

IL MONITOR FACILITATORE: RUOLO ATTIVO NELLA CLINICAL GOVERNANCE E NELLA CREAZIONE DI UNA CULTURA DI FARMACOVIGILANZA, INTESA COME STRUMENTO PER LA TUTELA DELLA SALUTE PUBBLICA E STRATEGIA DI RAZIONALIZZAZIONE DELLA SPESA OSPEDALIERA

The Facilitating Monitor: an active role in clinical governance for improving pharmacovigilance culture as a tool for protecting public health and reducing healthcare expenditure

Elisa Formenti¹, Matteo Peru¹, Lara Magro²

¹Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline SpA, Verona

²AOUI, Unità Semplice Organizzativa di Farmacologia, Verona

KEY WORDS

Pharmacovigilance
Clinical governance
Preventable adverse drug reactions
Medication errors
Avoidable costs
Healthcare expenditure

ABSTRACT

The constant growth of public health expenditure is mainly due to population aging, scientific and technological innovation, increasing demand for health. Adverse drug reactions (ADRs) lower patients quality of life and increase costs of care, mainly in hospitals. Active pharmacovigilance projects - as already being implemented in the USA - may contribute to cut such avoidable costs. The present project innovation consists in employing pharmacovigilance as an additional tool to reduce health expenditure, in a collaborative way. It is therefore necessary - also in our country - to join resources and competencies at various levels (local, regional, national) to reach the common target of public health protection. Our project considers 4 phases: fact-finding, engagement of 8 hospital wards in Verona, expansion at regional level, national expansion. The "Facilitating Monitor" should be the specific professional figure - funded by the hospital administration - dedicated to pharmacovigilance at the hospital wards, to monitor and therefore prevent/decrease ADRs, reducing the resulting length of stay. Prof. Minuz conducted a pivotal study to estimate the number of ADRs due to medication errors, their causes, the preventability of the ADRs and the consequent lengths of stay. We used the raw data coming from the study to calculate the costs for 229 in-patients who reported at least one ADR during a 146 days observation period. The total avoidable cost, due to the increased length of stay for in-patients who experienced at least one preventable ADR, was € 212,700 i.e. 8% of the hospitalization cost for in-patients who experienced an ADR and 2% of the total cost of hospitalization. The results were extrapolated to obtain the total annual saving in Verona university hospitals, which could be around € 8-9 millions.

Introduzione

Per meglio comprendere il valore del farmaco nella società moderna si potrebbe riflettere anche solo su un dato eclatante: in Italia dal 1951 ad oggi ogni 4 mesi se ne è guadagnato uno di vita in più. L'Italia è tra i Paesi più longevi al Mondo e il primo in Europa per età media [1]. Le nuove terapie hanno in questi anni abbattuto il tasso di mortalità e determinato il miglioramento della qualità di vita, anche se esistono ancora molti bisogni di cura insoddisfatti. In Italia nel 2010, il mercato farmaceutico globale, comprensivo della prescrizione territoriale e di quella erogata attraverso le Strutture Pubbliche (ASL, Aziende Ospedaliere, Policlinici Universitari, ecc.), è stato di oltre 26

Corrispondenza: Elisa Formenti, Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline SpA
Via A. Fleming 2, 37135 Verona, e-mail: elisa.l.formenti@gsk.com

miliardi di euro, di cui il 75% rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale. In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci è stata di 434 euro.

La spesa relativa ai farmaci erogati attraverso le Strutture Pubbliche (ospedali, ASL, IRCCS, ecc.), pari a 7 miliardi di euro, rappresenta oltre un quarto della spesa complessiva per farmaci in Italia nel 2010 [2]. Anche nei primi 3 mesi del 2011, la spesa dei farmaci in ospedale ha accumulato un debito di 569 mln di euro, quasi il doppio del *budget* massimo annuo a disposizione: il 4,4% dell'intera spesa sanitaria, contro il limite del 2,4% [3].

L'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione italiana conferma che l'età è un fondamentale fattore predittivo dell'uso dei farmaci. Infatti la spesa media di un assistibile di età superiore a 75 anni è di circa 13 volte maggiore a quella di una persona di età compresa fra 25 e 34 anni (la differenza diventa di 17 volte in termini di dosi). La popolazione con più di 65 anni assorbe il 60% della spesa e delle DDD (*Defined Daily Dose*); al contrario, nella popolazione fino a 14 anni si consuma meno del 3% delle dosi e della spesa. Alti livelli di esposizione si osservano nei bambini e negli anziani: 8 bambini su 10 ricevono in un anno almeno una prescrizione (in particolare di antibiotici e antiasmatici); negli anziani, a fronte di una maggiore prevalenza di patologie croniche (quali per esempio l'ipertensione e il diabete) si raggiungono livelli di uso e di esposizione vicini al 100%: praticamente l'intera popolazione risulta aver ricevuto almeno una prescrizione nell'anno [2, 3]. Nonostante queste due categorie di popolazioni rappresentino la quota maggiore delle prescrizioni e della spesa farmaceutica, anziani e bambini non sono coinvolti negli studi clinici. Di conseguenza la conoscenza del profilo di tollerabilità dei farmaci in queste "popolazioni speciali" è solitamente poco conosciuto, quindi la sorveglianza post-marketing diventa indispensabile per la tutela della loro salute e benessere.

Anche a livello internazionale si stima che la spesa farmaceutica pro-capite 2005/2006 si sia attestata tra 7,61-431,6 US \$ e che il 60% della popolazione mondiale che vive nei Paesi "high-income" pesi per il 78% della spesa farmaceutica mondiale [3, 4]. Questi dati dimostrano che ogni valutazione sul valore del farmaco non può prescindere dalle considerazioni sulla razionalizzazione della spesa e della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Tale questione deve essere necessariamente inquadrata in uno scenario macroeconomico internazionale critico che rende indispensabile una sinergia tra industria, che sempre più dovrà investire in termini di crescita, innovazione, internazionalizzazione e volontà di conciliare le proprie strategie aziendali con le politiche pubbliche, e le autorità politiche e istituzionali, il cui ruolo a fianco delle imprese appare cruciale come non mai [5].

È evidente, quindi, che il problema della crescita della spesa sanitaria rappresenta attualmente la questione emergente dell'impegno economico dello Stato nella maggior parte dei Paesi industrializzati e almeno tre fattori inducono a ritenere che la tendenza sia ancora in aumento: l'invecchiamento della popolazione, l'alto tasso di innovazione scientifica e tecnologica, propria del settore sanitario, la crescente domanda di salute. La fiducia nella politica è uno dei presupposti per poter lavorare a un miglioramento della situazione e per continuare a garantire il Welfare e il diritto alla salute. Un altro presupposto è la convinzione che ci siano ancora molti spazi per risparmi possibili, soprattutto in ambito ospedaliero. Le alte tecnologie sono costose, ma nel loro insieme rappresentano solo una parte limitata del tutto; è pertanto necessario esaminare criticamente i meccanismi di base dell'attività, riducendo i costi di molte procedure e rendendo più spediti molti passaggi anche per quanto riguarda gli acquisti, responsabilizzando in modo sostanziale i decisori [6].

In uno scenario di crisi economica e di spesa in costante crescita, la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria impone che le decisioni di politica sanitaria siano, a tutti i livelli, "informate" e "consapevoli" circa le implicazioni cliniche, economiche, legali e organizzative inerenti l'impiego di tecnologie sanitarie (intese nell'accezione ampia del termine, ovvero apparecchiature elettromedicali, terapie farmacologiche, procedure e servizi all'interno dei sistemi e delle strutture sanitarie). Un valido supporto per rispondere a questa esigenza viene fornito dall'*Health Technology Assessment* che può mettere a disposizione degli *stakeholder* informazioni accessibili e utilizzabili, basate sulle evidenze e finalizzate a un'efficiente allocazione delle risorse.

Con questi presupposti e proprio in ambito ospedaliero si colloca il progetto ivi descritto: esso ha come obiettivo quello di incrementare la cultura della Farmacovigilanza (FV) mediante lo stanziamento, da parte delle Direzioni Sanitarie e auspicabilmente di Farmindustria, di risorse dedicate alla Farmacovigilanza presso i singoli reparti, o gruppi di reparti, impiegando figure professionali con il ruolo di Monitor Facilitatori. L'insorgenza di reazioni avverse (ADR), infatti, oltre a diminuire la qualità di vita del paziente, incrementa il numero di visite mediche, le ospedalizzazioni e persino i decessi, determinando complessivamente un incremento dei costi dell'assistenza sanitaria [7], soprattutto ospedaliera. Tale progetto, quindi, potrebbe fornire ai decisori una strategia di risparmio e di razionalizzazione della spesa sanitaria in ospedale, ossia uno strumento per:

- ridurre i numeri di ricoveri e delle visite mediche al Pronto Soccorso a causa dell'insorgenza di reazioni avverse in generale e in particolare negli anziani e nella popolazione pediatrica;
- ridurre il numero di casi in cui si prolunga il tempo di degenza a causa dell'insorgere di ADR;
- contenere il numero di ADR, che si tradurrebbe in una riduzione dei costi per il trattamento delle ADR, di esami diagnostici e analisi per la diagnosi differenziale;
- ridurre i decessi causati dalle ADR;
- ridurre le spese legali (l'aumento dell'appropriatezza terapeutica si traduce in minor numero di errori e di conseguenti possibili denunce);
- incrementare la capacità di evitare la cascata prescrittiva, dovuta all'incapacità di riconoscere una ADR e di interpretarla come un'ulteriore patologia, somministrando ulteriori farmaci con il conseguente aumento del rischio di insorgenza di ADR (il paziente continua ad assumere il farmaco che ha provocato l'ADR, oltre al rischio di incorrere in un'interazione tra farmaci), e uno spreco di risorse economiche. La cascata prescrittiva infatti, soprattutto nell'anziano, è spesso causa di politerapia.

Le ragioni della Farmacovigilanza: rationale del progetto "Monitor Facilitatori"

Il finanziamento di questo progetto sembra in assoluta controtendenza rispetto allo scenario appena descritto, ma in questo capitolo si cercherà di elencare quali sono le logiche e le ragioni, in generale, alla base della Farmacovigilanza e che costituiscono il suo rationale.

Perché rinforzare il ruolo della Farmacovigilanza in ospedale? La risposta è lineare ed è fornita da questi dati internazionali presentati a giugno 2011 all'IPA Conference da Henry Fitt (*Head, Coordination and Networking European Medicines Agency*) [8]:

- circa il 5% dei ricoveri ospedalieri è imputabile ad ADR;
- nel 5% circa dei pazienti ricoverati insorge una ADR;
- le ADR sono la 5a causa più comune tra i decessi in ospedale;
- in Europa si stimano 197.000 decessi/anno a causa di ADR;
- il costo sociale in Europa per le ADR è pari a 79 miliardi/anno.

