati

Allegato 1: Modulo aziendale di foglio unico di terapia.....	78
Allegato 2: Scheda per la ricognizione.....	80
Allegato 3: Scheda per la riconciliazione.....	81

Elenco degli acronimi

ACB- Anticholinergic Cognitive Burden

ADE- Adverse Drug Event

ADR- Adverse Drug Reaction

AHRQ- Agency for Healthcare Research and Quality

AIC- Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ASHP- American Society of Health-System Pharmacists

CPOE- Computer Physician Order Entry

EAHP- European Association of Hospital Pharmacy

EBM- Evidence Based Medicine

EPC- Evidence-based Practice Centre

FIP- Fédération Internationale Pharmaceutique

FOFI- Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani

GVP- Good Pharmacovigilance Practices

IHI- Institute for Healthcare Improvement

ISMETT- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione

ISMP- Institute for Safe Medication Practices

JCAHO- Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations

LASA- Look-Alike, Sound-Alike

MATCH- Medications at Transitions and Clinical Handoffs

MMSE- Mini-Mental State Examination

NPC- National Prescribing Centre

PCA- Patient Controlled Analgesia

PGR- Post-Graduate Residency

PSUR- Periodic Safe Update Reports

PTO- Prontuario Terapeutico Ospedaliero

SIFAC- Società Italiana di Farmacia Clinica

SIFO- Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

SIMES- Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità

SIMG- Società Italiana di Medicina Generale

START- Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment

STOPP- Screening Tool of Older Person's Potentially inappropriate Prescriptions

UCSF- University of California San Francisco Stanford University

Introduzione

La Farmacia Ospedaliera si è sviluppata negli ultimi anni a livello Europeo in modo eccellente proponendo in molti Paesi il Farmacista di Reparto/ Dipartimento come nuova figura professionale. Il farmacista ha trovato in questa funzione il suo ruolo accademico nel team multidisciplinare coinvolto nella cura del paziente ed ha dimostrato di essere un valido aiuto nel ridurre gli errori in terapia e rendere la gestione del farmaco sicura, economica ed efficiente. La necessità di implementare e inserire questa nuova figura professionale origina dalla consapevolezza di una maggiore complessità della professione del farmacista ospedaliero, legata all'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione da cui deriva una maggiore complessità delle patologie e dei pazienti nonché delle terapie farmacologiche, da un ambiente professionale maggiormente sofisticato e da una crescente cultura della sicurezza del paziente e dei concetti di rischio clinico. Il farmacista di reparto può concorrere a prevenire gli errori in terapia e a minimizzarne gli esiti, intervenendo in ognuna delle fasi fondamentali della gestione complessiva di un medicinale in ospedale: la prescrizione, l'acquisizione, la distribuzione, la trascrizione, la somministrazione, la segnalazione, il monitoraggio, la dimissione.

1. Il farmacista clinico di reparto/dipartimento

1.1 Modelli internazionali

Il farmacista clinico di reparto è una realtà quotidiana in molti Paesi europei, negli Stati Uniti d'America (USA), in Canada, in Australia e in Nuova Zelanda dove la farmacia ospedaliera ha avuto un orientamento maggiormente clinico ponendo i farmacisti sempre più nell'attività di reparto. Le responsabilità non sono le stesse in tutti i Paesi ma si sono adeguate ai sistemi sanitari nazionali. Anche il livello di specializzazione del farmacista di reparto è diversificato nei vari Paesi. Generalmente i farmacisti in Europa e negli USA si occupano delle interazioni tra i farmaci e del corretto schema posologico. In particolare l'aggiustamento del dosaggio in base alla funzionalità renale o epatica del paziente, la compatibilità chimico-fisica dei farmaci utilizzati in fleboclisi, sono responsabilità peculiari del farmacista di reparto nella maggior parte dei Paesi. Negli USA il farmacista è una componente essenziale ed ampiamente riconosciuta del team terapeutico: i medici lo considerano come unico esperto nell'uso dei farmaci e richiedono la sua presenza ad ogni giro visita. È quindi lui che spesso decide, nell'ambito del team terapeutico, quale medicinale e quale dosaggio sia più adatto per il paziente. In Europa, sotto questo aspetto, l'Inghilterra è all'avanguardia. In Gran Bretagna, i farmacisti giocano un ruolo fondamentale nella prescrizione di alcune terapie farmacologiche. Nel National Prescribing Centre (NPC) i farmacisti

sono formati attraverso corsi specifici dedicati alla prescrizione dei farmaci basata sull'Evidence Based Medicine (EBM) e, a seguito dell'acquisizione del titolo, possono prescrivere autonomamente alcune categorie specifiche di farmaci grazie ad uno speciale "Agreement" stipulato con il medico.

L'esperienza ospedaliera nel mondo anglosassone offre al farmacista ampie possibilità di collaborazione con i medici ed il personale infermieristico ma determina al tempo stesso enormi responsabilità sul piano professionale.

Nel Regno Unito il farmacista clinico effettua quotidianamente il giro dei reparti; intervista i nuovi pazienti, analizza le cartelle cliniche dei pazienti più critici e effettua l'analisi farmacologica del paziente. Durante la fase di ricovero del paziente ne studia la sua storia clinica, analizza in dettaglio le terapie impostate dai medici (dosi, tempi e modalità di somministrazione); raccomanda i farmaci più indicati e l'applicazione delle linee guida. Il farmacista infine firma la cartella clinica a testimonianza di aver preso visione delle condizioni del paziente e delle terapie. Prima della dimissione del paziente il farmacista clinico può anche prescrivere, in accordo con il medico, farmaci che verranno dispensati al paziente dalla farmacia interna dell'ospedale. Il farmacista svolge quindi nei diversi reparti attività di monitoraggio sull'uso appropriato dei farmaci e in alcuni ospedali, in particolare nei "Teaching Hospitals" ha anche l'opportunità di seguire pazienti particolari (per es. trattamenti chirurgici e farmacologici per cambiare sesso, sindrome di Münchausen, pazienti sottoposti a trapianto, etc).

In alcuni Stati, per esempio in Germania, i farmacisti fanno parte del team per la prevenzione delle infezioni ospedaliere insieme al medico ed al microbiologo. Il farmacista prende parte al giro visita che prevede la prescrizione di antibiotici e, considerando l'epidemiologia batterica locale, decide insieme ai medici il medicinale e il dosaggio più appropriati. Gli interventi più frequenti del farmacista riguardano l'aggiustamento dei dosaggi nei pazienti con insufficienza renale, la sospensione della terapia ritenuta non più necessaria, la prevenzione del rischio di interazioni. All'University Hospital di Lipsia, ad esempio, tale attività viene effettuata una volta alla settimana per tutti i pazienti in terapia intensiva. Altro ambito professionale in cui il farmacista di reparto è frequentemente coinvolto è la gestione dei pazienti pediatrici.

In molti ospedali della Francia il farmacista clinico si occupa del counseling dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali ma anche dei pazienti che hanno subito trapianto dei reni o del fegato in terapia con farmaci immunosoppressori, fornendo informazioni su: corretto utilizzo, monitoraggio ed interazioni. In molti ospedali il farmacista fa parte di diversi team: nutrizionale, per la gestione delle ferite, oncologico. [1], [2]

Riconoscendo le enormi differenze a livello internazionale, la FIP (Fédération Internationale Pharmaceutique) ha organizzato una conferenza internazionale, la "Global Conference on the future of Hospital Pharmacy" nell'ambito del 68° Congresso annuale della FIP con importanti obiettivi: costruire una visione condivisa tra gli opinion leaders di tutto il mondo

riguardo al futuro della farmacia ospedaliera, individuare obiettivi strategici per l'avanzamento globale della farmacia ospedaliera e rilevanti per le esigenze di ciascun Paese partecipante, identificare le opportunità di cooperazione globale, sviluppare un “consensus statement” sulle pratiche a cui dare priorità, offrire indicazioni sullo sviluppo di strumenti, tempi e tattiche per raggiungere tali progressi.

La FIP ha sottoposto ad un totale di 348 farmacisti ospedalieri rappresentanti dei 98 Stati presenti al congresso di Basilea del 2008, le potenziali nuove funzioni del farmacista ospedaliero. Durante il congresso, sono stati approvati 75 statement suddivisi in 6 topics (approvvigionamento, influenze sulla prescrizione, preparazione e dispensazione, somministrazione, monitoraggio della pratica medica, risorse umane e formazione).

Nella stessa occasione congressuale, trenta Stati hanno richiesto esplicitamente che il farmacista fosse presente nel reparto e fosse parte integrante nel team dedicato al giro visita per assistere il medico nella decisione terapeutica e assicurare la sicurezza del paziente. Trentadue stati hanno sottolineato come la formazione del farmacista debba essere focalizzata sulla prescrizione dei farmaci in collaborazione con altri professionisti mentre 63 hanno chiesto che le sue decisioni siano registrate nella cartella clinica. I “Basel Statement” sono stati pubblicati nel 2009 in un supplemento del *American Journal of Health-System Pharmacy* e sono consultabili sul sito internet della FIP grazie anche alla loro traduzione in

numerose lingue. Nel 2014, tali statements sono stati oggetto di revisione durante una specifica sessione del congresso mondiale della FIP tenutosi a Bangkok. [3], [4]

A seguito dell'iniziativa internazionale promossa dalla FIP, anche l'European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), ha lanciato nel 2013 una nuova importante iniziativa per migliorare gli standards europei della farmacia ospedaliera.

Il vertice europeo sulla farmacia ospedaliera tenutosi a Bruxelles nel maggio 2014, mirava a fornire le basi per lo sviluppo a lungo termine dei servizi di farmacia ospedaliera in Europa e per il continuo miglioramento della cura del paziente e dei risultati in ambiente ospedaliero. Obiettivi del vertice sono stati: presentare raccomandazioni sul ruolo e le competenze dei farmacisti ospedalieri all'interno dei sistemi sanitari europei in continua evoluzione, sulla base del lavoro della FIP del 2008; coinvolgere i pazienti e gli altri operatori sanitari come partners alla pari nel decidere la direzione futura della professione del farmacista ospedaliero in Europa; sviluppare nuove linee guida di attuazione sulla base di esempi di buone pratiche di farmacia ospedaliera già raggiunte in Europa per aiutare tutti i Paesi ad effettuare modifiche graduali nel livello e nello standard in cui la farmacia ospedaliera opera.

L'EAHP ha condotto nel 2005 e nel 2010 (e sta attualmente conducendo) un'indagine sulle pratiche di farmacia ospedaliera in tutta Europa per raccogliere informazioni sia sullo stato attuale sia sulle tendenze emergenti

nella pratica quotidiana. Tale indagine rappresenta una fonte importante nella comprensione delle sfide future e le esigenze di sviluppo della farmacia ospedaliera in Europa. [5]

I risultati dell'indagine del 2010 sono pubblicati sul sito dell'EAHP, in particolare i risultati riguardanti i servizi clinici e la sicurezza dei pazienti mostrano che servizi clinici decentrati, con un farmacista che lavora in reparto almeno per il 50 % del tempo o con i farmacisti che effettuano visite quotidiane al reparto, non sono molto comuni in Europa. Solo alcuni Paesi (ad esempio, Regno Unito e Irlanda) hanno sviluppato questi servizi in misura significativa (Fig.1).

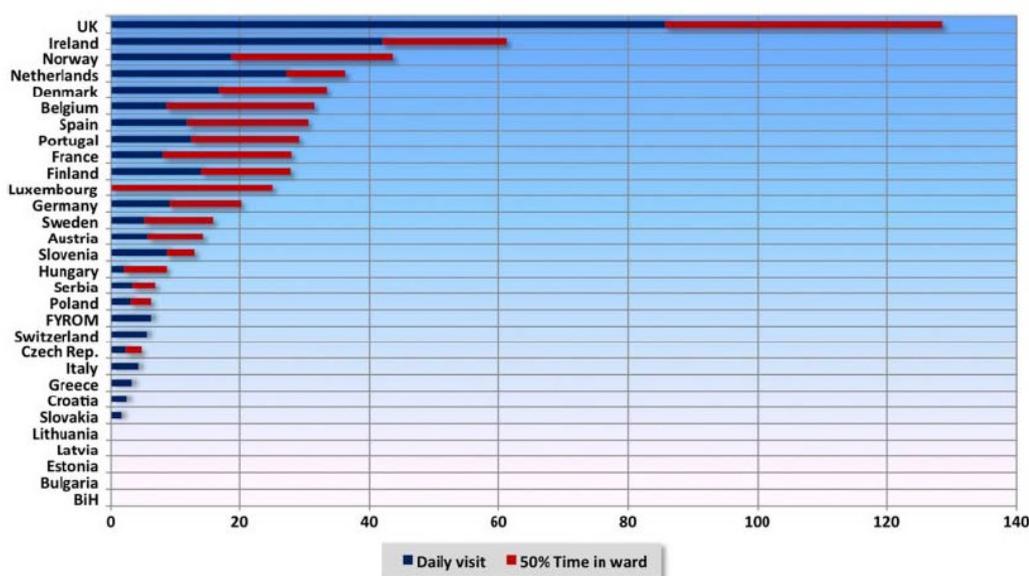


Figura 1: Percentuale delle farmacie in cui il farmacista effettua visite giornaliere in reparto o vi trascorre il 50% del tempo (n = 981) .

Il totale può essere > 100% perché alcune farmacie hanno entrambi i servizi. BiH, Bosnia and Herzegovina; FYROM, Former Yugoslav Republic of Macedonia.

Esiste inoltre una grande varietà di attività cliniche orientate al paziente che vengono effettuate dalle farmacie ospedaliere europee, tra cui

l'informazione sui farmaci, consultazioni sulla farmacocinetica, monitoraggio terapeutico, prevenzione delle reazioni avverse da farmaci ed errori terapeutici. La sicurezza dei pazienti è un interesse importante dei farmacisti ospedalieri e, in media, il 55 % delle farmacie ospedaliere ha implementato sistemi per garantire la sicurezza del paziente [6].

1.2 La farmacia clinica in Italia

Le esperienze internazionali nell'ambito della farmacia ospedaliera suggeriscono un chiaro orientamento verso la farmacia clinica e il consolidamento della figura del farmacista di reparto/ dipartimento.

Tali modelli internazionali sono stati in alcuni casi adattati al Sistema Sanitario Italiano.

In Italia le prime concrete esperienze di farmacia clinica di reparto sono nate all'ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione) di Palermo e all'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino. L'ISMETT, sin dall'apertura nel 1999, ha creato un Dipartimento di Farmacia Clinica, basato sul modello americano, ma adattato alla realtà italiana, allo scopo di migliorare l'assistenza farmaceutica al paziente. Oltre alle normali attività di gestione e distribuzione dei farmaci, il Servizio garantisce l'appropriatezza terapeutica (verifica della correttezza di tutte le prescrizioni e dei protocolli, tramite il controllo della cartella clinica elettronica, in termini di sicurezza, dosaggio, tossicità), la sicurezza e la personalizzazione delle terapie (attraverso la preparazione centralizzata dei farmaci iniettabili in dose unitaria per garantirne la sterilità e il controllo del dosaggio) e l'approccio multidisciplinare alla cura del paziente che prevede la presenza e il coinvolgimento del farmacista. Tutto questo è stato realizzato grazie anche all'elevato livello tecnologico presente nell'Istituto. L'esperienza dell'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino nasce nel 2004 con l'inserimento in alcuni reparti pilota del Farmacista Clinico per

promuovere l'appropriatezza e la sostenibilità economica delle terapie. L'appropriatezza terapeutica è stata ottenuta attraverso l'implementazione di Linee Guida di reparto per le patologie più significative e riferite alle categorie farmacologiche con maggiore impatto sul budget, mentre la sostenibilità economica è stata raggiunta individuando un Prontuario Terapeutico di Reparto (PTR) ed un Armadio di Reparto calibrato su scorte settimanali, speculari al PTR. Come in altre realtà internazionali, la multidisciplinarietà si è rivelata la carta vincente del progetto. A partire dal biennio 2007-2008, grazie ai risultati ottenuti negli anni precedenti, soprattutto in termini di contenimento della spesa, sono stati portati avanti anche altri progetti, quali: la sorveglianza degli errori in terapia (prescrizione, somministrazione, preparazione e monitoraggio) e il monitoraggio delle segnalazioni delle prescrizioni off-label. Il progetto torinese prevede anche un intervento importante sull'informazione scientifica del farmaco, spesso delegata in maniera quasi esclusiva alle Aziende farmaceutiche. Una corretta informazione sui medicinali e dispositivi medici è un fattore essenziale per una pratica clinica efficiente ed uno strumento strategico e di governo per la razionalizzazione del loro utilizzo. Nel corso degli anni altre esperienze si sono aggiunte a quelle già descritte che rappresentano la testimonianza che in Italia è molto attiva la volontà e la necessità di affermare la presenza del farmacista in reparto per contribuire a migliorare la qualità e la sicurezza delle terapie.

Nel mese di marzo 2010 il Ministero della Salute in collaborazione con la SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera), la Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI) e l' EAHP ha avviato in diversi ospedali italiani il progetto "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo Clinico in ambito oncologico". Tale progetto si è concluso con successo nel giugno 2011 mettendo in evidenza il ruolo del farmacista nella prevenzione degli errori in terapia e la minimizzazione degli esiti.

Recentemente alcune Regioni hanno formalizzato l'implementazione della figura di Farmacista di Dipartimento nelle Aziende Sanitarie, ed il mondo accademico ha promosso specifici corsi di perfezionamento e Masters finalizzati a formare questa nuova figura professionale [1].

1.3 Il farmacista clinico e la formazione universitaria

In Gran Bretagna ed USA la formazione del farmacista ospedaliero privilegia molto la pratica.

Nel Regno Unito è previsto il MPharm (Master of Pharmacy, 4 anni), seguito da un anno di tirocinio (pre-registration) con esame di abilitazione (pre-reg esame finale). Alternativamente MPharm (Master of Pharmacy in 5 anni o “sandwich course”) seguito da un esame finale. Dopo questa formazione di base deve essere acquisito il Diploma in Clinical Pharmacy (PGD in Clinical Pharmacy, 3 anni), durante il quale il farmacista svolge piena attività nella realtà ospedaliera con la supervisione di un tutor e un supervisor. Di recente è stato introdotto in alcune Università il DPharm (Doctor of Pharmacy, 5 years part time), che consente di accedere al ruolo di Consultant in Clinical Pharmacy.

Negli Stati Uniti il percorso formativo universitario in farmacia ha una durata di sei anni; gli studenti del 5° e 6° anno possono effettuare un periodo di tirocinio in ospedale, affiancando i farmacisti clinici delle diverse specializzazioni. Per poter lavorare come farmacista clinico, oltre alla laurea in farmacia è necessario frequentare due anni della Post-Graduate Residency (PGR1 e PGR2). Durante il primo anno il farmacista affianca i farmacisti clinici delle diverse specialità, il secondo anno sceglie una specifica area in cui specializzarsi (medicina interna, medicina d’urgenza, nutrizione, oncologia, psichiatria, malattie infettive, cardiologia, pediatria).

In Germania la Farmacia Clinica è stata aggiunta nel 2001 al piano di studi del corso di laurea in Farmacia come materia principale del secondo esame di Stato. La specializzazione in Farmacia Ospedaliera per lavorare in ospedale è necessaria in Belgio, Italia, Francia.

In Italia il programma didattico-formativo delle Scuole e dei Dipartimenti di Farmacia privilegia elementi tradizionali di una cultura più orientata al farmaco, come la chimica, la farmacologia e la legislazione, rispetto ad elementi più orientati al paziente come la patologia clinica e la Pharmaceutical Care [1], [7].

Per colmare tali lacune e per consentire un'adeguata formazione in Farmacia Clinica sono stati avviati in Italia diversi Masters e corsi di perfezionamento. L'International Master in Clinical Pharmacy, giunto alla III edizione, è frutto dell'integrazione dei contributi provenienti dalle Università di Milano, Granada e Cagliari, nonché di partner scientifici quali la Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC) la FOFI e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) [8].

Il corso di perfezionamento in Farmacia e Farmacologia cliniche dell'Università degli Studi di Padova consente di acquisire conoscenze sulla scelta appropriata dei farmaci, la personalizzazione della terapia, i farmaci biotecnologici, la comunicazione scientifica [9].

2. Perché il farmacista clinico?

2.1 Gli errori in terapia

La sicurezza del paziente è definita come l' assenza di danni accidentali in un paziente sottoposto a cure mediche. La sicurezza è una componente chiave di un sistema di qualità all'interno di qualsiasi organizzazione sanitaria. Nel 2006 in Europa è stato avviato un processo di promozione della cultura della sicurezza dei farmaci attraverso la costituzione di Safe Medication Practices, il primo rapporto internazionale in materia di gestione della sicurezza del paziente e prevenzione di eventi avversi nell' assistenza sanitaria . Una versione aggiornata (2014-2015) delle “ Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals” è disponibile sul sito dell' Institute for Safe Medication Practices (ISMP) www.ismp.org.

La necessità di avere delle indicazioni specifiche riguardanti la sicurezza d'uso dei farmaci e dei pazienti deriva dall'enorme impatto in termini economici e di salute degli errori in corso di terapia farmacologica.

Gli errori in terapia sono ogni anno la causa di un gran numero di reazioni avverse con esiti negativi per la salute dei pazienti e comportano un importante onere in termini di salute pubblica [10].

L' errore terapeutico, secondo le Good Pharmacovigilance Practices (GVP) viene definito come un qualsiasi errore non intenzionale che si verifica nel corso della prescrizione, dispensazione o la somministrazione di un medicinale, mentre si trova sotto il controllo del medico o del paziente e

che causa, o può causare, un danno al paziente. L' errore può essere correlato alla pratica professionale, ai farmaci, alle procedure e sistemi adottati per la prescrizione, l'ordine o la comunicazione; l' etichettatura dei prodotti, il packaging e l'uso [11].

Gli errori in terapia farmacologica si possono verificare durante tutto il processo di gestione del farmaco in ospedale: approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio ma si verificano più frequentemente durante le fasi di prescrizione e somministrazione [10].

Le tipologie più comuni di errori in terapia sono elencate in tabella 1.

In alcuni Paesi, fino al 67 % delle prescrizioni farmacologiche dei pazienti presenta uno o più errori, fino al 46 % degli errori terapeutici si verifica quando nuove prescrizioni sono scritte al momento del ricovero, del trasferimento o della dimissione del paziente e molti di questi errori espongono i pazienti ad un rischio di danno clinicamente importante. Gli errori terapeutici non sempre portano a reazioni avverse, ma se lo fanno possono causare danni e pertanto sono considerati prevenibili [12], [13].

Occorre innanzi tutto chiarire le differenze tra errore terapeutico, evento avverso (ADE: Adverse Drug Event) e reazioni avverse da farmaci (ADRs: Adverse Drug Reactions). Il Regolamento CE 536/2014 definisce evento avverso “qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento”.

Tabella 1: Tipologie di errori in terapia

Tipologie di errore
Farmaco errato/improprio <ul style="list-style-type: none">• Scelta inappropriata• Farmaco non necessario• Trascrizione, dispensazione, somministrazione di un farmaco diverso da quello prescritto
Omissione di un farmaco/dosaggio <ul style="list-style-type: none">• Fallimento nella prescrizione di un farmaco necessario• Omissione della trascrizione, dispensazione, somministrazione
Dose impropria <ul style="list-style-type: none">• Dose totale superiore rispetto a quella appropriata• Dose totale inferiore rispetto a quella appropriata• Somministrazione di una dose extra
Errata frequenza di somministrazione
Errato dosaggio
Errata preparazione, manipolazione, miscelazione
Errata tecnica di somministrazione
Errata via di somministrazione
Errata velocità di somministrazione
Errato “timing” di somministrazione
Paziente errato
Errata durata del trattamento (superiore o inferiore)
Insufficiente monitoraggio <ul style="list-style-type: none">• mancanza di revisione del trattamento• mancanza di controlli analitici• interazioni tra farmaci• interazioni farmaco-cibo
Somministrazione di un farmaco scaduto
Mancanza di compliance del paziente

Nel determinare se un evento avverso costituisce una reazione avversa, si tiene conto della ragionevole possibilità di stabilire un nesso di causalità tra l'evento e il medicinale sulla base di un'analisi degli elementi di prova disponibili [14].

Secondo le GVP una reazione avversa è un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma anche agli errori terapeutici, agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), incluso il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso del medicinale, nonché associato all'esposizione per motivi professionali. Tale definizione introdotta dalla nuova normativa europea di Farmacovigilanza (Reg. UE 1235/2010 e Dir. 2010/84/EU), ha sostituito la precedente definizione di reazione avversa “Reazione nociva e non intenzionale ad un farmaco che avviene alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o a seguito di modificazioni della fisiologia” (definizione WHO, 1970).