La farmacovigilanza ha quattro obiettivi principali [9]:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove ADR;
2. migliorare e allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
3. valutare i vantaggi di una terapia farmacologica rispetto ad altre;
4. comunicare efficacemente l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Il principale obiettivo della farmacovigilanza, riconoscendo il più precocemente possibile nuove ADR, è quello di individuare un segnale (potenziale allarme) quanto più precocemente possibile [10]. Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da: a) generazione di un'ipotesi; b) rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili; c) verifica, valutazione e spiegazione del segnale.

La sottosegnalazione è uno dei principali limiti di un sistema di segnalazione spontanea: si stima che soltanto il 6% di tutte le reazioni avverse venga notificato alle autorità regolatorie [11]. In una review recente [12] sono state identificate le principali caratteristiche associate alla sottosegnalazione:

- ignoranza (solo le ADR gravi sono da riportare) nel 95% degli studi;
- diffidenza (paura di apparire ridicolo) nel 72% degli studi;

- procrastinazione, mancanza di interesse o tempo e altre “scuse” nel 77% degli studi;
- indifferenza (un caso non può contribuire alla conoscenza) e insicurezza (è praticamente impossibile determinare se un farmaco è o non è responsabile di una ADR) nel 67% degli studi;
- *complacency* - compiacimento, indolenza, refrattarietà - (sul mercato ci sono solo farmaci sicuri) nel 47% degli studi.

Su tali motivazioni si può e si deve agire nell'interesse del paziente, del medico ma anche del sistema-salute in generale e ciò potrebbe essere ottenuto anche tramite i Monitor Facilitatori.

Perché monitorare i farmaci dopo l'immissione in commercio

Al momento dell'immissione in commercio le informazioni sul profilo di tollerabilità di un farmaco sono limitate alla conoscenza delle reazioni avverse più comuni e dovute a un eccesso dell'attività stessa del farmaco o a una attività farmacologica secondaria che il composto possiede o a interferenze farmacocinetiche e dose-correlate, ossia alle ADR di tipo A. Sebbene la loro incidenza e morbilità sia elevata, raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Gli eventi indesiderati più rari, le interazioni farmacologiche e i rischi in gruppi di pazienti speciali (bambini, anziani, donne gravide etc.) difficilmente sono identificati nel corso degli studi clinici pre-autorizzativi. Nella **Figura 1** vengono evidenziate le principali differenze fra sperimentazione pre-marketing (mondo irrealistico) e condizioni di uso del farmaco dopo l'immissione in commercio (mondo reale) [13]. Lo sviluppo clinico di un farmaco, prima della sua eventuale introduzione sul mercato, presenta una serie di limitazioni intrinseche [14], caratterizzate da:

1. Breve durata della sperimentazione clinica.

Per farmaci che saranno di uso cronico (es. antiepilettici, antiinfiammatori, antiipertensivi, ecc.) la sperimentazione pre-marketing non potrà mai essere condotta per il periodo di tempo (anni, tutta la vita del paziente, ecc.) in cui è prevedibile che il farmaco verrà poi utilizzato.

2. Popolazione selezionata.

Nell'interesse del paziente volontario e dello sperimentatore gli studi clinici sono condotti selezionando i pazienti sulla base di criteri di inclusione ed esclusione. Verranno, pertanto, volontariamente esclusi neonati, donne in gravidanza, pazienti molto anziani o con patologie complicanti o con politerapie, ecc.

3. Indicazione ristretta.

Il farmaco verrà sperimentato nell'uomo in base alla indicazione per cui è stato previsto e precedentemente studiato negli animali. L'amantadina (farmaco oggi utilizzato anche nel morbo di Parkinson) fu pensato come farmaco antivirale e gli studi pre-

Figura 1
Principali differenze fra sperimentazione pre-marketing (mondo irrealistico) e condizioni di uso del farmaco dopo l'immissione in commercio (mondo reale)



clinici furono ovviamente condotti allo scopo di dimostrare questa attività. Pertanto in tali studi furono volutamente esclusi i pazienti con morbo di Parkinson.

4. *Ambiente della sperimentazione.*

La maggior parte degli studi clinici viene condotta in strutture ospedaliere dove i pazienti sono strettamente controllati.

5. *Numero ristretto di pazienti.*

Il numero di soggetti su cui viene studiato un farmaco, fra volontari sani e volontari pazienti arriva a circa 5000-6000 individui, mentre per avere il 95% di probabilità di individuare una o più reazioni avverse, in base all'incidenza della stessa reazione avversa, sono necessari spesso numeri molto elevati. Ne consegue che solo reazioni avverse con incidenza approssimativa di 1 a 1000 o maggiore possono essere individuate negli studi pre-marketing.

A causa di queste limitazioni gli studi clinici pre-marketing raramente identificano o definiscono la frequenza di tutte le reazioni avverse gravi. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riporta le informazioni disponibili al momento della approvazione del farmaco. Ne consegue che, dopo la immissione in commercio, il paziente e il medico si trovano quasi nella condizione di "continuare a sperimentare il farmaco", ma in un mondo molto più reale di quello degli studi precedenti [13]. Il profilo di tollerabilità del farmaco è in continua evoluzione e quindi il monitoraggio costante durante tutto il ciclo di vita diventa un elemento indispensabile.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la farmacovigilanza come "la scienza e l'insieme delle attività volte all'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi e di tutti gli altri problemi legati all'assunzione di un farmaco". In ultima analisi queste attività sono finalizzate alla protezione dei pazienti e della salute pubblica verso i possibili danni iatrogeni [15].

Assicurare la tutela del paziente dagli effetti dannosi dei medicinali deve essere una responsabilità condivisa tra aziende farmaceutiche, Agenzie Regolatorie, operatori sanitari e pazienti dato che tutti hanno la necessità di comprendere i potenziali rischi dei farmaci e la propria parte di responsabilità nel minimizzare e nel gestire tali rischi [16].

Farmacovigilanza in popolazioni speciali

I BAMBINI

Il ruolo della farmacovigilanza post-marketing diventa essenziale nella popolazione pediatrica proprio perché dalla nascita fino alla pubertà i bambini rappresentano i soggetti maggiormente esposti agli effetti tossici e indesiderati dei farmaci. Durante questa fase della vita, infatti, l'organismo non è ancora maturo e i vari apparati e organi sono in via di sviluppo: queste condizioni possono determinare alterazioni significative nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci nel bambino rispetto a quanto solitamente osservato nei soggetti adulti coinvolti negli studi registrativi dei medicinali [17]. A ciò va aggiunto che meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati a livello mondiale e meno del 50% di quelli espressamente destinati alla fascia pediatrica vengono utilizzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino [18]. Ciò perché l'esclusione dei pazienti pediatrici dai trial clinici controllati non permette di valutare efficacemente il profilo di sicurezza delle terapie farmacologiche in pediatria con conseguente, diffuso, impiego "off-label" dei farmaci in questa fascia di età (con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica) [18]. Inoltre, le ADR che si possono manifestare in età pediatrica non sempre sono assimilabili a quelle dell'adulto [19]. Proprio a causa dell'incompleta maturità degli organi e degli apparati o per via di una maggiore suscettibilità degli stessi a sviluppare alcune ADR si possono osservare solo nei bambini (ad esempio aspirina e sindrome di Reye). I RCP di nuovi farmaci spesso non forniscono ai medici indicazioni relative a dosaggio, efficacia e tollerabilità dei prodotti in età pediatrica e da ciò derivano numerosi errori clinici, quali il sovra o il sottodosaggio. In ospedale, il 36-67% dei bambini riceve prescrizioni di farmaci "off-label", percentuale che aumenta in pazienti con patologie complesse (neoplastiche e renali) [20] o nelle unità di terapia intensiva [21, 22]. Da alcuni studi effettuati nella popolazione pediatrica extra-ospedaliera, la per-

centuale di farmaci usati "off-label" risulta abbastanza elevata (13,2% in Germania e 22,7% in Olanda) e ciò mette in risalto la necessità di soppesare attentamente il rapporto rischio/beneficio dei trattamenti farmacologici in età pediatrica. Da un'indagine di farmacovigilanza condotta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nell'arco di 38 mesi in bambini sotto i 2 anni di età, è risultato che l'uso di farmaci era associato a una media di 243 decessi per anno, in molti casi legato a problemi di sovradosaggio. Nel 24% delle segnalazioni di ADR, il farmaco era stato assunto dalla madre durante la gravidanza, il parto o l'allattamento [23]. Infatti, questo quadro, già di per sé allarmante, è ulteriormente aggravato dal fatto che il numero di eventi gravi o fatali è stato sottostimato. Un rapporto dell'ADRAC (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*), l'agenzia di farmacovigilanza australiana, indicava che solo il 3% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci pervenute nel corso del 2004 erano riferite a bambini di età compresa tra 0 e 12 anni, suggerendo un possibile rischio di *under-reporting* (sottosegnalazione) [24], problema evidente anche in Italia dove circa il 20% delle segnalazioni di ADR pervenute all'AIFA nel corso del 2007 ha riguardato i bambini e la maggior parte di esse erano relative ai vaccini, mentre le ADR segnalate dai pediatri di libera scelta nel corso del quinquennio 2004-2008 non ha raggiunto il 5% del totale [25].

Da una meta-analisi su 8 studi prospettici in pediatria risulta che l'1,8% dei ricoveri in pediatria sono dovuti ad ADR e che in ospedale il 10,9% dei bambini ricoverati ha una ADR. Per migliorare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci nella popolazione pediatrica si devono realizzare attività e sinergie a diversi livelli (Governo, AIFA, Dirigenti sanitari ospedalieri, Centri Regionali, Aziende Farmaceutiche, operatori sanitari) [26].