Un errore terapeutico può quindi causare una ADR (“Error with ADR”) ma non sempre ciò accade (“Error without harm”). Una reazione avversa che avviene come conseguenza di un errore terapeutico è considerata prevenibile. Se un errore si verifica ma viene identificato ed intercettato prima di raggiungere il paziente, la reazione avversa viene prevenuta e si parla di errore intercettato. (“intercepted error”). Si parla invece di errori

potenziali (“potential error”) in caso di circostanze o informazioni in grado di condurre ad un errore che vale la pena di segnalare. Tali concetti sono illustrati in fig. 2.

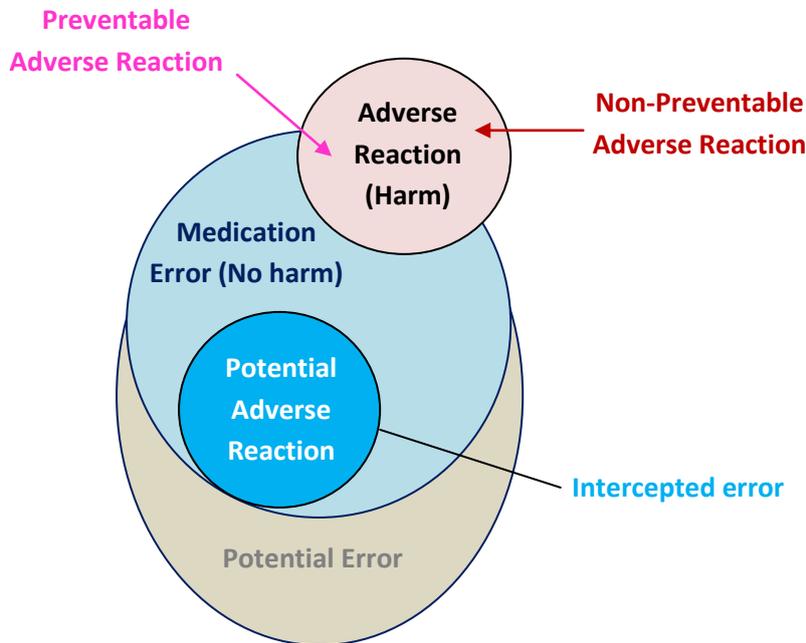


Figura 2 : Correlazione tra gli errori terapeutici, “preventable” and “non-preventable adverse reactions” e “intercepted errors”

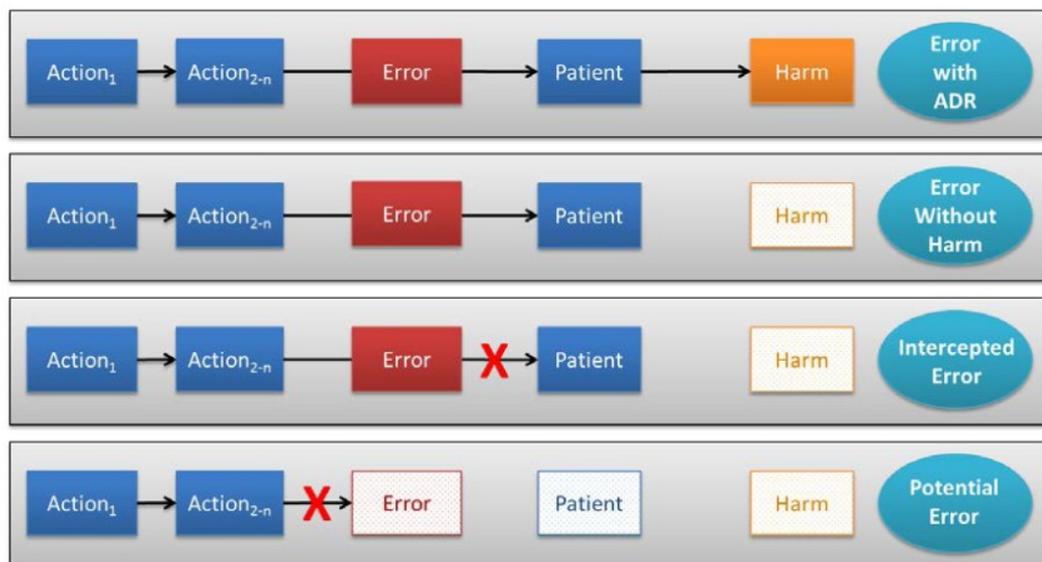


Figura 3: Criteri per la classificazione delle segnalazioni di errori terapeutici a fini della farmacovigilanza .

A seconda del punto in cui si verifica la rottura della catena di eventi(rappresentata da X), gli errori terapeutici possono essere classificati come errori con ADR , errore senza danno, “intercepted error” e “potential error”.

Tale classificazione è molto importante ai fini della Farmacovigilanza (fig. 3) ovvero “ l’insieme di attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo l’adozione delle misure regolatorie opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni d’utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione” . Un errore terapeutico che causa una reazione avversa comporterà la segnalazione della stessa tramite il sistema di farmacovigilanza nazionale, i cui dati confluiranno successivamente nel database europeo Eudravigilance. Nel caso in cui venga identificato un errore terapeutico prima che questo causi un danno o nel caso di un errore intercettato o potenziale, le informazioni verranno inserite dal titolare dell’ AIC all’interno dei Periodic Safe Update Reports (PSURs) nella sezione dedicata alla sicurezza e alla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale [15].

La morbilità e la mortalità associate ad errori terapeutici in Europa sono paragonabili a quella degli Stati Uniti e di altri Paesi. Diversi studi nazionali multicentrici sugli eventi avversi in vari Paesi hanno rivelato che il 6,3-12,9 % dei pazienti ricoverati ha sofferto almeno di un evento avverso durante il ricovero e che il 10,8-38,7 % di questi eventi avversi era causato da farmaci. Va notato che il 18,7- 56% % di questi eventi avversi da farmaci sembra essere la conseguenza di errori terapeutici e che quindi, possono essere considerati prevenibili [16].

L'incidenza di eventi avversi prevenibili negli ospedali europei è compresa tra lo 0,4 e 7,3% di tutti i ricoveri. Il tasso di errori terapeutici dovrebbe essere considerato come indicatore della qualità delle procedure d'uso dei farmaci [10].

2.2 Cause degli errori in terapia

Studi condotti a livello internazionale riportano che le cause degli errori in terapia sono multifattoriali e coinvolgono differenti operatori sanitari, ciascuno dei quali interagisce a vari livelli nel processo di gestione del farmaco. In considerazione di ciò, tutti gli operatori coinvolti sono chiamati a prestare attenzione ai possibili errori derivanti da un uso non corretto dei farmaci, poiché questi errori, se opportunamente monitorati e valutati, possono essere evitati. Le cause connesse alla generazione di errori sono molteplici ma possono essere raggruppate in:

- problemi di comunicazione relativi alla richiesta del farmaco (cattiva comunicazione verbale, cattiva comunicazione scritta, errata interpretazione dell'ordine) ;
- inaccurata registrazione e trascrizione della terapia;
- confusione del nome del paziente;
- confusione del nome del farmaco (farmaci LASA: Look-Alike, Sound-Alike);
- problemi di etichettatura e imballaggio (confusione nel dosaggio o forma , contenitore primario ed etichette del prodotto , imballaggio esterno);
- attrezzature e dispositivi utilizzati per l'erogazione / preparazione / somministrazione [malfunzionamenti , errato sistema di distribuzione e di preparazione dei dispositivi o adattatori

selezionati, dispositivi di dosaggio, infusione [cioè PCA (Patient Controlled Analgesia), pompe di infusione];

- fattore umano (studio delle interrelazioni tra gli esseri umani, gli strumenti che usano, l'ambiente in cui vivono e lavorano) .

L'analisi degli errori terapeutici è un pre-requisito indispensabile per imparare da questi. Identificare la frequenza , la gravità , il tipo e le cause di errori terapeutici consente di individuare strategie per migliorare la sicurezza dei farmaci [10].

2.3 Impatto economico degli errori in terapia

Per quanto concerne i costi, studi in diversi Paesi hanno quantificato l'incidenza e le conseguenze economiche di eventi avversi dovuti a farmaci che causano il ricovero o l'accesso in pronto soccorso. Studi effettuati in Spagna hanno indicato che il 4,7 % dei ricoveri ospedalieri causati da ADE prevenibili determina un costo medio di €3000 per evento .

In Germania, uno studio sulle ADE in medicina, utilizzando una durata media di permanenza di 13 giorni ed un rimborso di € 287, ha stimato il costo di ospedalizzazione da ADR di € 3.700 con un costo diretto annuale per la Germania di 400 milioni di €. Nel Regno Unito, uno studio sulle ADR che hanno causato un ricovero, la maggior parte delle quali sicuramente o probabilmente evitabili (72,0 %), con mortalità complessiva dello 0,15 % ha stimato il costo annuo di tali ricoveri per il sistema sanitario di 706 milioni di € , sulla base di un soggiorno medio di 8 giorni. In Francia, i costi diretti di ADE per pazienti ammessi alle unità di emergenza per il sistema ospedaliero pubblico francese sono stati stimati di circa 636 milioni di €, pari a circa l'1,8% del bilancio annuale del 2002.

Tabella 2: Costo degli eventi avversi da farmaci prevenibili nei Paesi europei

Paese	Costo aggiuntivo ADE prevenibile	Stima del costo nazionale annuale
Spagna	€ 3000	
Germania	€ 3700	€400 milioni
Regno Unito		€706 milioni (72% prevenibili)
Francia		€ 636 milioni (38% prevenibili)

Sulla base di tali risultati le autorità sanitarie europee dovrebbero riconoscere l'elevata incidenza di ADE prevenibili e l'importante aumento dei costi dell'assistenza sanitaria per i pazienti colpiti [10].

2.4 Focus sul paziente anziano in politerapia

Gli anziani sono particolarmente suscettibili al rischio di ADR a causa dell'assunzione di molteplici terapie farmacologiche per il trattamento di patologie concomitanti, dei cambiamenti fisiologici età-correlati nella farmacocinetica e farmacodinamica che alterano il metabolismo dei farmaci, della ridotta capacità di gestire regimi terapeutici complessi, della mancanza di studi clinici su pazienti molto anziani che abbiano testato l'efficacia e/o la tollerabilità di più farmaci utilizzati contemporaneamente.

La "Polifarmacia" viene definita come l'utilizzo di un qualsiasi ammontare di farmaci che eccede la necessità terapeutica o anche una inappropriata risposta farmaco terapeutica da parte dei medici alla presenza di multi-morbilità, di solito in un paziente anziano, che risulta in un rischio aumentato di ADR. La presenza di 8 o più farmaci al giorno rappresenta un rischio notevole di morbilità farmaco-correlata che dovrebbe innescare azioni correttive [17], [18].

Diversi reports indicano che una percentuale compresa tra il 44% e il 59% dei pazienti anziani assume in media ≥ 1 farmaci non necessari [19], [20], [21].

Il concetto di polifarmacia è strettamente correlato al fenomeno della "cascata prescrittiva" secondo cui, quando un farmaco causa un evento avverso, questo non viene riconosciuto come tale ma viene confuso con una ulteriore patologia da trattare e pertanto comporta la prescrizione di ulteriori farmaci. Ciò pone il paziente a rischio di ulteriori ADR.

Tra le strategie proposte per ridurre gli errori in terapia nel paziente anziano si considera l'individuazione dei pazienti a maggiore rischio di sviluppare ADR (per fattori demografici, stato di salute, precedenti ADR, numero di farmaci assunti), la raccolta di una dettagliata anamnesi farmacologica durante tutte le transizioni di cura (al momento del ricovero, del trasferimento e alla dimissione), l'individuazione di criteri di appropriatezza prescrittiva specifici [18].

Diversi studi e revisioni sistematiche hanno dimostrato l'efficacia di tali interventi nella prevenzione degli errori in terapia e delle ADR da farmaci nel paziente anziano [22], [23], [24].

La volontà di individuare farmaci con un buon rapporto beneficio/rischio ha portato allo sviluppo di criteri di appropriatezza prescrittiva specifici per il paziente anziano. I più conosciuti sono i Criteri di Beers e i criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Potentially inappropriate Prescriptions)/START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) [18].

I Criteri di Beers comprendono: farmaci o classi di farmaci che dovrebbero essere generalmente evitati nelle persone di età ≥ 65 anni perché inefficaci o perché costituiscono un rischio inutilmente elevato per le persone anziane o presentano un'alternativa più sicura, farmaci che non dovrebbero essere usati nelle persone anziane con particolari condizioni mediche, farmaci che dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti anziani. Dalla loro pubblicazione nel 1991 tali criteri hanno subito diversi aggiornamenti (nel 1997, 2003 e 2012), nonostante ciò sono evidenti alcune limitazioni

correlate al loro utilizzo nella pratica clinica. Innanzi tutto sono dei criteri sviluppati negli USA e pertanto non trasferibili alla realtà italiana ed europea: infatti 2/3 dei farmaci nella lista di Beers non sono in commercio in Italia, inoltre molti farmaci inappropriati che sono in commercio in Italia e non negli USA non sono ovviamente inseriti nella lista di Beers. Si è quindi reso necessario lo sviluppo di nuovi criteri di appropriatezza prescrittiva [25], [26].

I Criteri STOPP/START sono stati elaborati nel 2008. I criteri STOPP sono costituiti da 65 regole finalizzate ad evitare prescrizioni e medicinali potenzialmente inappropriati e comprendono: interazioni farmaco-farmaco, interazioni farmaco-malattia, durata e dosi di trattamento.

I criteri START sono 22 indicatori finalizzati ad identificare potenziali errori di omissione per farmaci che dovrebbero essere prescritti solo in specifiche condizioni cliniche. Sono suddivisi in funzione dell'organo/apparato su cui agiscono.

Tali criteri riescono ad individuare una proporzione molto ampia di pazienti che necessitano di un ricovero a causa di eventi avversi correlati a prescrizioni inappropriate e sono molto affidabili in termini di applicabilità clinica. Sono criteri utili per valutare non solo la prescrizione ma anche altri aspetti dell'assistenza (educazione del paziente, monitoraggio, sottoutilizzo e farmaci da evitare).

Tuttavia essi non hanno ancora subito un esauriente processo di validazione verso *end-point* forti come ospedalizzazione e mortalità e non sono stati applicati nel contesto delle residenze assistite [27], [28].

Un importante parametro utilizzato per valutare la sicurezza della terapia nel paziente anziano è la misurazione del Carico Anti Colinergico cioè l'effetto cumulativo che deriva dall'assunzione di uno o più farmaci con attività anticolinergica. La popolazione anziana è infatti sensibile ad eventi avversi che influiscono sulla funzione cognitiva, dovuti frequentemente all'esposizione a farmaci con effetto anticolinergico, quali antiepilettici, ipnotico-sedativi o antistaminici. E' stato stimato che al 20-50% degli anziani è stato prescritto almeno un farmaco con proprietà anticolinergiche. E' stato, altresì, raccomandato di evitare la prescrizione inappropriata di anticolinergici per l'ampio spettro di effetti centrali quali vertigini, sedazione, confusione, in aggiunta incremento del delirio, effetti che causano un declino delle funzioni cognitive e fisiche. Diversi studi hanno recentemente approfondito la relazione tra farmaci anticolinergici e funzioni cognitive; tali farmaci sono stati correlati con un declino aggiuntivo di 0,33 punti dello score della Mini-Mental State Examination (MMSE) entro due anni, con un incremento di due volte del danno cognitivo con un uso di 60-90 giorni e con un incremento del 50-80 % del rischio di danno cognitivo entro 6 anni. Per tale motivo risulta importante controllare ed evitare, laddove possibile, l'uso di farmaci anticolinergici, per evitare il declino cognitivo persistente [29], [30].

il Carico Anti Colinergico viene quantificato attraverso l' Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) Scale. Ad ogni farmaco viene assegnato un punteggio in relazione alla presenza o all'assenza di effetti anticolinergici. Un punteggio 0 viene assegnato ai farmaci che non hanno nessuno di questi effetti. Un punteggio 1 viene assegnato ai farmaci con attività anticolinergica in vitro ma nessuna rilevanza clinica nota, un punteggio 2 viene assegnato a farmaci che presentano un moderato effetto anticolinergico ma che può risultare clinicamente rilevante sulla sfera cognitiva. Un punteggio 3 viene assegnato in caso di marcato effetto anticolinergico che risulti clinicamente rilevante sulla sfera cognitiva. La scala viene aggiornata periodicamente in base alla scoperta di effetti anticolinergici dei farmaci in commercio. L'ultima versione aggiornata al 2012 della ACB scale (Fig. 4) è disponibile sul sito dell' Aging brain care dell' Indiana University Center for Aging Research: www.agingbraincare.org .

Drugs with ACB Score of 1

Generic Name	Brand Name
Arimemazine	Theralen™
Alverine	Spasmonal™
Alprazolam	Xanax™
Aripiprazole	Abilify™
Asenapine	Saphris™
Atenolol	Tenormin™
Bupropion	Wellbutrin™, Zyban™
Captopril	Capoten™
Cetirizine	Zyrtec™
Chlorthalidone	Diuril™, Hygroton™
Cimetidine	Tagamet™
Citridinium	Librax™
Clorazepate	Tranxene™
Codeine	Contin™
Colchicine	Colcrys™
Desloratadine	Clarinx™
Diazepam	Valium™
Digoxin	Lanoxin™
Dipyridamole	Persantine™
Disopyramide	Norpace™
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™
Furosemide	Lasix™
Fluvoxamine	Luvox™
Haloperidol	Haldol™
Hydralazine	Apresoline™
Hydrocortisone	Cortef™, Cortaid™
Iloperidone	Fanapt™
Isosorbide	Isordil™, Ismo™
Levocetirizine	Xyzal™
Loperamide	Immodium™, others
Loratadine	Claritin™
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™
Morphine	MS Contin™, Avinza™
Nifedipine	Procardia™, Adalat™
Paliperidone	Invega™
Prednisone	Deltasone™, Sterapred™
Quinidine	Quinaglute™
Ranitidine	Zantac™
Risperidone	Risperdal™
Theophylline	Theodur™, Uniphyll™
Trazodone	Deeyrel™
Triamterene	Dyrenium™
Venlafaxine	Effexor™
Warfarin	Coumadin™

Drugs with ACB Score of 2

Generic Name	Brand Name
Amantadine	Symmetrel™
Belladonna	Multiple
Carbamazepine	Tegretol™
Cyclobenzaprine	Flexeril™
Cyproheptadine	Periactin™
Loxapine	Loxitane™
Meperidine	Demerol™
Methotrimeprazine	Levoprome™
Molindone	Moban™
Nefopam	Nefogesic™
Oxcarbazepine	Trileptal™
Pimozide	Orap™

Drugs with ACB Score of 3

Generic Name	Brand Name
Amitriptyline	Elavil™
Amoxapine	Asendin™
Atropine	Sal-Tropine™
Benzotropine	Cogentin™
Brompheniramine	Dimetapp™
Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™
Chlorpromazine	Thorazine™
Clemastine	Tavist™
Clomipramine	Anafranil™
Clozapine	Clozaril™
Darifenacin	Enablex™
Desipramine	Norpramin™
Dicyclomine	Bentyl™
Dimenhydrinate	Dramamine™, others
Diphenhydramine	Benadryl™, others
Doxepin	Sinequan™
Doxylamine	Unisom™, others
Fesoterodine	Toviaz™
Flavoxate	Urispas™
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™
Imipramine	Tofranil™
Mecizine	Antivert™
Methocarbamol	Robaxin™
Nortriptyline	Pamelor™
Olanzapine	Zyprexa™
Orphenadrine	Norflex™
Oxybutynin	Ditropan™
Paroxetine	Paxil™
Perphenazine	Trilafon™
Promethazine	Phenergan™
Propantheline	Pro-Banthine™
Propiverine	Detrunorm™
Quetiapine	Seroquel™
Scopolamine	Transderm Scop™
Solifenacin	Vesicare™
Thionidazine	Mellaril™
Tolerodine	Detrol™
Trifluoperazine	Stelazine™
Trihexyphenidyl	Artane™
Trimipramine	Surmontil™
Tropium	Sanctura™

Categorical Scoring:

- Possible anticholinergics include those listed with a score of 1; Definite anticholinergics include those listed with a score of 2 or 3

Numerical Scoring:

- Add the score contributed to each selected medication in each scoring category
- Add the number of possible or definite Anticholinergic medications

Notes:

- Each definite anticholinergic may increase the risk of cognitive impairment by 46% over 6 years.³
- For each on point increase in the ACB total score, a decline in MMSE score of 0.33 points over 2 years has been suggested.⁴
- Additionally, each one point increase in the ACB total score has been correlated with a 26% increase in the risk of death.⁴

Aging Brain Care

www.agingbraincare.org

Figure 4: Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) Scale

2.5 Strategie per ridurre gli errori in terapia

L' Organizzazione Mondiale della Sanità , il Consiglio d'Europa e altre agenzie di riferimento internazionali (Joint Commission, Institute for Health Improvement) raccomandano interventi mirati a ridurre il rischio di errori in terapia anche attraverso l' implementazione di sistemi di “incident reporting” sia a livello locale che a livello nazionale .

Diverse attività sono in corso o sono state recentemente riportate a livello europeo ed internazionale per affrontare il problema degli errori in terapia e la promozione di una cultura della sicurezza d'uso dei farmaci.

Negli Stati Uniti, la United States Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ha commissionato all' University of California San Francisco (UCSF)-Stanford University Evidence-based Practice Centre (EPC) la produzione di una relazione che sintetizzasse la letteratura relativa alle pratiche volte al miglioramento della sicurezza del paziente.

La relazione contiene una sintesi di evidenze a supporto di 83 pratiche di sicurezza . Solo sette di queste pratiche riguardano il processo di utilizzo di farmaci e la prevenzione degli eventi avversi da farmaci : il CPOE (Computer Physician Order Entry) cioè la prescrizione informatizzata, il ruolo del farmacista clinico nella prevenzione degli eventi avversi da farmaci, un sistema computerizzato di rilevazione di ADR, sistemi di dispensazione in dosi unitarie dei farmaci, dispositivi automatici di erogazione dei farmaci [10]. Al di fuori degli Stati Uniti, altre agenzie hanno proposto altre pratiche, raccomandazioni o norme per prevenire

errori in terapia , molte delle quali accessibili attraverso i rispettivi siti web.
(esempi: Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) - <http://www.jcaho.org>, Institute for Healthcare Improvement (IHI) - <http://www.ihl.org/ihl>, National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention - www.nccmerp.org).

2.6 Identificazione/prevenzione delle reazioni avverse da farmaci tramite trigger tool

La conoscenza dei farmaci che determinano più o meno frequentemente una certa tipologia di effetti avversi può aiutare a sviluppare dei sistemi per identificare in maniera precoce un'ADR o addirittura di evitarla. L' IHI negli Stati Uniti ha sviluppato un ADR trigger tool per aiutare a identificare e misurare gli eventi avversi da farmaci. Esistono 3 tipi di trigger: l'uso di specifici antidoti per trattare un'ADE, specifici risultati di laboratorio che sono indicativi di un'ADE, eventi clinici che possono indicare un'ADE (tabella 3).

Tabella 3: The Institute of Healthcare Improvement trigger tool

Trigger No	Name	Process identified
Use of following medicines:		
T1	Diphenhydramine	Hypersensitivity reaction or drug effect
T2	Vitamin K	Over-anticoagulation with warfarin
T3	Flumazenil	Oversedation with benzodiazepines
T4	Antiemetics: droperidol, ondansantron, promethazine, hydroxyzine, trimethobenzamide; prochlorperazine, metoclopramide	Nausea/emesis related to drug use
T5	Naloxone	Oversedation with narcotic
T6	Diphenoxylate, loperamide, kaopectate	Medicine induced diarrhoea
T7	Sodium polystyrene	Hyperkalaemia related to renal impairment or effect of medicine
Laboratory test results:		
T8	Prothrombin (PTT) >100	Over anticoagulation with heparin
T9	INR >6	Over anticoagulation with warfarin
T10	White blood count <3000 x 10 ⁶ microlitres	Neutropenia related to medicine or disease
T11	Serum glucose <50 mg/dl	Hypoglycaemia due to insulin use
T12	Rising serum creatinine	Renal insufficiency related to medicine use
T13	Clostridium difficile positive stool test	Exposure to antibiotics
T14	Digoxin level >2 nanog/ml	Toxic digoxin level
T15	Lidocaine level >5 nanog/ml	Toxic lidocaine level
T16	Gentamicin or tobramycin peak >10 micrograms/ml; trough >10 micrograms/ml	Toxic levels of aminoglycosides
T17	Amikacin levels > 30 micrograms/ml; trough >10micrograms/ml	Toxic level of amikacin
T18	Vancomycin levels > 26 micrograms/ml	Toxic level of vancomycin
T19	Theophylline levels > 20 micrograms/ml	Toxic level of Theophylline
Clinical events		
T20	Oversedation, lethargy	Related to overuse of medication
T21	Rash	Medicine related
T22	Abrupt medication stop	Adverse drug event
T23	Transfer to a higher level of care	Adverse drug event
T24	Locally selected trigger Customised to individual institution	Adverse drug event

Ogni volta che uno dei trigger viene ritrovato in una cartella clinica l'operatore deve porre particolare attenzione al paziente e verificare se il trigger consente di identificare un'ADE. Tale metodologia può essere utilizzata anche a posteriori per valutare il tasso di ADE all'interno di un contesto assistenziale. Qualora tali trigger fossero integrati in un sistema informatico ospedaliero consentirebbero più rapidamente di monitorare i pazienti a rischio [10].