La *European Medicines Agency* (EMA) riveste un ruolo molto importante nello sviluppo dei medicinali pediatrici. Nel passato molti farmaci autorizzati in Europa non sono stati adeguatamente studiati in questa fascia di popolazione, e quindi nemmeno autorizzati, per l'impiego nei bambini. Ciò ha creato problemi principalmente ai pazienti e ai loro familiari, ma ha anche posto in notevole difficoltà i pediatri. Per contribuire alla risoluzione di questo problema, la *European Union's Paediatric Regulation* nel 2007 ha affidato all'EMA la responsabilità di stimolare la ricerca per l'impiego dei medicinali nei bambini con lo scopo di autorizzarne l'uso anche in questa fascia di età. Con questa finalità EMA ha istituito un comitato specifico: il *Paediatric Committee* (PDCO). La stessa AIFA ha istituito un *Pediatric Working Group* la cui attività si focalizza sul monitoraggio dei farmaci in pediatria e sulla rivista "Medico e Bambino 4/2008" compare un articolo scritto da E. Napoleone, C. Santuccio, F. Marchetti, a nome del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'AIFA, che tra le conclusioni riporta: "È necessario migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi" (ad es. registri di pazienti)" [27]. Ciò, quindi, supporta la necessità di un programma di farmacovigilanza attivo quale potrebbe essere quello dei Monitor Facilitatori.

GLI ANZIANI

Ci si attende che il numero di persone in Europa con età ≥ 65 anni cresca da 84 milioni nel 2008 a circa 141 milioni entro il 2050 (dato Eurostat, 2008); ciò rappresenta un incremento dal 17% al 30% della popolazione europea totale. Poiché la popolazione anziana cresce, EMA ha ravvisato la necessità di tenere in considerazione questa categoria durante l'iter di sviluppo, approvazione e impiego dei medicinali. Infatti a Febbraio 2011 EMA ha pubblicato la sua strategia sulle medicine geriatriche [28] che consiste nell'assicurare che le medicine impiegate negli anziani siano di alta qualità e adeguatamente studiate in questa popolazione, sia prima che dopo l'autorizzazione, e nel migliorare l'accesso alle informazioni per l'uso dei medicinali da parte degli anziani. L'importanza attribuita alla sicurezza in questa popolazione è tale che in Maggio 2011 il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA ha creato un *Geriatric Expert Group* la cui attività principale sarà di fornire valutazioni e pareri al CHMP proprio su aspetti specifici relativi all'impiego dei medicinali negli anziani. L'incremento notevole della popolazione anziana è particolarmente rilevante in Italia, che in base ai dati Eurostat rappresenta da sola il 13% della popolazione europea, e

quindi si stima che nel nostro Paese entro il 2050 si avrà una quota di ultrasessantacinquenni pari a circa il 34,4% e il 14,2% di ultraottantenni con conseguente aumento dell'incidenza delle patologie cronicodegenerative e, quindi, della medicalizzazione. Ciò graverà pesantemente sul Sistema Sanitario Nazionale e sul Welfare, dato che in questa fascia d'età è assai frequente l'uso regolare di 2-5 farmaci al giorno, e l'uso di 5 farmaci si verifica nel 20-40% dei pazienti ultrasessantacinquenni [29].

A oggi, dai dati della distribuzione per età e sesso della spesa e dei consumi territoriali di classe A degli ultimi 4 anni (2007-2010), pubblicati sui Rapporti nazionali OsMed, si calcola che mediamente circa il 57% della spesa totale (per una media di circa il 62% di consumo di DDD) è assorbito dalla fascia di età 65-74 e ≥ 75 anni. Come già detto, paradossalmente, però, i pazienti anziani sono quasi sempre esclusi dagli studi clinici randomizzati e quindi si hanno pochi dati sull'efficacia clinica e sulla tollerabilità dei farmaci e in particolare sulla politerapia. Oltre al rischio indotto dalla politerapia, l'anziano è di per sé un soggetto fragile a causa della comorbilità, della sovrapposizione degli esiti patologici, della presentazione clinica atipica, della tendenza al rapido aggravamento, delle complicanze e dei scompensi a cascata, dei problemi nutrizionali e delle perdite funzionali (fisica, cognitiva, comportamentale e socio-economica). A causa di tutti questi fattori, l'ospedale diventa per l'anziano un luogo "pericoloso" a causa di un maggior rischio di interazioni farmacologiche e in generale di ADR.

La politerapia e il problema delle interazioni

La politerapia costituisce un problema per la prescrizione razionale dei farmaci negli anziani [30-33]. Tra i pazienti anziani ospedalizzati la prevalenza di politerapia varia dal 20% al 60%, con una variabilità imputabile al diverso metodo adottato per selezionare i pazienti e raccogliere i dati nell'ambito dei diversi studi clinici [34-36].

Sebbene non esista una definizione di politerapia comunemente accettata, molto spesso è definita da cut-off stabiliti sulla base del numero di medicinali assunti, che possono variare da 2 a 10 [37-39]. Tuttavia, indipendentemente dalla definizione, è stato riportato che la sua prevalenza aumenta con l'età ed è associata a un aumentato rischio di prescrizione inappropriata, sottoutilizzo del trattamento corretto, errori nel trattamento farmacologico, scarsa aderenza alla terapia farmacologica, interazioni farmaco/farmaco o farmaco/patologia e ADR [32, 40-45].

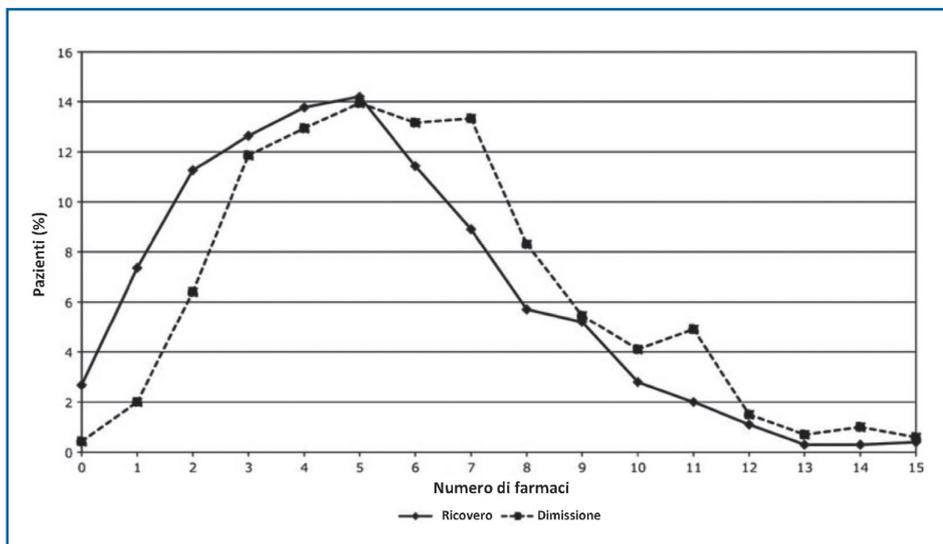
Sia la politerapia che l'età avanzata sono associate a un sostanziale incremento del rischio di ADR; l'incidenza delle ADR non aumenta in modo lineare, bensì esponenzialmente con il numero dei farmaci assunti [33, 38, 42, 46-48].

La politerapia è spesso conseguenza di patologie croniche, che inducono i medici a prescrivere più di un farmaco, aumentando in questo modo il rischio di disabilità, ospedalizzazione e mortalità [49-54]. Sebbene le linee guida disponibili abbiano migliorato e razionalizzato la prescrizione negli anziani, rimangono ancora carenti per quanto riguarda l'esposizione alla politerapia spesso iniziata a causa della coesistenza di molteplici patologie croniche: una patologia cronica potenzialmente può peggiorarne un'altra, i farmaci possono interagire negativamente tra loro, aumentando il rischio di ADR e riducendo il beneficio terapeutico atteso [55, 56].

Questi pazienti sono di solito fragili e altamente sensibili alla terapia farmacologica a causa dei cambiamenti nei loro parametri farmacocinetici e farmacodinamici e spesso vengono ricoverati per patologie acute, che possono aumentare la loro suscettibilità alla politerapia [38, 48].

L'ospedalizzazione è il rischio maggiore per le persone anziane, soprattutto quelle molto anziane, e in molti casi è associata a un declino irreversibile dello stato funzionale, della performance cognitiva e della qualità di vita [41, 47, 51, 57]. Da un recente studio prospettico [58] effettuato su una coorte di 1332 pazienti anziani (≥ 65 anni) ricoverati in 38 ospedali dislocati in diverse regioni italiane è emerso che al momento della dimissione la prevalenza di pazienti in politerapia (5 o più farmaci) aumentava del 15,1% e i pazienti venivano dimessi con una media di 6 ($\pm 2,9$) farmaci per persona. Tra i 1155 pazienti dimessi, il 29,5% era ricoverato e dimesso non in politerapia; 18,2% è passato a politerapia al momento della dimissione, il 3,5% assumeva politerapia al momento del ricovero ma non alla dimissione e il 48,8% era in politerapia sia

Figura 2
Prevalenza dell'uso dei farmaci al momento del ricovero e alla dimissione nei 1155 pazienti. Modificato da Nobili et al. [58]



al ricovero che alla dimissione. La **Figura 2** mostra la prevalenza dell'uso dei farmaci al momento del ricovero e alla dimissione nei 1155 pazienti.

La figura mostra che per il 13% dei pazienti ($n=148$) alla dimissione il numero dei farmaci era inferiore rispetto al momento del ricovero ($\Delta < 0$), per il 25,4% ($n=295$) non è stata riscontrata alcuna differenza ($\Delta = 0$) e per il 61,6% ($n=712$) il numero di farmaci era aumentato ($\Delta > 0$). Mediante un'analisi multivariata è stata analizzata ogni patologia associata per stabilire se questa potesse essere responsabile del maggior numero di farmaci assunti alla dimissione. Alla dimissione in media l'ipertensione ha aumentato di 0,33 (IC 95% 0,09–0,56; $p=0,008$) il numero di farmaci, indipendentemente da sesso, età, numeri di farmaci già presenti al momento del ricovero, reparto, insorgenza di almeno un evento avverso (AE) durante l'ospedalizzazione. Allo stesso modo, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e BPCO hanno aumentato il numero di farmaci alla dimissione in media di 0,28 (0,04–0,53; $p=0,02$), 0,61 (0,22–1,00; $p=0,003$) e 0,61 (0,28–0,95; $p=0,001$). Nei quadri clinici di demenza il numero di farmaci alla dimissione in media era diminuito di 0,76 (0,30–1,22; $p=0,0002$). Analizzando l'intero campione di 1332 anziani, l'86,7% è stato dimesso, l'8,3% trasferito in un altro reparto e il 5% è deceduto in ospedale. La degenza media è risultata rispettivamente 13,1 ($\pm 11,6$), 13,1 ($\pm 11,3$) e 10,7 ($\pm 8,0$) giorni. L'insorgenza di almeno un AE durante il ricovero era associato ad un prolungamento della degenza di 3,75 giorni (2,32–4,83; $p < 0,0001$). Fattori predittivi della mortalità intra-ospedaliera erano l'età (OR 1,04; 1,01–1,09; $p=0,02$) e la comorbilità (OR 1,18; 1,12–1,24; $p < 0,0001$). Inoltre, è risultato che l'insorgenza di un AE durante la permanenza in ospedale aumenta di circa 7 volte il rischio di decesso in ospedale, indipendentemente dal sesso, dall'età, dalla comorbilità e dalla politerapia (OR 6,80; 3,58–12,9; $p < 0,0001$).