2.7 Le iniziative del Ministero della Salute

Il tema del Rischio Clinico e della Sicurezza dei pazienti, affrontato a livello internazionale a partire dagli anni '90, sta destando progressivamente attenzione nel nostro Paese come dimostrato dai documenti programmatici e di indirizzo nazionali. Il Ministero della Salute ha avviato numerose attività tra cui:

1. Monitoraggio ed analisi degli eventi avversi attraverso l'incident reporting cioè la raccolta, in modo strutturato, delle segnalazioni anonime e spontanee degli operatori sanitari relative ad eventi indesiderati e/o quasi eventi. Questo strumento fornisce una base di analisi per la predisposizione di strategie e azioni di miglioramento atte a prevenire che gli eventi accaduti o i quasi- eventi, possano verificarsi in futuro. Distinguiamo: l' Evento Avverso: "evento inatteso correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile", dal Quasi- Evento o Near-Miss: "errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che però non si verifica per caso fortuito o per l'intervento di meccanismi di barriera". L'Evento Sentinella è invece un evento avverso di particolare gravità che può comportare morte o grave danno al paziente. L'Osservatorio Nazionale sugli eventi sentinella attraverso il Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES) si occupa della segnalazione degli eventi sentinella , effettua delle analisi ed elabora relativi piani di miglioramento [31].

2. Elaborazione di Raccomandazioni:

- a. Raccomandazione n° 7 per la “prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica” strumento completo a supporto degli operatori da implementare in tutte le strutture sanitarie per evitare o minimizzare il rischio dell’insorgenza dell’evento sentinella dovuto ad un uso non corretto dei farmaci nell’ambito dell’assistenza ospedaliera;
- b. Raccomandazione n.12 per la “prevenzione degli errori in terapia con farmaci LASA” per accrescere la consapevolezza della possibilità di errore nell’uso di quei farmaci che possono essere confusi con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome.

Tali raccomandazioni contengono una serie di interventi necessari per migliorare la sicurezza d’uso dei farmaci e comprendono: l’adozione a livello aziendale di procedure/protocolli codificati e condivisi tra gli operatori; l’elaborazione di un piano della sicurezza che consideri in maniera rilevante l’analisi degli errori in terapia e le azioni preventive e mitiganti da intraprendere; la predisposizione di una lista di farmaci ad “*alto rischio*”; la definizione di un piano della formazione del personale strutturato e specifico per la sicurezza dei farmaci; la promozione di iniziative per favorire la comunicazione tra gli operatori sanitari; la predisposizione di un protocollo sulle modalità di comunicazione specifica degli eventi avversi; l’individuazione di percorsi diagnostico terapeutici; la

stesura di capitoli di acquisto ed acquisizione dei farmaci con particolare attenzione all'aspetto della sicurezza dei pazienti; l'elaborazione di procedure ad hoc per la gestione delle scorte in farmacia ed in reparto; l'introduzione di tecnologie informatizzate (in base alle risorse economiche e umane); la definizione di misure di monitoraggio con le quali seguire la terapia sia in termini di efficacia che di possibili effetti collaterali (ad esempio, livelli plasmatici del farmaco, indici di funzionalità che possono essere modificati dalla terapia); provvedere in modo continuativo al monitoraggio e valutazione dell'impiego corretto dei farmaci in relazione anche alla frequenza degli eventi avversi verificatisi.[1].

2.8 La ricognizione/riconciliazione farmacologica

La conoscenza dei trattamenti farmacologici in corso al momento del ricovero del paziente costituisce un passaggio fondamentale per garantire, anche attraverso una migliore relazione con il paziente, la sicurezza della prescrizione dei medicinali e la conseguente appropriatezza delle cure. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e alcune Agenzie di riferimento internazionali (JCAHO, IHI e altre) raccomandano interventi mirati a ridurre gli errori in terapia in corso di “transizioni di cura” dei pazienti. La fase di transizione di cura costituisce un punto critico per la generazione di errori in terapia poiché rappresenta il momento in cui i pazienti spesso ricevono nuovi farmaci o vengono apportate modifiche alla terapia precedente il ricovero [12].

Sebbene la maggior parte di questi cambiamenti sia intenzionale, modifiche indesiderate si verificano frequentemente per una varietà di ragioni. Ad esempio, i medici ospedalieri potrebbero avere difficoltà ad ottenere un'anamnesi farmacologica completa, o possono non essere a conoscenza delle modifiche più recenti della terapia farmacologica. Di conseguenza, il nuovo regime terapeutico prescritto al momento della dimissione può inavvertitamente comportare l'omissione di farmaci necessari, la duplicazione di terapie esistenti, o contenere dosaggi non corretti. Queste discrepanze pongono i pazienti a rischio di ADE sia al momento del ricovero che alla dimissione.

Uno studio canadese ha analizzato le discrepanze nelle terapie di 151 pazienti a seguito del ricovero. Lo studio ha evidenziato che 80 pazienti (53,6 %) hanno avuto almeno 1 discrepanza non intenzionale al momento del ricovero. L'errore più comune (46,4 %) è stata l'omissione di un farmaco usato regolarmente . La maggior parte delle discrepanze (61,4 %), non è stata giudicata capace di causare gravi danni. Tuttavia, il 38,6% delle discrepanze aveva il potenziale di causare disagi da moderati a gravi o un deterioramento clinico del paziente [32]. (Figura 5).

More than half of patients have ≥ 1 unintended medication discrepancy at hospital admission

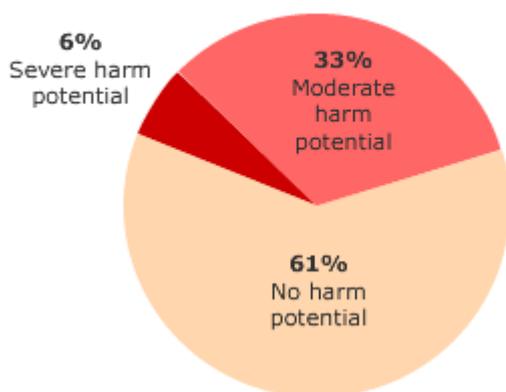


Figura 5: Tipologia delle discrepanze osservate al momento del ricovero

Il processo di ricognizione/riconciliazione consente di evitare tali incoerenze involontarie attraverso la revisione della terapia farmacologica del paziente nelle transizioni di cura e al confronto di tale terapia con la nuova scelta terapeutica.

Il processo è costituito da due fasi: la ricognizione (o anamnesi farmacologica) è un processo sistematico eseguito dal personale sanitario

che consiste nella raccolta di informazioni complete e accurate su farmaci e altri prodotti assunti dal paziente; la riconciliazione è il processo nell'ambito del quale si confrontano i farmaci assunti dal paziente, così come evidenziati nella ricognizione, con quelli indicati per la cura nella particolare circostanza, in funzione di una decisione prescrittiva corretta e sicura.

La nuova prescrizione o le eventuali modifiche dei trattamenti precedenti, conseguenti alla Riconciliazione, devono essere documentate e comunicate ai soggetti interessati e coinvolti nel processo di cura [33].

Dal 2005-2006 la Joint Commission ha incluso la riconciliazione farmacologica tra gli standard di sicurezza del paziente previsti per l'accreditamento, esigendo la sua applicazione sistematica in tutte le transizioni tra i livelli assistenziali[34].

Il database degli eventi sentinella della Joint Commission (Joint Commission's sentinel event database) comprende più di 350 errori terapeutici con conseguente morte o grave danno. Di questi, il 63 % è correlato, almeno in parte, a problemi di comunicazione, e circa la metà di questi sarebbe stata evitata attraverso un'adeguata riconciliazione farmacologica.

A partire da luglio 2011, la riconciliazione è stata inserita nel National Patient Safety Goal #3, "Improving the safety of using medications" il quale afferma che "è necessario per le organizzazioni sanitarie mantenere e comunicare informazioni accurate sui farmaci" e "confrontare la terapia

che il paziente assume al momento del ricovero in ospedale con i farmaci prescritti dall'ospedale, al fine di identificare e risolvere le discrepanze ".

L' ISMP contiene nel proprio sito web una sezione specifica dedicata alla segnalazione degli errori terapeutici. (Medication Error Reporting Program: <http://www.ismp.org/reporterrors.asp>)

L'IMSP ha ricevuto numerose segnalazioni di errori di riconciliazione; la Medication Safety Alert newsletter del 21 aprile 2005 conteneva un esempio degli errori legati a problemi di comunicazione [35].

Un altro programma on-line dedicato alla segnalazione e alla raccolta di errori terapeutici è MEDMARX®, dell' United States Pharmacopeia (USP). Dal settembre 2004 al luglio 2005 tale programma ha ricevuto 2.022 segnalazioni di errori di riconciliazione. Di questi, il 66 % si è verificato durante la transizione del paziente o il trasferimento ad un altro livello di cura , il 22 % durante il ricovero del paziente, e il 12 % alla dimissione . La maggioranza degli errori riguardava dosi/quantità improprie, seguite da omissioni ed errori di prescrizione. Altri tipi meno frequentemente riportati di errore riguardavano: farmaco sbagliato, momento sbagliato, dose extra, paziente sbagliato, mislabeling, errata tecnica di somministrazione ed errata forma farmaceutica.

Le cause di errori segnalate riguardavano: deficit di performance, (circa 88 %), trascrizione imprecisa /omissione di farmaci (84 %), documentazione (83 %), comunicazione (82 %), e le interruzioni del flusso di lavoro (80 %).

L'USP ha anche pubblicato diversi esempi di casi di errori di

riconciliazione durante ricovero del paziente, il trasferimento e la dimissione [36], [37].

La riconciliazione farmacologica è una procedura promossa da numerose organizzazioni internazionali. L' IHI contiene, nel proprio sito web (<http://www.ihl.org/>) una sezione dedicata alla riconciliazione con esempi di strumenti di monitoraggio e diagrammi di flusso del processo.

Anche il sito della Massachusetts Coalition for Prevention of Medical Errors, Institute for Healthcare Improvement (<http://www.macoalition.org/>), istituito per migliorare la sicurezza del paziente e ridurre al minimo gli errori medici, contiene strumenti utili per l'attuazione di un programma di riconciliazione farmacologica .

Inoltre, l' AHRQ ha creato un manuale “Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Toolkit for Medication Reconciliation” per consentire agli utilizzatori di migliorare il processo di riconciliazione, reperibile sul sito <http://www.ahrq.gov/> .

Numerose esperienze internazionali hanno dimostrato che la riconciliazione farmacologica favorisce la comunicazione e aumenta la sicurezza del paziente all'interfaccia tra sedi di cura diverse (episodi di ospedalizzazione, visite ambulatoriali o Day Hospital, cure primarie etc.) riducendo il tasso di errori terapeutici [38], [39], [40].

Uno studio condotto in Canada ha valutato l'impatto potenziale di un processo di riconciliazione per identificare e correggere errori terapeutici al momento del ricovero in ospedale e della dimissione. Lo studio ha

dimostrato come variazioni involontarie della terapia al momento del ricovero e della dimissione siano comuni e clinicamente importanti. Il processo di riconciliazione ha consentito di individuare e correggere la maggior parte di queste variazioni indesiderate prima che si verificasse un danno [41].

Dall'attuazione di un programma di riconciliazione, tre ospedali in Massachusetts, USA, hanno riscontrato una riduzione media dell'85% di errori farmaco- correlati in un periodo di 10 mesi [42].

Secondo i dati dell' American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), nel 2007 il 78,3% delle strutture sanitarie americane effettuava attività di riconciliazione [43].

In Europa il livello di implementazione della riconciliazione è molto eterogeneo, includendo programmi ampiamente strutturati in Gran Bretagna [44], [45], ed esperienze isolate in Olanda, Francia, e Italia [46], [47], [48], [49].

In Italia dovrebbe essere elaborata a breve una raccomandazione ministeriale sulla Riconciliazione farmacologia (Raccomandazione n.17) .

Nel frattempo alcune realtà regionali, in particolare l'Emilia Romagna, e aziendali in Veneto hanno già provveduto ad elaborare delle proprie raccomandazioni in merito[33],[50].

2.9 Evidenze a supporto del contributo del farmacista nel processo di riconciliazione

I farmacisti hanno una combinazione unica di conoscenze e competenze sulla gestione del farmaco da utilizzare per l'attuazione di un programma di riconciliazione[51].

Recenti studi hanno dimostrato che il coinvolgimento del farmacista nella riconciliazione durante le transizioni di cura comporta un miglioramento dei risultati del paziente e una generale riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria .

I risultati del più grande studio di riconciliazione indicano che il 36% dei pazienti ha avuto errori terapeutici al momento del ricovero, di cui l'85 % proveniva dall'anamnesi farmacologica [52].

Le strategie che hanno dimostrato di ridurre gli errori terapeutici nelle transizioni di cura includevano il coinvolgimento del farmacista nella raccolta dell'anamnesi farmacologica e nel counseling/educazione del paziente alla dimissione. La riconciliazione al momento della dimissione ha ridotto gli errori dal 90 % al 47 % in un reparto di chirurgia e dal 57 % al 33 % in un reparto di medicina di un grande centro ospedaliero[53], [54], [55].

Una procedura di riconciliazione in fase di dimissione è stata condotta con successo in un ospedale grazie alla combinazione di farmacisti in loco e supporto di sistemi di telefarmacia [56].

La revisione della terapia da parte del farmacista in vari setting assistenziali ha comportato una riduzione delle visite mediche , degli accessi al pronto

soccorso, dei giorni di ricovero, dei costi complessivi dell' assistenza sanitaria[57].

Il farmacista può svolgere un ruolo fondamentale nel promuovere la collaborazione tra gli operatori sanitari per garantire l'attuazione di un efficace processo di riconciliazione.

Come indicato in una bozza dell'ASHP ,“Statement on the Pharmacists Role in Medication Reconciliation”, i farmacisti dovrebbero assumere un ruolo di leadership nell'attuazione di un efficace processo di riconciliazione (attraverso la creazione di diagrammi di flusso, formazione del personale coinvolto, sviluppo di sistemi di prescrizione informatizzata, standardizzazione delle procedure) ed informare i pazienti e gli altri operatori sanitari circa i vantaggi e i limiti del processo[58].

Appare ormai evidente come il coinvolgimento del paziente e/o dei familiari sia cruciale nel processo di cura. Il paziente è infatti nella posizione migliore per essere a conoscenza di tutti i farmaci prescritti da più caregivers. Il colloquio consente di educare i pazienti circa l'uso di farmaci sicuri e di fornire l'accesso a informazioni affidabili, pertinenti e comprensibili sui farmaci assunti, nonché sul rischio di eventi avversi associati con l'uso degli stessi. Il colloquio deve inoltre puntare ad incoraggiare il paziente e la famiglia a tenere una lista accurata ed aggiornata dei farmaci assunti, prescrivibili e non, insieme ad integratori e ad eventuali notizie sulla storia allergica del paziente, soprattutto ai farmaci[12].

Un'alternativa più innovativa è lo sviluppo in molte realtà, ad esempio in Francia, di Card (chiamata Dossier pharmaceutique) , simili alla tessera sanitaria italiana, che riportano una lista aggiornata dei farmaci assunti dal paziente negli ultimi 4 mesi, sia che essi vengano prescritti dal medico che consigliati dal farmacista[59].

E' quindi opportuno considerare che orientarsi verso la farmacia clinica e la pharmaceutical care significa sviluppare una cultura non più orientata al farmaco ma al paziente in termini di sicurezza delle cure.

3. Esperienza personale presso l'UOC di Medicina Interna del P.O. "G. Rodolico" dell'AOU Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania

3.1 Presentazione del progetto

Il progetto finalizzato all'inserimento della figura del farmacista di reparto è stato condotto presso l'UOC di Medicina Interna del presidio "G. Rodolico" dell'AOU Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania. Il reparto di Medicina Interna, insieme al reparto di Medicina d'Urgenza, di Clinica dermatologica, di Pneumologia, di Andrologia ed Endocrinologia, fa parte del Dipartimento di Medicina. E' costituito da 24 posti letto. La prescrizione delle terapie per i pazienti ricoverati in reparto avviene in maniera cartacea utilizzando un modello aziendale di foglio unico di terapia (Allegato 1). La richiesta dei farmaci e del materiale sanitario nonché di materiale specialistico viene effettuata dal caposala, su indicazione del personale medico, attraverso il software gestionale di magazzino. La comunicazione tra il personale medico e la farmacia avviene telefonicamente o attraverso riunioni multidisciplinari periodiche. Attualmente nessun farmacista ospedaliero opera all'interno del reparto, il numero limitato dei farmacisti ospedalieri impegnati nelle attività tradizionali difficilmente ha consentito di distaccare risorse ulteriori per nuove attività professionali. Risulta tuttavia evidente, sulla base di esperienze a livello nazionale ed internazionale, che solo lavorando in team è possibile migliorare l'efficacia, la sicurezza e la sostenibilità delle cure

attraverso lo scambio di competenze ed esperienze nonché lo sviluppo delle migliori pratiche cliniche.

3.2 Obiettivi

L'obiettivo generale del progetto è stato quello di valutare e promuovere l'appropriatezza prescrittiva attraverso la collaborazione del farmacista con il team di reparto. Gli obiettivi specifici del progetto hanno riguardato la possibilità di applicazione di una procedura di controllo delle terapie farmacologiche (ricognizione/riconciliazione farmacologica) e la possibilità di utilizzo di uno strumento informatico appositamente elaborato ai fini del miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nella pratica clinica quotidiana. Si è cercato inoltre di valutare ulteriori possibili vantaggi derivanti dalla presenza di un farmacista di reparto e dalla collaborazione con il personale medico-infermieristico.

3.3 Materiali e metodi

L'analisi delle prescrizioni farmaceutiche presso il reparto di Medicina Interna è stata condotta dal 01/10/2014 al 19/11/2014. Il processo di ricognizione è stato effettuato su tutti i pazienti ricoverati nel mese di ottobre e l'analisi delle prescrizioni è stata condotta fino alla dimissione di tutti i pazienti inclusi nello studio.

Tali pazienti sono stati intervistati entro 24 ore dal ricovero sulla terapia assunta a domicilio, la quale è stata registrata in una scheda appositamente creata per la ricognizione (Allegato2) . Tale terapia è stata confrontata con eventuali precedenti lettere di dimissione, lettere del Medico di Medicina Generale ed è stata successivamente confrontata con la terapia annotata dal medico nella sezione "Anamnesi farmacologica" della cartella clinica e con il foglio unico di terapia redatto a seguito della visita.

Le discrepanze trovate sono state discusse con i medici di reparto per chiarire la natura intenzionale delle modifiche apportate alla terapia domiciliare. Il controllo della terapia farmacologica è proseguito durante il ricovero, attraverso l'annotazione delle modifiche della terapia e alla dimissione del paziente, confrontando la terapia in reparto e quella domiciliare con la lettera di dimissione.

La terapia in atto per ciascun paziente in ogni fase del processo di riconciliazione è stata registrata in una scheda di raccolta dati (scheda per la riconciliazione -Allegato 3), in cui sono state annotate anche le discrepanze rilevate.

Sono stati annotati e quantificati gli errori potenziali in terapia per i pazienti arruolati e sono state valutate le possibili cause di errori in terapia.

A posteriori è stato effettuato un controllo delle prescrizioni utilizzando il software InterCheck disponibile sul sito internet www.intercheckweb.it. Tale software è stato sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano al fine di promuovere l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano e consente di valutare: l'appropriatezza prescrittiva secondo i criteri di Beers, l'aggiustamento del dosaggio in relazione alla funzionalità renale, le interazioni tra farmaci, il carico anti-colinergico, il rischio di ADR da farmaci. E' stato scelto InterCheck poiché la maggior parte dei pazienti ricoverati nel periodo di osservazione aveva un'età ≥ 65 anni ed è stato utilizzato per individuare: le possibili interazioni tra farmaci, il carico anti-colinergico, il rischio per i pazienti di sviluppare ADR da farmaci. In particolare, per quanto riguarda le ADR da farmaci, ci si è resi conto che la definizione di ADR è molto ampia e spesso l'identificazione e la segnalazione di ADR durante la pratica clinica quotidiana viene effettuata su base soggettiva in quanto non esistono dei parametri numerici identificativi uguali per tutti che permettano agli operatori di sospettare un'ADR. Per tale motivo, attraverso la collaborazione tra medico e farmacista e prendendo spunto dal sistema di trigger tool sviluppato dall'IHI, si è cercato di individuare un certo numero di alterazioni di parametri di laboratorio e funzionali che potrebbero potenzialmente essere imputate ad

una reazione avversa da farmaci, per consentire un approfondimento del caso e l'eventuale segnalazione di una ADR da farmaci.

3.4 Risultati

L'analisi delle prescrizioni dei pazienti ricoverati in Medicina Interna nel mese di ottobre 2014 ha permesso di includere un totale di 27 pazienti; 15 maschi e 12 femmine. L'età media dei pazienti era 67 anni (range 33-86 anni). La durata media del ricovero era di 10 giorni. Al momento del ricovero ciascun paziente stava assumendo in media 8 farmaci (range 2-16).

La provenienza dei pazienti era la seguente: 17 domicilio, 10 altro reparto.

Sono state osservate 11 discrepanze nelle terapie che riguardavano principalmente l'omissione di farmaci e la modifica del dosaggio. Tali discrepanze sono state discusse con i medici di reparto per chiarirne le motivazioni. Da questo confronto è emerso che l'omissione di farmaci era generalmente legata alla necessità di effettuare nel paziente un wash-out farmacologico in caso di vomito, confusione mentale, sospetta ADR da farmaci. L'omissione e/o la modifica del dosaggio erano inoltre causate da un'anamnesi farmacologica errata o incompleta in quanto i pazienti, assumendo un numero elevato di farmaci, avevano fornito un elenco incompleto dei farmaci assunti o indicato un dosaggio non corretto. Ciò rappresenta una fonte potenziale di errori in terapia e sottolinea l'importanza di una adeguata anamnesi farmacologica per una prescrizione corretta e sicura.

L'analisi delle prescrizioni tramite il software InterCheck ha permesso di evidenziare le possibili interazioni tra farmaci prescritti prima, durante il ricovero e alla dimissione del paziente. Le interazioni vengono classificate

dal software in ordine progressivo di gravità dalla A alla D, le interazioni di tipo A (Minori) non sono rilevanti da un punto di vista clinico, le interazioni di tipo B (Moderate) sono associate ad un evento incerto o variabile, le interazioni di tipo C (Maggiori) sono associate ad un evento grave ma che può essere gestito, ad esempio aggiustando la dose, infine le interazioni di tipo D (Controindicate) sono associate ad un evento grave per cui è opportuno evitare la co-somministrazione dei farmaci interagenti. I risultati dell'analisi con InterCheck sono mostrati dal grafico (figura 6) il quale mostra le tipologie delle possibili interazioni prima (pre), durante e dopo (post) il ricovero del paziente. Le interazioni che possono causare eventi avversi gravi sono state in seguito approfondite per valutarne la rilevanza ed per l'eventuale compilazione di note informative rivolte ai medici di reparto.