In generale questa popolazione risulta particolarmente vulnerabile agli AE (**Box 1**) soprattutto quelle causate da interazioni farmacologiche, dall'inglese *drug-drug interaction* (DDI) [59]. Studi condotti in pazienti geriatrici ambulatoriali hanno mostrato che fino al 25,5% dei pazienti anziani soffre di reazioni avverse clinicamente significative causate da DDI [60–63]. In particolare nei pazienti anziani ospedalizzati il rischio di insorgenza di ADR dovuta a DDI è pari al 9,3%[64].

Box 1 - Definizioni

AE = Adverse Event = evento avverso a prescindere da qualsiasi nesso causale

ADE = Adverse Drug Event = evento avverso a prescindere da qualsiasi nesso causale in corso di trattamento farmacologico

ADR = Adverse Drug Reaction = evento avverso per il quale è implicita la potenzialità di nesso causale con il trattamento farmacologico

In un altro recente studio Davies et al. stimano un'incidenza di DDI indesiderate in ospedale pari a 8,7% e la mediana dell'età dei pazienti ospedalizzati che hanno sviluppato un'ADR risultava pari a 72 anni mentre quella per i pazienti ospedalizzati che non hanno avuto ADR era 61 anni [65].

Da questi dati risulta evidente l'importanza di monitorare attentamente questa categoria di pazienti dal punto di vista clinico e in particolare dal punto di vista della farmacovigilanza, dato che l'insorgenza di un ADE/ADR comporta un prolungamento dell'ospedalizzazione e un aumentato rischio di decesso in ospedale con conseguente aggravio dal punto di vista umano e socio-economico.

LA CASCATA PRESCRITTIVA

La cascata prescrittiva (**Figura 3**), intesa come interpretazione errata e conseguente trattamento farmacologico di una patologia iatrogena come nuova malattia, è frequentemente causa della politerapia, soprattutto nell'anziano. Un esempio di cascata prescrittiva è spesso osservata in corso di terapia con i FANS, che possono causare ipertensione. Se tale evento non viene riconosciuto come ADR ma come un'ulteriore patologia, il medico erroneamente prescriverà una terapia antipertensiva senza interrompere la terapia con i FANS. Ciò comporta un incremento del rischio di insorgenza di ulteriori ADR. Altri esempi di cascata prescrittiva potrebbero essere [66]:

Idroclorotiazide → gotta → FANS → altro antiipertensivo

Macrolidi o fluorochinoloni → aritmia → antiaritmico

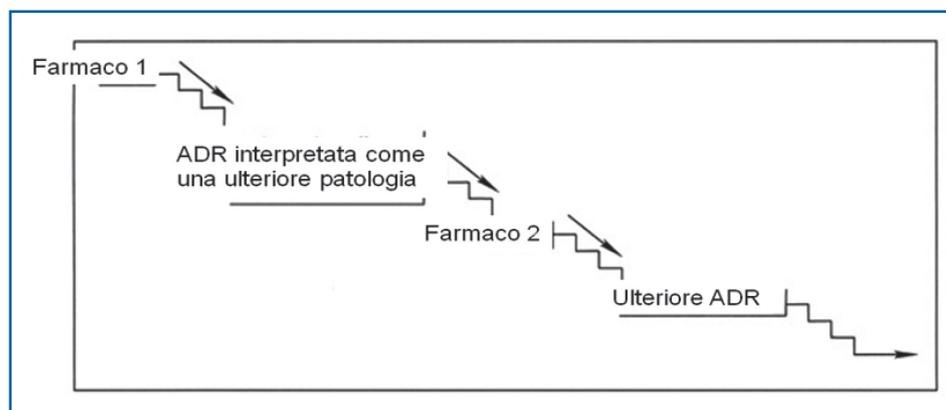
Quindi anche in questo ambito la conoscenza del RCP e della farmacovigilanza, come scienza capace di supportare il medico nell'individuazione, nella gestione e nella raccolta delle informazioni di ADR, risulta di considerevole rilevanza principalmente per la qualità di vita del paziente, ma anche per la tutela della professionalità del medico prescrittore e il bilancio dell'ospedale in termini di contenimento delle spese (spesa farmaceutica per farmaci inutili, spese legali, danni di immagine).

LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Negli ultimi anni l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 dovuta alla co-somministrazione di farmaci ha portato al ritiro dal mercato di diversi farmaci. Ad esempio, nei primi anni '90, ci sono state segnalazioni di casi fatali di torsioni di punta indotti da accumulo di terfenadina, il cui metabolismo veniva inibito dalla somministrazione contemporanea di ketoconazolo ed eritromicina [67, 68]. Questa evidenza ha contribuito al ritiro del farmaco nel 1998 e ha spostato l'attenzione sull'enorme rilevanza clinica del citocromo P450 nella mediazione dell'ADR e delle DDI. In seguito, la commercializzazione di cisapride, astemizolo, mibefradil e cerivastatina fu interrotta in tutto il mondo a causa di profili metabolici del CYP450 potenzialmente fatali.

L'incidenza delle DDI reali è considerevolmente inferiore rispetto all'incidenza di quelle potenziali, ma in ogni caso il numero assoluto di pazienti coinvolti è elevato e rappresenta una quota significativa di ADR [69]. Le DDI potenziali sono quelle prevedibili sulla base delle proprietà farmacologiche note dei farmaci coinvolti. La lista delle DDI potenziali è molto lunga e include almeno 2500 coppie di farmaci [70]. Le DDI reali

Figura 3
La cascata prescrittiva.
Modificata da Rochon et al.
[66]



possono essere la causa di ricoveri ospedalieri, ricoveri successivi o visite di pronto soccorso.

La **Tabella 1**, tratta dalla review di Magro et al. [69], mostra l'incidenza delle visite al pronto soccorso, dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni causate dalle interazioni fra farmaci nei differenti studi pubblicati. L'incidenza riportata nei diversi lavori dimostra una grande variabilità a seconda del tipo di pazienti studiati.

L'incidenza delle DDI durante il ricovero sembra essere più elevata rispetto a quanto stimato tra i pazienti ambulatoriali. Pochi studi, comunque, hanno calcolato tale incidenza, come si può notare dalla **Tabella 2** che mostra l'incidenza delle DDI reali durante la permanenza in ospedale nei diversi studi pubblicati [69].

Nella stessa review si riporta che oltre il 20% delle ADR segnalate era associato a DDI e la maggior parte di queste ADR erano gravi e con una più alta incidenza di decessi. Inoltre Leone et al., in uno studio sulle segnalazioni spontanee, hanno rilevato che le ADR causate da DDI risultavano più gravi di altre ADR (67,3 contro 42,5%) e che la percentuale di ADR, correlate alle DDI, che avevano avuto conseguenze gravi o mortali era più elevata rispetto alle altre ADR (4,2 vs 1,4%) [71].

Un altro aspetto non trascurabile è il fallimento terapeutico o la ridotta efficacia indot-

Tabella 1 Incidenza delle visite al pronto soccorso, dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni causate dalle interazioni fra farmaci nei differenti studi pubblicati. Modificata da Magro et al. [69]

Studio	Anno	Esiti delle DDI	Età	Popolazione (N)	Incidenza di DDI (%)
Dennehy et al.	1996	Visite al PS	tutte	1260	0
Malhotra et al.	2001	Visite al PS	tutte	4764	0,17
Prince et al.	1992	Visite al PS	tutte	10.184	0,020
Raschetti et al.	1999	Visite al PS	tutte	5497	0,16
Schneitman-McIntire et al.	1996	Visite al PS	tutte	62.216	0,042
Bhalla et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	840	0,24
Dormann et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	915	0,55
Fokter et al.	2010	Ricovero in ospedale	tutte	323	1,2
Hallas et al.	1990	Ricovero in ospedale	tutte	333	1,2
Hallas et al.	1992	Ricovero in ospedale	tutte	1999	0,19
Hiuc et al.	1994	Ricovero in ospedale	tutte	5237	0,59
McDonnel et al.	2002	Ricovero in ospedale	tutte	20.166	0,12
Mok et al.	1991	Ricovero in ospedale	tutte	200	1,5
Peyriere et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	156	2,6
Pirmohamed et al.	2004	Ricovero in ospedale	tutte	18.820	1,1
Stanton et al.	1994	Ricovero in ospedale	tutte	691	0,43
Courtman et al.	1995	Ricovero in ospedale	≥65 anni	150	0,67
Doucet et al.	1996	Ricovero in ospedale	≥70 anni	1000	6,2
Lindley et al.	1992	Ricovero in ospedale	≥65 anni	416	2,9
Easton et al.	2004	Ricovero in ospedale*	<18 anni	11.564	0,009
Miranda et al.	2011	Ricovero in ospedale [§]	tutte	298	2,0
Rivkin et al.	2007	Ricovero in ospedale†	tutte	281	4,3
Davies et al.	2010	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	403	7,6
Egger et al.	2003	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	500	0,2
Herr et al.	1992	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	340	0

* ospedale pediatrico

§ reparto oncologico

† reparto di terapia intensiva

Tabella 2 Incidenza delle DDI reali durante la permanenza in ospedale nei diversi studi pubblicati. Modificata da Magro et al. [69]

Studio	Anno	Setting	Età (anni)	Popolazione (N)	Incidenza di DDI (%)
Davies et al.	2009	Reparti di medicina (9) e chirurgia (3)	63 (mediana)	3322	8,7
Sanchez Muñoz-Torrero et al.	2010	Reparti di medicina (2)	68 (mediana)	405	14,3
Passarelli et al.	2005	Reparto di medicina	73,6 (mediana)	186	6,9
Reis, De Bortoli Cassiani	2011	Reparto di terapia intensiva	>18	299	5,3

ti da DDI, ma solo pochi studi hanno analizzato questo aspetto, che risulta pertanto sottostimato. Nel già citato studio di Leone et al., è stato osservato un inaspettato fallimento della terapia nel 8,6% dei 1159 pazienti che subivano le conseguenze negative dovute a DDI [71].