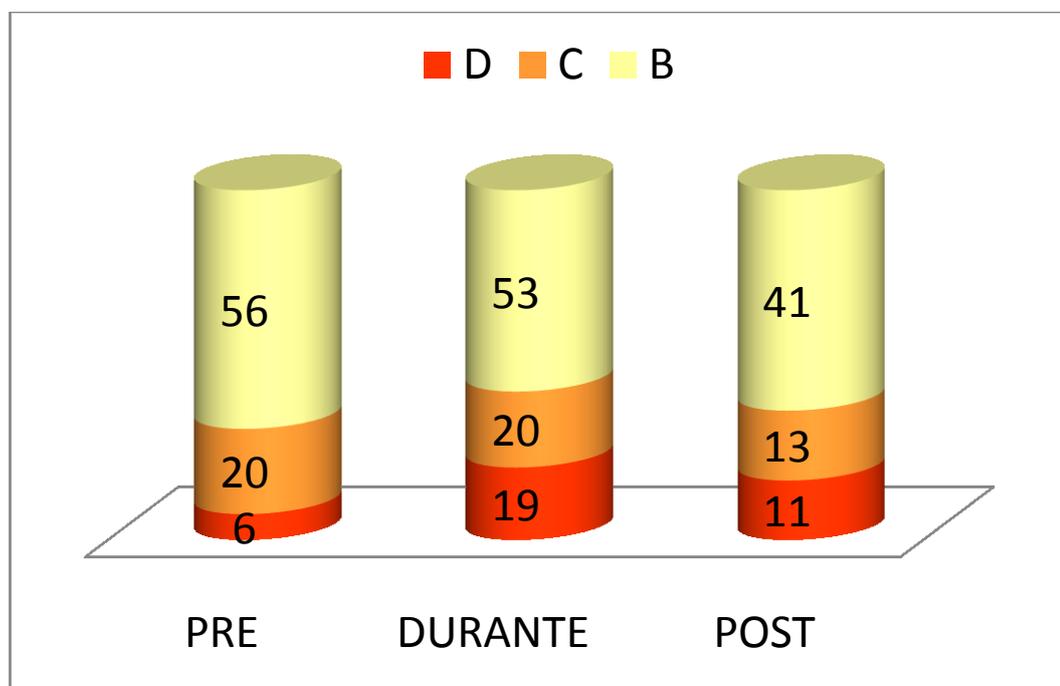


Figura 6: Tipologia di interazioni riscontrate

Per quanto riguarda le interazioni di tipo D, il software ha evidenziato la comparsa di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT) a seguito dell'associazione di una coppia di principi attivi appartenenti alla seguente lista: Furosemide , Ondansetron , Salmeterolo , Amiodarone, Ciprofloxacina , Citalopram , Domperidone, Levofloxacina. Un' altra importante interazione di tipo D riguardava la co-somministrazione di metotrexate e omeprazolo che può determinare un aumento della tossicità da metotrexate. Le interazioni di tipo C e la frequenza con cui sono state rilevate sono elencate in tabella 4.

Il software InterCheck è stato utilizzato anche per valutare il carico anticolinergico dei farmaci assunti dai pazienti prima, durante e dopo il ricovero, soprattutto per i pazienti in età avanzata che costituiscono la quasi totalità del campione incluso nello studio. In particolare è stato valutato il valore di ACB in dimissione rispetto all'ingresso in reparto. I risultati sono mostrati in figura 7.

E' stato inoltre calcolato il valore di incremento o di decremento dell' ACB e i risultati sono mostrati rispettivamente dai grafici in figura 8 e 9.

Tabella 4: Interazioni di tipo C riscontrate

N°	Farmaci interagenti	ADR
3	Potassio canrenoato -enoxaparina	aumento del rischio di iperpotassiemia
3	Carvedilolo/Bisoprololo-amiodarone	ipotensione, bradicardia, aritmie cardiache e insufficienza cardiaca
3	Bisoprololo/Nebivololo-Salbutamolo	ridotta efficacia di entrambi i farmaci
2	Spironolattone-nadroparina/enoxaparina	aumento del rischio di iperpotassiemia
2	Potassio canrenoato- candesartan/irbesartan	aumento del rischio di iperpotassiemia
2	Omeprazolo- Idroclorotiazide	aumento del rischio di ipomagnesiemia in caso di assunzione cronica
1	Ramipril –potassio canrenoato	aumento del rischio di iperpotassiemia
1	Clonidina-Metoprololo	effetto rebound dopo sospensione della clonidina
1	Lansoprazolo-Clopidogrel	riduzione dell'efficacia del clopidogrel
1	Clopidogrel-simvastatina	riduzione dell'efficacia del clopidogrel
1	Ranolazina-Atorvastatina	aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi
1	Diltiazem-Atorvastatina	aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi
1	Tramadolo- promazina	aumento del rischio di convulsioni
1	Sulfasalazina-Azatioprina	potenziamento effetto immunosoppressore azatioprina
1	Warfarin-piperacillina	aumento del rischio di emorragia
1	Irbesartan-spironolattone	aumento del rischio di iperpotassiemia
1	Lansoprazolo-Clopidogrel	riduzione dell'efficacia del clopidogrel
1	Clopidogrel-simvastatina	riduzione dell'efficacia del clopidogrel
1	Ranolazina-Atorvastatina	aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi
1	Diltiazem-Atorvastatina	aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi
1	Tramadolo- promazina	aumento del rischio di convulsioni
1	Sulfasalazina-Azatioprina	potenziamento effetto immunosoppressore azatioprina
1	Warfarin-piperacillina	aumento del rischio di emorragia
1	Irbesartan-spironolattone	aumento del rischio di iperpotassiemia

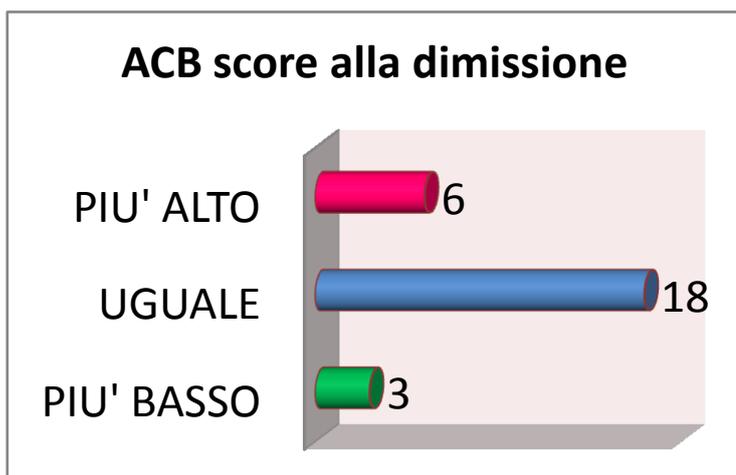


Figura 7: Variazione ACB score alla dimissione

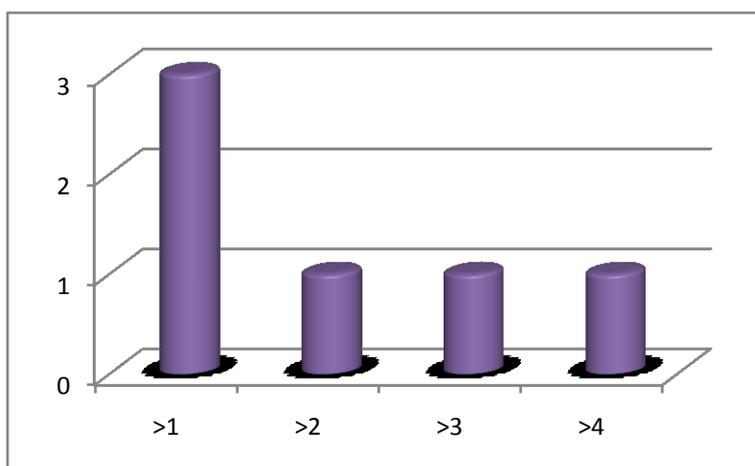


Figura 8: Incremento del valore di ACB

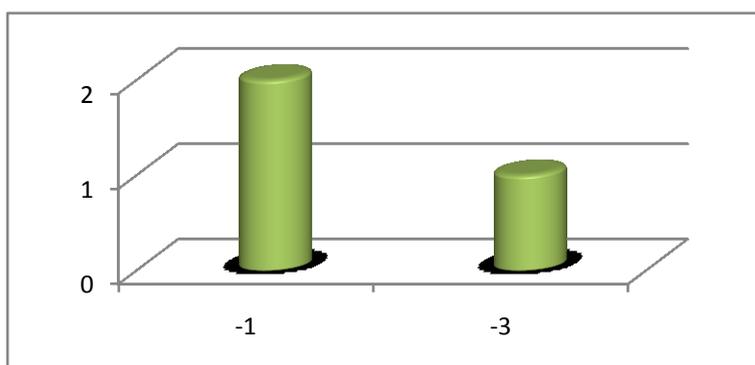


Figura 9: Decremento del valore di ACB

Infine, il software è stato utilizzato per valutare il rischio dei pazienti di sviluppare ADR da farmaci sulla base di fattori di rischio predefiniti, in particolare: le co-morbidità, la presenza di particolari patologie quali lo scompenso cardiaco, patologie epatiche, insufficienza renale (VFG <60 ml/min), il numero di farmaci assunti ed eventuali precedenti ADR da farmaci. Il rischio dei pazienti di sviluppare un'ADR viene quantificato con uno score; un score da 0 a 3 indica un rischio basso, un score >4 indica un rischio progressivamente più elevato di sviluppare ADR. I risultati per il campione in esame sono mostrati in figura 10.

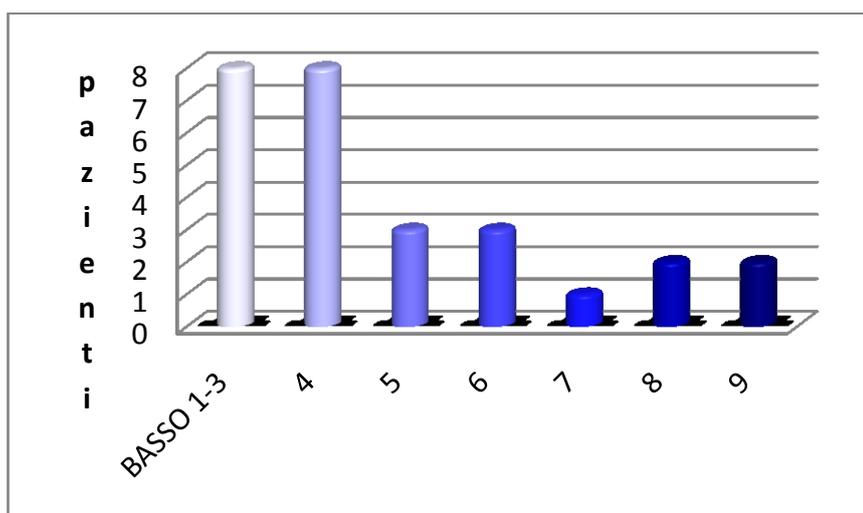


Figura 10: Classificazione dei pazienti in funzione del rischio di ADR

Sono stati inoltre individuati alcuni valori trigger (Tabella 5) corrispondenti ad alterazioni di parametri di laboratorio e funzionali che potrebbero potenzialmente essere imputate ad una reazione avversa da farmaci.

Tabella 5: Valori trigger individuati

Test di laboratorio	Risultato
Ipoglicemia	< 50 mg/dl
Iperglicemia	> 300 mg/dl
INR	> 5
Ipotensione, PAS	< 90 mmHg
Iperpotassiemia	> 6 mEq/L
Ipotassiemia	< 3 mEq/L
Iponatremia	< 125 mEq/L
Bradycardia	≤40 bpm
Creatinina	> 2 mg/dl

Pertanto in presenza dei suddetti valori numerici i medici di reparto andranno a rilevare se si tratta o meno di ADR individuando i farmaci che il paziente ha assunto precedentemente. In tal modo un'eventuale ADR dovrebbe essere più facilmente individuata, rilevata e comunicata e ciò potrebbe portare ad un incremento di segnalazioni di ADR.

3.5 Discussione

L'introduzione della figura del farmacista di reparto ha prodotto complessivamente risultati positivi in termini di monitoraggio delle terapie e di comunicazione tra gli operatori sanitari e con il paziente. La collaborazione farmacista-team di reparto costituisce un presupposto essenziale per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva anche attraverso l'adozione di una procedura di riconciliazione. In realtà sarebbe opportuno condurre analisi di lunga durata per ottimizzare la procedura e ottenere risultati completi. Un limite del progetto è l'applicabilità dello stesso in maniera continuativa per la carenza di personale e di risorse economiche. Tale limite potrebbe essere superato consentendo agli specializzandi, come in altri Stati, di scegliere di svolgere il tirocinio in farmacia o in reparto durante la Scuola di Specializzazione o anche istituendo delle borse di studio ad hoc.

Il progetto, inteso come tentativo di identificare il possibile ruolo del farmacista all'interno del reparto, ha offerto numerosi spunti di riflessione. All'interno della nostra realtà ospedaliera il farmacista potrebbe offrire il proprio contributo affiancando il medico durante la prescrizione dei farmaci alla dimissione del paziente (I ciclo di terapia), fornendo informazioni specifiche sulla disponibilità dei farmaci nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), sull'applicazione di note limitative AIFA o di protocolli aziendali. Alla dimissione del paziente il farmacista e il medico potrebbero comunicare insieme la terapia domiciliare prescritta. Il

farmacista potrebbe integrare le informazioni fornite dal medico specificando i differenti regimi di fornitura dei farmaci prescritti, che sono spesso difficilmente compresi dai pazienti, soprattutto i più anziani. Potrebbero inoltre essere predisposte delle schede informative per il paziente per i farmaci nuovi che vengono aggiunti alla dimissione. La scheda informativa dovrebbe contenere in maniera facilmente comprensibile tutte le informazioni relative al farmaco prescritto: il motivo per cui viene assunto, la posologia, le eventuali interazioni con il cibo o altri farmaci etc. Il farmacista potrebbe inoltre dare il proprio contributo all' "educazione terapeutica" dei pazienti in trattamento con terapie croniche (es. statine) incoraggiandone la compliance. Infine, la collaborazione medico-farmacista risulta cruciale nella rivalutazione della terapia precedente il ricovero, qualora giudicata inappropriata. Ad esempio l'anamnesi farmacologica al momento del ricovero ha permesso di constatare che circa il 90% dei pazienti ricoverati assumeva inibitori di pompa protonica in maniera inappropriata.