In una coorte di pazienti geriatrici ambulatoriali nei Paesi Bassi [63] costituita da 674 pazienti che assumevano più di un farmaco, l'11,6% dei pazienti ha mostrato una riduzione dell'efficacia della terapia dovuta a una possibile DDI.

Va detto che le DDI possono non avere solo risvolti negativi e, quindi, il medico prescrittore deve essere a conoscenza delle evidenze che supportano sia l'efficacia che la tossicità della combinazione o se altri farmaci della medesima classe possano avere gli stessi effetti farmacologici e di conseguenza la medesima propensione all'interazione [69]. Risulta, pertanto, fondamentale monitorare strettamente dal punto di vista clinico, fisiologico e biochimico i pazienti e segnalare le eventuali ADR dovute a DDI per poter arricchire questo patrimonio di conoscenza.

ADR e prescrizione inappropriata

L'uso di complessi regimi terapeutici espone la popolazione anziana a elevato rischio di ricevere trattamenti farmacologici inappropriati, definiti come le terapie i cui rischi superano i potenziali benefici e, di conseguenza, di sviluppare ADR.

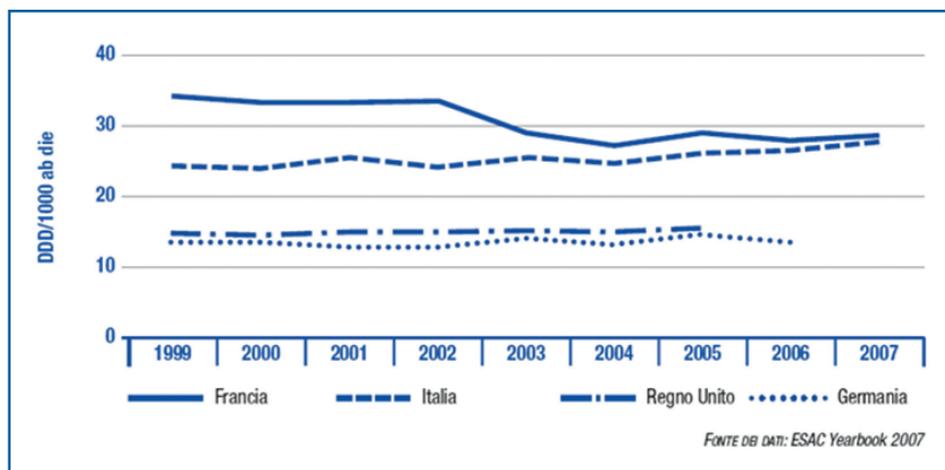
La prescrizione irrazionale non è limitata solo alla popolazione anziana, ma si estende alla popolazione generale. Emblematico è l'uso degli antibiotici iniettabili in Italia. Nel Rapporto AIFA [72] specificatamente dedicato all'utilizzo degli antibiotici viene riportato che il consumo di antibiotici, standardizzato per 1000 abitanti, in Italia è passato da 24,5 nell'anno 1999 a 27,6 DDD/1000 ab die nell'anno 2007 (+13%). Il consumo in Italia è più basso soltanto del consumo di Francia e Cipro (che comprende però anche i consumi ospedalieri) ed è più elevato di quello di tutti gli altri Paesi europei, in alcuni casi di oltre il 100%.

La **Figura 4** evidenzia l'impiego (pubblico e privato) di antibiotici in Francia, Italia, Regno Unito e Germania tra il 1999 e il 2007. Dai dati si evince come la distanza tra i consumi di Francia e Italia si sia progressivamente ridotta e come i consumi dei due Paesi siano attualmente estremamente vicini; i consumi, sostanzialmente stabili, in Germania e Regno Unito sono circa la metà di quelli italiani.

L'Italia è il paese dell'Unione Europea con il più elevato consumo di antibiotici in formulazione iniettabile (0,7 DDD/1000 ab die), corrispondenti a quasi il 3% del consumo totale di antibiotici; il terzo paese con maggior consumo per due dei primi quattro antibiotici maggiormente prescritti in formulazione parenterale (gentamicina, ceftriaxone, cefazolina e lincomicina) e che da soli rappresentano oltre il 50% dell'uso delle formulazioni iniettabili in Europa [73].

Anche il dato di farmacovigilanza deve stimolare la riflessione. Infatti in un'analisi effettuata alcuni anni fa sul database OMS della segnalazione spontanea su 2.850.991 segnalazioni, di cui poco meno dell'1% provenienti dall'Italia, si contavano 382 casi

Figura 4
Impiego (pubblico e privato)
di antibiotici in Francia, Italia,
Regno Unito e Germania
tra il 1999 e il 2007.
Da Rapporto AIFA [72]



di shock anafilattico da antibiotici iniettabili di cui 104 (27%) italiani. Va sottolineato, inoltre, che il 15,4% delle segnalazioni italiane di shock anafilattico da antibiotici iniettabili si riferivano a bambini di età compresa tra 1 e 13 anni e che spesso le prescrizioni erano effettuate per infezioni delle alte vie respiratorie [74], spesso sostenute da virus su cui la terapia antibiotica non ha alcun effetto. AIFA, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e il patrocinio del Ministero della Salute a novembre 2010 ha realizzato la terza edizione di una Campagna di comunicazione ad hoc, denominata "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela" e ha comunicato anche i risultati dello studio su sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. Questi, in sintesi, i risultati dello studio: l'Italia presenta un elevato consumo di antibatterici per via sistemica con forti differenze regionali (gradiente Nord-Sud). Se il consumo di tutte le regioni italiane fosse allineato a quello delle sei regioni con consumi più bassi (17,25 DDD/1000 ab die) si potrebbe ottenere un risparmio di 316,6 milioni di euro. Se il costo per DDD degli antibatterici sistemici di tutte le regioni italiane fosse allineato al costo per DDD della regione Lombardia (€ 1,66) si otterrebbe un risparmio di 155,8 milioni di euro. I risparmi totali ottenibili dall'effetto congiunto di una riduzione nel consumo di antibatterici sistemici e dall'efficientamento della spesa ammontano a 413,1 milioni di euro. A questi risparmi vanno aggiunti quelli ottenibili da una riduzione delle reazioni avverse e delle resistenze batteriche non quantificati in questo studio [75].

Si comprende, quindi, come l'inappropriatezza di impiego degli antibiotici iniettabili abbia conseguenze negative in generale sulla spesa sanitaria, in particolare su quella pubblica, oltre che un impatto deleterio sulla salute pubblica. L'appropriatezza della prescrizione diviene fondamentale, anche al fine di contenere gli alti costi generati dalla diffusione della terapia antibiotica iniettabile in ambito extraospedaliero [76].

Estendendo queste considerazioni all'inappropriatezza prescrittiva in generale per tutti i farmaci, pur nella variabilità individuale, l'entità del danno sulla salute e sulla spesa sanitaria diventa difficilmente calcolabile ma facilmente intuibile.

ADR prevenibili

Sul Rapporto 2011 della *World Health Organization* si legge: "Nonostante 40 anni di farmacovigilanza, i pazienti di tutto il mondo continuano a essere colpiti da ADR prevenibili. È importante trarre insegnamento dalle evidenze disponibili, mediante una comunicazione efficace a tutti i livelli e analizzare i gap nazionali e internazionali nell'attuare la strategia di farmacovigilanza allo scopo di promuovere il benessere e assicurare la sicurezza ai pazienti".

Purtroppo il numero reale di pazienti che incorrono in ADR è ancora difficile da stimare a causa di un basso e irregolare tasso di segnalazione (*under-reporting*). Partendo dal presupposto che nessun farmaco è esente da rischi, è necessario fare tutto il possibile per cercare di prevenire le ADR evitabili. In alcuni Paesi il costo delle ADR, come ad esempio per ospedalizzazione, chirurgia e perdita di produttività, può superare il costo dei farmaci stessi.

Circa il 60% [77] delle reazioni avverse sono prevenibili; in linea di massima queste possono essere riconducibili a:

- diagnosi sbagliata della condizione del paziente;
- prescrizione del farmaco sbagliato o dosaggio errato del farmaco giusto;
- una condizione medica non riconosciuta, genetica o di allergia, che potrebbero causare una reazione del paziente;
- auto-medicazione con farmaci da prescrizione;
- carenza nel seguire le istruzioni per l'assunzione del farmaco;
- reazioni con altri farmaci (compresi i farmaci tradizionali) e di alcuni alimenti;
- utilizzo di farmaci "sub-standard", la cui composizione e gli eccipienti non soddisfano adeguati requisiti scientifici, che possono essere inefficaci o pericolosi;
- uso di medicinali contraffatti, senza principi attivi o con gli eccipienti sbagliati, che possono essere pericolosi o letali.

Anche quando le situazioni di cui sopra si riescono a evitare, l'assunto di base rimane che tutti i farmaci possono produrre benefici, ma nello stesso tempo possono potenzialmente arrecare danni. Pertanto, poiché gli effetti di un qualsiasi trattamento

farmacologico non può essere previsto con assoluta certezza, diventa fondamentale attivare un'efficiente sistema di farmacovigilanza post-marketing, direttamente dipendente dalla partecipazione attiva degli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, dentisti e altri) che sono nella posizione migliore per segnalare le sospette ADR che possono rilevare nell'ambito della loro normale pratica clinica.

Le ADR che determinano il ricovero in ospedale presentano un'alta prevalenza e la maggior parte di esse sono prevenibili. In un recente studio retrospettivo [78], effettuato presso il *Veterans Affairs Medical Centers* americano, che ha analizzato 678 ricoveri non programmati di pazienti ≥ 65 anni, selezionati in modo casuale, sono state identificate 70 ADR (con 113 farmaci sospetti) in 68 ospedalizzazioni (10%); di queste 25 (36,8%) erano prevenibili. Estrapolando a una popolazione di oltre 2,4 milioni di veterani più anziani, è stato stimato che più di 8000 ricoveri sarebbero stati prevenibili nel corso di questo lasso di tempo. Considerando il tempo medio di degenza di 7,4 giorni emerso da questo studio e il costo giornaliero di degenza di 1880 \$/d (*Veterans Affairs Health Economics Resource Center*), si ottiene che le ospedalizzazioni prevenibili, associati a politerapia, sono costate oltre 110 milioni di dollari [79].