Per quanto riguarda invece il software InterCheck, esso rappresenta uno strumento utile come supporto alla prescrizione, consentendo soprattutto di evidenziare eventuali interazioni tra farmaci o di identificare i pazienti a rischio di ADR.

Conclusioni

La Farmacia Ospedaliera negli ultimi anni si sta muovendo sempre di più nella direzione clinica. Il farmacista clinico di reparto, così come avviene in molte nazioni dell'Occidente industrializzato, può certamente rappresentare un valido supporto per i medici per quanto riguarda la scelta dei farmaci, la definizione dei dosaggi, la prevenzione del rischio di interazioni e in definitiva il miglioramento della qualità delle cure.

L'esperienza di tesi presso il reparto di Medicina Interna ha fornito numerosi spunti di riflessione circa il possibile ruolo del farmacista di reparto nella nostra realtà ospedaliera.

Sarebbe auspicabile disporre di diversi farmacisti di reparto che siano specializzati, così come avviene per i medici, in una specifica branca medica quale l'oncologia, le malattie infettive etc. L'elevata specializzazione e le competenze richieste necessitano di una formazione specifica, pertanto la preparazione del farmacista di reparto dovrebbe essere parte integrante della formazione universitaria e dovrebbe essere seguita da un'intensa e specializzata esperienza pratica.

I farmacisti ospedalieri italiani nel loro percorso accademico dovrebbero acquisire aggiornate conoscenze sulle caratteristiche diagnostiche e cliniche e, durante il loro iter formativo-professionale, dovrebbero avere la possibilità di prendere parte al momento decisionale della scelta della terapia o di svolgere la loro attività professionale al letto del paziente.

La presenza di un farmacista in ogni reparto o dipartimento richiede tuttavia un impegno economico rilevante da parte del Sistema Sanitario a cui si aggiunge la scarsa disponibilità di posti di farmacista dirigente all'interno dell'organico delle strutture ospedaliere.

L'investimento necessario può essere però valutato favorevolmente alla luce dei costi che sappiamo essere elevati in rapporto agli errori in terapia e all'insorgenza di ADR, nonché dei benefici legati al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in termini di salute del paziente.

Bibliografia e sitografia

1. *Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico- Manuale teorico-pratico- 2011*
2. <http://www.eahp.eu/publications/survey/eahps-2005-survey-hospital-pharmacy-practice-europe>
3. *FIP Global Conference on the Future of Hospital Pharmacy Final Basel Statements 4th December 2008*
4. *The Basel Statements on the future of hospital pharmacy Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66(Suppl 3):S61-6*
5. <http://www.eahp.eu/press-room/major-new-initiative-increase-hospital-pharmacy-standards>
6. *Frontini R, et al. EAHP survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5. Clinical services and patient safety, Eur J Hosp Pharm 2013;20:69–73*
7. *Bollettino SIFO vol. 60 | N°5, settembre-ottobre 2014 , Relazioni Exchange Program 2014.*
8. <http://www.masterclinicalpharmacy.it/>
9. <http://www.unipd.it/farmacia-farmacologia-cliniche>
10. *Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices (2006).*
11. *Medication-errors workshop ,Workshop report EMA/144458/20136 May 2013*
12. *WHO- Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care, Patient Safety Solutions volume 1, solution 6, May 2007*
13. *Rozich JD et al. Medication safety: one organization's approach to the challenge J Clin Outcomes Manage 2001*

14. *Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE*
15. *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors EMA/762563/2014*
16. *Von Laue NC et al. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. Wien Klin Wochenschr 2003; 115:407–415*
17. *O'Connor MN et al. Inappropriate Prescribing Drugs & Aging June 2012, Volume 29, Issue 6, pp 437-452*
18. *Wang KA et al. Evidence-based strategies to reduce polypharmacy: A review. OA Elderly Medicine 2013 Nov 01;1(1):6.*
19. *Hajjar ER et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(9):1518-23.*
20. *Steinman MA et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. Journal of the American Geriatrics Society. 2006; 54(10):1516-23.*
21. *Rossi MI et al., Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. 2007;5(4):317-23.*
22. *Royal S et al., Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis, Qual Saf Health Care 2005*
23. *Schmader KE et al., Outpatient geriatric clinic care using Comprehensive Geriatric Assessment Am J Med 2004*
24. *Trivalle C et al., Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: A randomised trial of a program to reduce adverse drug effects J Nutr Aging Health 2010*

25. O'mahony D et al., *Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria*, *Age and Ageing* 2008; 37: 138–141
26. *The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*
27. Gallagher P et al. "STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation" *Int J Clin Pharmacol Ther* (2008); 46(2): 72- 83
28. O'Mahony D et al. *STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age*, *European Geriatric Medicine* 1 (2010) 45–51
29. Fox C et al., *Effect of Medications With Anti-cholinergic Properties on Cognitive Function, Delirium, Physical Function and Mortality. A Systematic Review.. Age Ageing*. 2014;43(5):604-615.
30. Cai X et al, *Long-term anticholinergic use and the aging brain Alzheimer's & Dementia* 9 (2013) 377–385
31. *La gestione del rischio nelle organizzazioni sanitarie, a cura di Renata Cinotti, Il pensiero Scientifico Editore 2004*
32. Cornish PL et al. *Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med*. 2005;165:424-429.
33. Regione Emilia Romagna, *Raccomandazione Regionale n.2 : Sicurezza nella terapia farmacologica "Processo di ricognizione e di riconciliazione farmacologica per una prescrizione corretta e sicura"* Maggio 2011
34. *2006 National Patient Safety Goals. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission*
35. *Using medication reconciliation to prevent errors. Sentinel Event Alert, Issue 35, 23 January 2006. Joint Commission*

36. Santell JP et al., *Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;43(7):760-7.
37. USP Patient Safety CAPSLink™, October 2005, United States Pharmacopeia
38. Rozich JD et al. *Standardization as a mechanism to improve safety in health care. Joint Commission Journal on Quality and Safety,* 2004. 30(1):5–14.
39. Gebhart F et al., *Setting up a medication reconciliation system. Drug Topics,* 2005, 149(2) (Health-System Edition supplement):1–2.
40. Pronovost P et al. *Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. Journal of Critical Care,* 2003, 18(4):201–205.
41. Vira T et al., *Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge Qual Saf Health Care* 2006;15:122–126. doi: 10.1136/qshc.2005.015347
42. Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors (www.macoalition.org/initiatives.shtml, accessed 11 June 2006).
43. Craig A et al. *ASHP national survey on informatics: Assessment of the adoption and use of pharmacy informatics in U.S. hospitals—2007 Am J Health-Syst Pharm—Vol 65 Dec 1, 2008*
44. National Prescribing Centre. *Medicines reconciliation.* <http://www.npc.nhs.uk>
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the National Patient Safety Agency (NPSA). *Technical patient safety solutions for medicines reconciliation on admission of adults to hospital.*
46. Karapinar-Carkit F et al., *Effect of medication reconciliation with and without patient counseling on the number of pharmaceutical interventions among patients discharged from the hospital. Ann Pharmacother.* 2009 Jun;43(6):1001-10.

47. Climente-Martí M et al. *Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. Ann Pharmacother.* 2010 Nov; 44(11):1747-54.
48. Leguelinel-Blache G et al. *Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety European Journal of Internal Medicine* 25 (2014) 808–814
49. Maresca ER et al., *La riconciliazione dei farmaci. Un'esperienza per aumentare la sicurezza nelle fasi di transizione del malato Bollettino SIFO volume 58 | numero 1 gennaio-febbraio 2012*
50. Azienda Ulss 20 Verona, Comitato Esecutivo Aziendale Per La Sicurezza Del Paziente- Procedura Aziendale La Ricognizione e Riconciliazione Farmacologica, Rev. 00 del 20.08.12
51. Chen D et al., *Summary and Recommendations of ASHP-APhA Medication Reconciliation Initiative Workgroup Meeting, February 12, 2007.*
52. Gleason KM et al. *Results of the Medications At Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. J Gen Intern Med.* 2010;25:441-7.
53. Gardella JE et al., *Improving medication safety with accurate preadmission medication lists and postdischarge education. Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2012 Oct;38(10):452-8.
54. Schnipper JL et al. *Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med.* 2006;166:565-71.
55. Murphy EM et al., *Medication reconciliation at an academic medical center: implementation of a comprehensive program from admission to discharge. Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:2126-31.

56. Keeys C et al., *Pharmacist-managed inpatient discharge medication reconciliation: A combined onsite and telepharmacy model* *Am J Health Syst Pharm* December 15, 2014 71:2159-2166;
57. American Pharmacists Association. *Medication Therapy Management in Pharmacy Practice: Core Elements of an MTM Service Model, Version 2.0. March 2008.*
58. American Society of Health-System Pharmacists. *ASHP statement on the pharmacist's role in medication reconciliation. Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70:453–6.
59. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

Allegati

Allegato 1: Modulo aziendale di foglio unico di terapia

REGIONE SICILIANA AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA "POLICLINICO - VITTORIO EMANUELE" CATANIA		Cognome e Nome _____		Data di Nascita _____		Letto _____		Sk# _____																		
Unità Operativa _____																										
		Firma medico per validazione della terapia		Giorni																						
Farmaco, dosaggio e forma (singole dosi) per somm. die		Orario	Data inizio	Firma medico	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a		
ENDOVENA	1																									
	2																									
	3																									
	4																									
	5																									
	6																									
	7																									
	8																									
	9																									
LEGENDA	/	Prescrizione	1	Rifiuto Paziente	1 ^a	Ora 07.00 - 11.00	FASCE ORARIE																			
	/	Infusione continua	2	Digiuno	2 ^a	Ora 12.00 - 14.00																				
	/	Sospensione + Firma Medico	3	Absenza reparto Paziente	3 ^a	Ora 15.00 - 17.00																				
	X	Somministrazione	4	Vomito	4 ^a	Ora 18.00 - 21.00																				
	e	Non Somministrato	5	Altro (nelle note)	5 ^a	Ora 22.00 - 06.00																				
%	in Possesso del Paziente																									
INTRAMUSCOLO	1																									
	2																									
	3																									
	4																									
	5																									
SOTTOCUTE	1																									
	2																									
	3																									
Osservazioni, Indicazioni, Allergie																										
				Note																						

Allegato 2: Scheda per la ricognizione

PAZIENTE		
INIZIALI	SESSO	ETA'
ALTEZZA	PESO	
DATA DI RICOVERO	DATA RICOGNIZIONE	STANZA LETTO
DIAGNOSI DI RICOVERO		
ALLERGIE/INTOLLERANZE		
GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO	IRC
AUTOMEDICAZIONE		

FONTE INFO: DOC MMG PAZIENTE FAMILIARI LETTERA DIMISS. ALTRO.....

FARMACI ASSUNTI - RICOGNIZIONE

FARMACO	F.F.	VIA DI SOMM.	POSOLOGIA	DOSE/DIE	ULTIMA DOSE ASSUNTA	INIZIO TERAPIA	INDICAZIONE	NOTE	DISP.H S N

Ringraziamenti

Ringrazio il Professore Rosario Pignatello e il Professore Sergio Neri per il supporto e la disponibilità durante la preparazione e l'elaborazione della tesi.

Ringrazio il Professore Pietro Castellino, Direttore del dipartimento di Medicina Interna, per aver creduto nel progetto e per averne consentito l'attuazione.

Ringrazio il Dott. Julien Blanco e il Dott. Luca Zanolì per la collaborazione nella fase di raccolta dei dati.

Ringrazio la Dott.ssa Laura Terranova per la disponibilità e l'incoraggiamento.

Ringrazio infine il Dott. André Rieutord, Direttore della Farmacia ospedaliera dell' Hôpital Antoine Béclère di Clamart, Parigi, per avermi permesso di conoscere le potenzialità del farmacista clinico nella realtà ospedaliera.