Questi costi sanitari possono essere applicati anche a setting che non coinvolgano popolazioni di veterani. Una revisione sistematica di studi prospettici osservazionali in pazienti di età ≥ 60 anni, che si ponevano come obiettivo di valutare la prevalenza delle ospedalizzazioni associate alle ADR, ha riportato una mediana del tasso di prevalenza delle ADR pari a 10,7% [80]. Questi risultati dovrebbero incoraggiare ulteriori studi sulla morbilità ADR-correlata, incluso il rischio di un maggior ricorso al sistema sanitario (ad esempio visite al pronto soccorso [81] e ricoveri) nei pazienti più anziani e indurre i *policy makers* a evidenziare le possibili aree per gli interventi futuri, così da ridurre tali importanti problemi sulla sicurezza, in buona misura prevenibili [78].

Nello studio di Lövborg et al. sono state individuate 1290 ADR, di cui 1255 sono state considerate almeno possibilmente correlate al farmaco. Di questi, 172 (14%) sono state considerate ADR prevenibili, 35 (20%) erano classificate come sicuramente evitabili e 137 (80%) come possibilmente prevenibili [82]. Un altro studio riporta che il 19,4% dei ricoveri è stato causato da ADR, il 65% dei quali era prevenibile [83].

Tabella 3 Classi di farmaci più frequentemente associate a ricoveri prevenibili da cause iatrogene, *overtreatment*, *undertreatment* e problemi di aderenza alla terapia da parte del paziente. Modificata da Howard et al. [84]

Classi di farmaci	Tutti i ricoveri prevenibili da cause iatrogene, N (%) (N=1406)	Reazioni avverse da farmaco e <i>overtreatment</i> , N. (%) (N=1263)	Problemi di aderenza, N (%) (N=98)	<i>Undertreatment</i> , N (%) (N=45)
Antiaggregante (inclusa aspirina quando usata come antiaggregante)	225 (16,0)	219 (17,3)	2 (2,0)	4 (8,9)
Diuretici	223 (15,9)	202 (16,0)	20 (20,4)	3 (2,2)
Farmaci antinfiammatori non steroidei	155 (11,0)	151 (12,0)	4 (4,1)	0
Anticoagulanti	117 (8,3)	113 (8,9)	4 (4,1)	0
Analgesici oppioidi	69 (4,9)	68 (5,4)	1 (1,0)	0
β -bloccanti	65 (4,6)	56 (4,4)	4 (4,1)	5 (11,1)
Farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (es. ACE-inibitori)	62 (4,4)	58 (4,6)	4 (4,1)	0
Farmaci antidiabetici	49 (3,5)	40 (3,2)	9 (9,2)	0
Inotropi positivi	45 (3,2)	41 (3,2)	3 (3,1)	1 (2,2)
Corticosteroidi	44 (3,1)	41 (3,2)	2 (2,0)	1 (2,2)
Antidepressivi	42 (3,0)	41 (3,2)	1 (1,0)	0
Calcio-antagonisti	39 (2,8)	34 (2,7)	1 (1,0)	4 (8,9)
Antiepilettici	32 (2,3)	11 (0,9)	8 (8,2)	13 (28,9)
Nitrati	24 (1,7)	15 (1,2)	5 (5,1)	4 (8,9)
Corticosteroidi inalatori	8 (0,6)	0	7 (7,1)	1 (2,2)
Attivatori dei canali del potassio	7 (0,5)	1 (0,1)	2 (2,1)	4 (8,9)
Anti-asmatici (broncodilatatori inalatori e orali e altri farmaci anti-asmatici)	5 (0,4)	0	5 (5,1)	0
Totale	1211 (86,1)	1091 (86,4)	82 (83,7)	40 (88,9)

Tabella 4 Cause più comuni alla base dei ricoveri ospedalieri dovuti a ADR evitabili. Modificata da Howard et al. [84]

Cause sottostanti	Numero (%) di ricoveri					Mediana % (range) per tutti gli studi
	Bigby 1987 (N=36)	Courtman 1995 (N=18)	Dartnell 1996 (N=36)	Hallas 1992 (N=67)	Howard 2003 (N=178)	
Problemi di prescrizione	4 (11)	5 (28)	11 (30)	28 (42)	63 (35)	30,6 (11,1–41,8)
Problemi di monitoraggio	12 (33)	7 (39)	15 (42)	14 (21)	53 (30)	22,2 (0–31,3)
Problemi di aderenza	6 (17)		8 (22)	21 (31)	46 (26)	33,3 (20,9–41,7)
Non classificate	14 (39)	6 (33)	2 (6)	4 (6)	16 (9)	
Totale	36 (100)	18 (100)	36 (100)	67 (100)	178 (100)	

Nel 2007 è stata pubblicata la review condotta da Howard et al. da cui è emerso che i gruppi di farmaci più frequentemente associati a tutti i tipi di ospedalizzazioni dovute ad ADR prevenibili sono: antiipiastrinici, diuretici, FANS e anticoagulanti. La **Tabella 3** riporta le classi di farmaci più frequentemente associate a ricoveri prevenibili farmacocorrelati, relativi ad ADR, *overtreatment*, *undertreatment* e problemi di adesione alla terapia da parte del paziente (*compliance*) [84].

Come viene mostrato nella **Tabella 4**, le cause più comuni alla base dei ricoveri ospedalieri dovuti a ADR evitabili sono riconducibili a problemi di prescrizione e alla compliance del paziente alla terapia, con una mediana di 30,6% (range 11,1%–41,8%) e 33,3% (range 20,9%–41,7%), rispettivamente; si è calcolato, inoltre, che il 22,2% (range 0–31,3%) delle ospedalizzazioni correlabili ad ADR prevenibili erano imputabili a problemi di monitoraggio.

Nonostante il gran numero di studi che sono stati condotti per stimare la reale incidenza delle ADR prevenibili e delle ospedalizzazioni associate, **è necessario pianificare ulteriori studi che permettano di comprendere le cause che sono alla base di questi ricoveri. Ciò potrebbe aiutare nello sviluppo di strategie e interventi allo scopo di migliorare la sicurezza nella prescrizione e nel monitoraggio dei farmaci**, incrementando l'aderenza alla terapia del paziente stesso. Concentrando gli interventi sui gruppi di farmaci maggiormente implicati, si potrebbe ridurre sensibilmente il numero di ricoveri legati ad ADR prevenibili [84] e quindi i costi a essi associati.

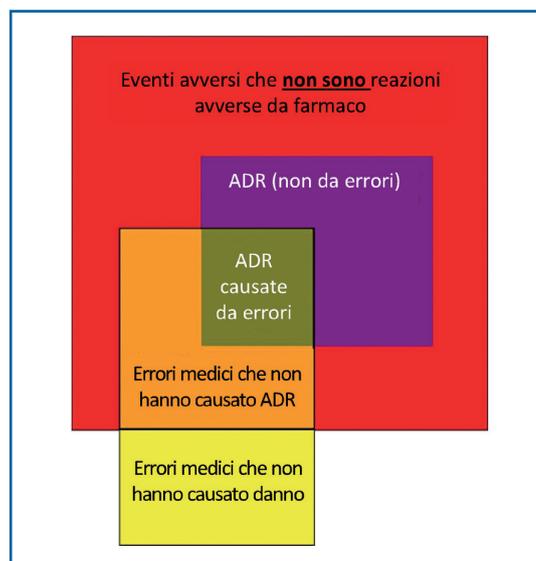
ERRORI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CHE PROVOCANO REAZIONI AVVERSE

Gli errori nel trattamento farmacologico sono definiti come errori prevenibili che possono nuocere o meno al paziente [85], come illustrato nella **Figura 5** [86].

Esempi di errori nel trattamento farmacologico includono, ma non sono limitati a:

- errori nella prescrizione, trascrizione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio dei farmaci;

Figura 5
Descrizione di Eventi Avversi, ADR, Errori medici. Modificata da Aronson [86]



- farmaco sbagliato, formulazione sbagliata, errori di dosaggio;
- somministrazione del farmaco al paziente sbagliato;
- confusione sulla denominazione dei medicinali o sulla confezione simili (*look-alike/sound-alike* o LASA);
- calcolo o errori nella preparazione;
- uso improprio di attrezzature mediche.

L'ADR associata a errori nel trattamento farmacologico può non arrecare danno al paziente, ma non riportare questa tipologia di eventi significa perdere importanti informazioni epidemiologiche e precludersi la possibilità di prevenire l'insorgenza degli stessi. Per individuare possibili errori terapeutici, già nel 1992, l'FDA, oltre a esaminare le segnalazioni in MedWatch, il sistema di reporting degli ADE della FDA, ha iniziato il monitoraggio dei report di errori nel trattamento farmacologico, che gli vengono inviati da:

1. *United States Pharmacopeia* (USP), un'organizzazione scientifica no-profit il cui mandato è di migliorare la salute delle persone in tutto il mondo attraverso standard pubblici e relativi programmi, allo scopo di garantire qualità, sicurezza e benefici di farmaci e alimenti. Tra i vari programmi attivati da USP anche il *National Medication Errors Reporting Program*, che è un programma, su base volontaria, che fornisce un'analisi, elaborata da un team di esperti, sulle cause degli errori terapeutici di sistema.
2. *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), un'altra organizzazione no-profit interamente dedicata alla prevenzione degli errori terapeutici e all'uso di farmaci sicuri.

La FDA pubblica poi gli alert sul proprio sito web. A puro titolo di esempio, è il caso dell'uso improprio del medicinale per la tosse Tussionex nel marzo del 2008. Tale farmaco causava gravi problemi respiratori che mettevano in pericolo di vita i bambini al di sotto dei 6 anni, se somministrato in un'unica dose o a dosi più ravvicinate rispetto a quanto prescritto, ed era inoltre associato a problemi respiratori letali anche nei bambini di età >6 anni, negli adolescenti e negli adulti.

Anche l'organizzazione mondiale della Sanità ha lanciato nell'ottobre del 2004 l'Alleanza Mondiale per la Sicurezza del Paziente proprio per studiare l'impatto degli errori nel trattamento farmacologico sulla sicurezza dei pazienti [87] poiché ritiene che indagare sull'epidemiologia e la natura degli ADE e degli errori nel trattamento farmacologico in ambito locale sia essenziale per la sicurezza del paziente, sia dal punto di vista locale che globale. Lo scopo di tale Alleanza è, dunque, quello di ridurre le conseguenze sanitarie e sociali degli incidenti terapeutici e degli errori nel trattamento farmacologico.

In Italia, un recente manuale del Dipartimento Qualità del Ministero della Salute raccoglie i principali strumenti finora prodotti per il miglioramento della sicurezza delle cure e la gestione del rischio clinico nell'uso dei farmaci, come la Raccomandazione n.1 sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio (KCl) e la Raccomandazione n.7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno e la gestione degli eventi avversi derivati da errori in terapia farmacologica.

Nel documento viene anche presentato il progetto per la gestione dei farmaci LASA, farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni.

L'ADE associato agli errori nel trattamento farmacologico si verifica con allarmante frequenza nei pazienti critici [88, 89]. Alcuni reparti, infatti, come le unità di terapia intensive hanno una più alta incidenza di ADE [90, 91]. I pazienti in terapia intensiva possono essere a rischio particolarmente elevato per i seguenti motivi [92, 93]:

1. complessità delle patologie;
2. stato fisiopatologico caratterizzato da una vasta gamma di cambiamenti dovuti ad una disfunzione d'organo (con alterazione della farmacocinetica);
3. elevato numero di farmaci somministrati;
4. somministrazione di regimi terapeutici complessi;
5. aumento della durata della degenza ospedaliera.

I costi di un ADE nei pazienti in terapia intensiva può essere sostanziale per i sistemi sanitari, con un supplemento di \$ 6,000-9,000 per singolo evento [92].

Nel luglio 2008, a Erice, su invito del Prof. Velo, un gruppo di esperti ha discusso e approfondito il tema degli errori nel trattamento farmacologico. Da tale incontro è nato EMERGE: *The Erice Medication Errors Research Group*. Il gruppo ha identificato due percorsi iniziali: mettere a punto delle raccomandazioni in materia di errori terapeutici e preparare un numero speciale del *British Journal of Clinical Pharmacology*, al fine di evidenziare in dettaglio tutti gli aspetti del problema. Sono state identificate 15 raccomandazioni, il cui tema comune è la mancanza di farmacologi clinici specialisti e farmacisti clinici in grado di insegnare e formare gli altri colleghi, di svolgere attività di ricerca, di monitorare gli errori nel trattamento farmacologico e di controllare l'attuazione delle procedure correttive. Sei di queste riguardavano l'insegnamento e la formazione, pertanto l'educazione specifica è stata valutata di fondamentale importanza [94].

Per rilevare e prevenire gli errori nel trattamento farmacologico e gli eventi avversi associati esistono diversi metodi pratici. I principali sono la revisione delle cartelle, l'impiego di supporti computerizzati per il controllo, database amministrativi e dati di reclami, mediante osservazione diretta, *incident reporting* e monitoraggio del paziente. Nei processi di rilevamento e prevenzione dovrebbero essere coinvolti gli stessi pazienti oltre che tutti i membri del team di assistenza sanitaria, e la chiave è la comunicazione. Infatti i sistemi computerizzati possono contribuire alla prevenzione e all'accertamento, ma sono costosi e possono generare proprie forme di errore. Sono disponibili metodi più semplici ed economici come, ad esempio, la farmacovigilanza, che può giocare un ruolo importante [95].

In una review del 2010 [96] si riporta un'incidenza di ADE/1000 giorni-paziente in un range dal 2,4-87,5 ottenuta dall'analisi di vari studi svolti nei reparti di terapia intensiva. Gli autori attribuiscono questa variabilità a differenze nella definizione dello stesso tipo di evento e dei metodi utilizzati per rilevare gli eventi.

Tenendo in considerazione quanto scritto all'inizio del paragrafo, ossia che non tutti gli errori nel trattamento farmacologico provocano danno ai pazienti, è facile comprendere come gli errori nel trattamento farmacologico siano più frequenti rispetto all'insorgenza di ADE. Proprio a questo proposito, Rothschild et al. [97] hanno stimato che l'incidenza dell'errore nel trattamento farmacologico è pari a 129,5/1000 giorni-paziente, mentre il tasso di ADE era 37,6/1000 giorni-paziente. Negli Stati Uniti si è stimato che circa 98.000 decessi/anno siano imputabili a errori nel trattamento farmacologico. Ciò, oltre a determinare una perdita della fiducia da parte dell'opinione pubblica, comporta anche un aumento della morbilità e della mortalità del paziente e un incremento della spesa sanitaria. Sebbene le stime delle ADR prevenibili varino molto, IOM (*Institute of Medicine*) [98] suggerisce che 1,5 milioni di ADE che si verificano negli Stati Uniti ogni anno siano evitabili, classificando le ADE prevenibili come uno delle fonti più costose e comuni di danno prevenibile (circa 3,5 miliardi dollari l'anno per ADE prevenibili che si verificano in ospedale, che comprendono il 26% di tutte le ADE prevenibili).

Almeno 11 organizzazioni hanno pubblicato linee guida per prevenire gli errori terapeutici, che sono riassunte nella **Tabella 5** [98].

La cultura sulla sicurezza e il lavoro di squadra sono due caratteristiche altamente interconnesse nelle organizzazioni altamente affidabili e che comunemente sono invocate come fondamento di qualità e sicurezza nella cura del paziente [99]. Il *Comprehensive Unit-based Safety Programma* (CUSP) è uno dei pochi interventi noti incentrato sulla cultura della sicurezza dei farmaci. Le strategie includono l'educazione del personale riguardo il funzionamento dell'intero sistema di farmacovigilanza, consentendo loro di affrontare problemi di sicurezza del paziente nell'ambito della loro Unità, di costruire relazioni tra la leadership esecutiva e lo staff, di fornire strumenti per indagare gli errori e migliorare la comunicazione e il lavoro di squadra. Nell'ambito del programma CUSP è migliorata la cultura della sicurezza, si è ridotto il tempo di degenza e sono diminuiti gli errori nel trattamento farmacologico nell'unità di terapia intensiva [100]. Anche se gli errori nel trattamento farmacologico non comportano necessariamente danni, offrono l'opportunità unica di identificare la necessità di cambiamenti del sistema, e quindi potenzialmente di prevenire danni ai pazienti. Anche la misurazione dei tassi di ADE è utile, dal momento che "fotografa" la situazione reale. L'incidenza degli

Tabella 5 Linee guida per prevenire gli errori terapeutici. Modificata da Aspden et al. [98]

Raccomandazione	Prescrittore
Riconciliare le terapie farmacologiche nei punti di passaggio (ricovero, dimissione, trasferimento, etc.)	Tutti
Rendere routinaria la riconciliazione delle modifiche terapeutiche con il registro della farmacia	CR/AD, MG
Evitare ordini verbali, tranne in situazioni urgenti o in caso di emergenze	O
Al momento della prescrizione, essere a conoscenza degli altri farmaci assunti dal paziente	CR/AD
Tenere un'accurata lista dei farmaci (comprendendo farmaci OTC e terapie complementari e alternative)	MG
Chiedere al paziente di portare con sé i farmaci che assume	MG
Chiedere al paziente di eventuali allergie quando si prescrive un farmaco nuovo	MG
Informare il paziente delle indicazioni di tutti i farmaci prescritti	MG
Chiedere regolarmente al paziente se sta assumendo tutti i farmaci prescritti, compresi quelli al bisogno, dato che la non-aderenza può rivelare problemi diversi da carenze conoscitive, difficoltà pratiche o fattori attitudinali	MG
Chiedere alla farmacia territoriale di riferimento la storia delle forniture al paziente	MG
Considerare che nuovi problemi di salute possono essere effetti collaterali della terapia	CR/AD
Spiegare al paziente i possibili effetti collaterali comuni o significativi dei farmaci prescritti	MG
Chiedere regolarmente al paziente circa eventuali eventi avversi da farmaci	Tutti
Quando possibile, utilizzare i sistemi di prescrizione elettronica	Tutti
Chiedere conferma, quando possibile, della comprensione di quanto prescritto	Tutti
Evitare abbreviazioni	Tutti
Quando necessario, considerare l'età e il peso del paziente	Tutti
Lavorare in team con infermieri e farmacisti ospedalieri	O
Lavorare in team con infermieri e farmacisti consulenti	CR/AD
Lavorare in team con infermieri e farmacisti territoriali	MG
Seguire le linee guida cliniche	Tutti
Usare particolare cautela con farmaci ad alto rischio (specialmente warfarin)	Tutti, CR/AD
Usare particolare cautela in situazioni ad alto rischio (ad esempio, personale stressato, in carenza di riposo, nervoso o addetto alla supervisione di personale inesperto)	Tutti
Consultare referenze elettroniche o di altro tipo in caso di dubbi	Tutti
Riportare errori e ADE	Tutti
Segnalare le terapie farmacologiche in caso di passaggio del paziente ad un altro medico	O
Standardizzare e migliorare il trasferimento del paziente dal medico di riferimento ad altro sanitario	CR/AD
Standardizzare la comunicazione delle prescrizioni tra personale sanitario; standardizzare e migliorare il passaggio al farmacista territoriale	MG
Monitorare attivamente la risposta del paziente al farmaco, utilizzando ove possibile strumenti validati	MG
Minimizzare l'impiego di campioni gratuiti; all'atto della consegna dei campioni gratuiti applicare gli stessi standard che applicherebbe la farmacia	MG

Tutti: tutte le tipologie di prescrittori; O: prescrittori in ospedale; CR/AD: prescrittori in case di ricovero o in assistenza domiciliare; MG: prescrittori nella medicina generale

ADE rappresenta un indicatore della misura in cui i pazienti possono essere danneggiati, permettendo lo sviluppo di politiche sanitarie volte a garantire una maggior tutela del paziente. Infatti, l'identificazione dei farmaci principalmente associati ad ADE può migliorare la sicurezza dei pazienti e nel contempo contenere i costi.

La stessa WHO nel *"Patient Safety Workshop – Learning from Error"* (2008) enfatizza l'importanza di segnalare gli errori nel trattamento farmacologico perché molto spesso rivelano carenze a livello del sistema di base piuttosto che a livello del singolo individuo e ribadisce l'importanza di rafforzare il sistema di reporting, così che questo tipo di informazioni possa emergere [101].

Ricoveri ospedalieri per ADR

Le ADR sono una delle principali cause di morbilità e costituiscono un onere sostanziale alle limitate risorse sanitarie [102]. Nel 2008 Knogkaew et al. hanno condotto una review su 25 studi per calcolare la prevalenza delle ospedalizzazioni associate ad ADR in cui complessivamente erano stati inclusi 106.586 ospedalizzati di cui 2143 avevano avuto una ADR. I tassi di prevalenza delle reazioni avverse variavano dallo 0,16% al

15,7%, con una media complessiva del 5,3% (range interquartile 2,7-9,0%). La mediana dei tassi di prevalenza per l'insorgenza dell'ADR variava tra i gruppi di età [80]. Per i bambini (≤ 16 anni) è stato calcolato un tasso di ricovero a causa di ADR pari a 4,1% (0,16-5,3%). Due studi hanno riportato i principali tipi di farmaci sospetti: antinfettivi (42,6%), farmaci respiratori (17,5%) e vaccini (8,4%) [103, 104]. Per gli adulti (17-60 anni) la mediana del tasso di prevalenza di ADR è stata del 6,3% (3,9-9,0%). Otto di questi studi hanno riportato la tipologia di farmaci sospetti: cardiovascolari (45,7%), antinfiammatori non steroidei (FANS) (14,6%) e agenti del sistema nervoso centrale (9,7%). Per i pazienti anziani (>60 anni) il tasso di prevalenza medio di ospedalizzazione associata ad ADR è stato del 10,7% (9,6-13,3%). Quattro studi hanno riportato le principali classi di farmaci sospetti: cardiovascolari (42,5%), FANS (18,8%) e farmaci del sistema nervoso centrale (13,8%).

Si può notare che il tasso di prevalenza varia nelle diverse fasce d'età e, come atteso, risulta essere più alto tra gli anziani per le motivazioni già esposte. In uno nuovo studio prospettico di Davies et al. [65], durato 6 mesi, sono stati osservati 3695 ADR con coinvolgimento di 3322 pazienti ospedalizzati, di cui il 15,8% con >1 ADR.

In particolare:

- più donne ($n=308$; 17,8%) che uomini ($n=216$; 13,5%) sono andati incontro ad ADR e la differenza è risultata significativa ($\chi^2=11,6$; $df=1$; $p<0,001$),
- nel gruppo con ADR, l'età mediana era significativamente ($p<0,001$) più alta (72 anni) rispetto a quella dei pazienti che non avevano presentato ADR (61 anni);
- gli episodi di ADR erano più frequenti nei reparti di medicina (16%, $n=406$) rispetto a quelli di chirurgia (12%, $n=139$);
- la mediana della durata della degenza nel caso di una ADR era di 20 giorni (intervallo interquartile 12-35) rispetto agli 8 (5-13) della durata di chi non andava incontro ad ADR e la differenza risultava significativa ($p<0,0001$);
- la mortalità era più alta (10,7%, $n=58$) rispetto a quella di coloro che non erano incorsi in una ADR (3,9%) e la differenza era significativa ($\chi^2=42,4$; $df=1$; $p<0,0001$). Le ADR erano corresponsabili di 14 dei 184 decessi (0,4% dei pazienti ricoverati e 8,2% di tutte le morti) con 1 decesso direttamente causato dalla ADR (emorragia gastroenterica da diclofenac associato a deltaeparina). Questo decesso rappresentava lo 0,03% dei pazienti ricoverati e lo 0,5% di tutte le morti.

Sul totale delle 773 diverse ADR identificate:

- il 94,1% (690) era di tipo A;
- il 59,1% (433) era dovuto a interazione farmaco-farmaco, il 91,7% era di tipo farmacodinamico, il 5,3% di tipo farmacocinetico ed il 3% misto (farmacodinamico e farmacocinetico);
- l'82,1% delle ADR era conseguenza della prescrizione del farmaco durante l'ospedalizzazione;
- il numero di farmaci assunto era significativamente ($p<0,0001$) più elevato (mediana 9; intervallo interquartile 6-13) nel gruppo di pazienti andato incontro ad ADR rispetto a quello senza (6; 4-10);
- i farmaci o classi di farmaci più frequentemente implicati nelle ADR risultavano essere gli anticoagulanti (warfarin), i fibrinolitici (streptochinasi), le eparine non frazionate, i diuretici dell'ansa e l'allopurinolo;
- le ADR sono insorte nonostante una profilassi in 67 casi (9,1%) coinvolgenti 10 tipi di ADR e in particolare: stipsi, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, dipendenza da oppioidi, candidosi orale e diarrea.

Nel 27% ($n=147$) dei casi, le ADR sono state causa diretta del prolungamento della degenza, rappresentando l'1,9% della occupazione giornaliera dei posti letto (904 su 50.145). Nei casi in cui l'ADR era la causa diretta del prolungamento della degenza, la mediana era di 4 giorni (intervallo interquartile 2-7).

Questo studio è un'ulteriore conferma che le ADR rappresentano un problema estremamente importante nei pazienti ospedalizzati, contribuendo alla morbilità e alla mortalità e comportando un impiego rilevante di risorse. Più della metà delle ADR sono sicuramente o potenzialmente evitabili. Ciò dovrebbe stimolare i responsabili degli ospedali a intraprendere strategie per ridurre l'impatto delle ADR in ospedale [105]. Il ricovero ospedaliero a causa di un ADR rischia di compromettere sia la salute che la

qualità di vita del paziente ed è nel contempo un dispendio di risorse economiche sia per il paziente stesso che per la comunità. In quest'ottica la prevenzione delle ADR si pone come strumento non solo di salute ma anche di risparmio economico.

ADR come causa di spese sanitarie aggiuntive

Le ADR hanno, oltre a un impatto negativo sulla salute e sulla qualità di vita della popolazione, elevati costi economici, ma questo aspetto, probabilmente perché si è entrati in un'epoca di contenimento dei costi per la sanità, è stato affrontato solo in tempi relativamente recenti. Alcuni lavori, apparsi negli ultimi anni, hanno cercato di quantificare i costi delle ADR, basandosi essenzialmente sulla aumentata incidenza di visite mediche e di ospedalizzazione, sull'impiego di terapie aggiuntive e sul prolungamento della durata della degenza.

Bates et al. nel 1997 [106] hanno valutato l'utilizzazione di risorse aggiuntive associate con gli eventi avversi da farmaci insorti in 11 unità di medicina e chirurgia di due ospedali di Boston, USA. Gli autori hanno stimato che i costi annualmente attribuibili agli eventi avversi da farmaci in un ospedale universitario di 700 posti letto è pari a 5,6 milioni di dollari per tutti gli eventi avversi e di 2,8 milioni di dollari per quelli prevenibili. Goettler et al. nel 1997 [107] mediante la revisione sistematica di 13 studi pubblicati hanno stimato che la durata media della degenza di pazienti ricoverati in ospedale per ADR è di 8,7 giorni (range interquartile 5,8-13,0). Considerando il costo giornaliero di degenza in ospedale in Germania pari a 465 marchi, hanno concluso che una ADR costa in Germania 4045,5 marchi. Pertanto il costo complessivo risulta 1 miliardo e 50 milioni di marchi se rapportato al numero di ricoveri annui a causa di ADR in Germania (4,5 milioni di persone). Inoltre, estrapolando il numero di ADR prevedibili (30,7%) e ipotizzando un'uguale riduzione di ricoveri, hanno stimato potenzialmente un risparmio di circa 350 milioni di marchi all'anno. Moore et al. nel 1998 [108] hanno quantificato il numero di giorni aggiuntivi nei pazienti in cui era insorta una ADR in un reparto di medicina generale francese. La durata media in giorni saliva da $10,9 \pm 0,5$ a $17,7 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), con un costo annuo per letto ospedaliero di 37.400 franchi francesi. Raible et al. nel 2007 [109] in una revisione della letteratura internazionale hanno stimato che negli USA i costi per la gestione delle ADE in ospedale variano da € 904 a € 5783. Pirmohamed et al. nel 2004 [110] hanno calcolato che ogni anno si spendono in UK 706 milioni di euro per il solo prolungamento della degenza ospedaliera causato da eventi avversi da farmaco (in media 8 giorni aggiuntivi). Ehsani et al. nel 2006 [111] hanno calcolato che il costo totale degli ADE nei due anni in analisi è stato pari al 15,7% dei costi totali intraospedalieri o, in altri termini, il 18,6% in più del budget ospedaliero previsto per i ricoveri. Davies et al. nel 2009 [65] hanno stimato che il costo delle ADR in ospedale in UK è pari a 5000 sterline per letto ospedaliero per anno. Rottenkolber et al. nel giugno 2011 [112] hanno pubblicato un articolo in cui stimano l'incidenza di ospedalizzazione dovuta ad ADR gravi ambulatoriali con causalità almeno "possibile" pari a circa del 3,25% e la permanenza ospedaliera media pari a 9,3 giorni (DS 7,1). I costi di trattamento medio di una singola ADR sono stati stimati in circa € 2250. Il costo totale è di € 434.000.000 all'anno per la Germania. Considerando la proporzione di casi prevenibili (20,1%), questo equivale a un potenziale risparmio di € 87 milioni all'anno. Hohl et al. a settembre 2011 [113] hanno pubblicato un articolo relativo a uno studio osservazionale prospettico condotto al *Vancouver General Hospital*. Su un totale di 1000 pazienti, 122 (12,2%, IC 95% 10,3%-14,4%) si sono presentati al pronto soccorso a causa di un ADE, di cui 48 ADR. I pazienti con eventi avversi da farmaci avevano un rischio più elevato di prolungare la degenza in ospedale (6,3% versus 3,4%; OR 1,52; IC 95% 1,43-1,62) e un tasso più elevato di visite mediche ambulatoriali (1,73 vs 1,22; rischio relativo 1,20; IC 95% 1,03-1,40). Il costo medio mensile per l'assistenza sanitaria è stato 1,90 volte superiore (325 contro 96\$ canadesi; IC 95% 1,18-3,08). Hug et al. a marzo 2012 [114] hanno pubblicato uno studio retrospettivo di coorte in sei ospedali di comunità in Massachusetts nel corso di un periodo di 20 mesi di osservazione (gennaio 2005-agosto 2006). Da un pool di 109.641 pazienti, trattati durante i 20 mesi del periodo di osservazione, è stato estratto un campione casuale di 2100 pazienti (350 per ciascun centro dello studio). Gli ADE erano associati a un aumento

del costo aggiustato di +3420 dollari e un della durata del tempo di degenza (*Length of Stay*, LOS) di +3,15 giorni. Per ADE prevenibili, le cifre rispettive erano +3511 dollari e +3,37 giorni. La gravità degli ADE è stata anche associata a costi elevati: +2852 dollari per ADE rilevanti (LOS +2,77 giorni), +3650 dollari per ADE gravi (LOS +3,47 giorni) e +8116 dollari per ADE che mettevano a rischio la vita del paziente (LOS +5,54 giorni; tutti i $p < 0,001$). Gli autori sostengono che gli ADE che si verificano negli ospedali di comunità costano più di 3000 dollari in media e causano un aumento medio della LOS di 3,1 giorni. Tali dati sono coerenti con i risultati ottenuti dalle stime precedenti effettuate da istituzioni accademiche.

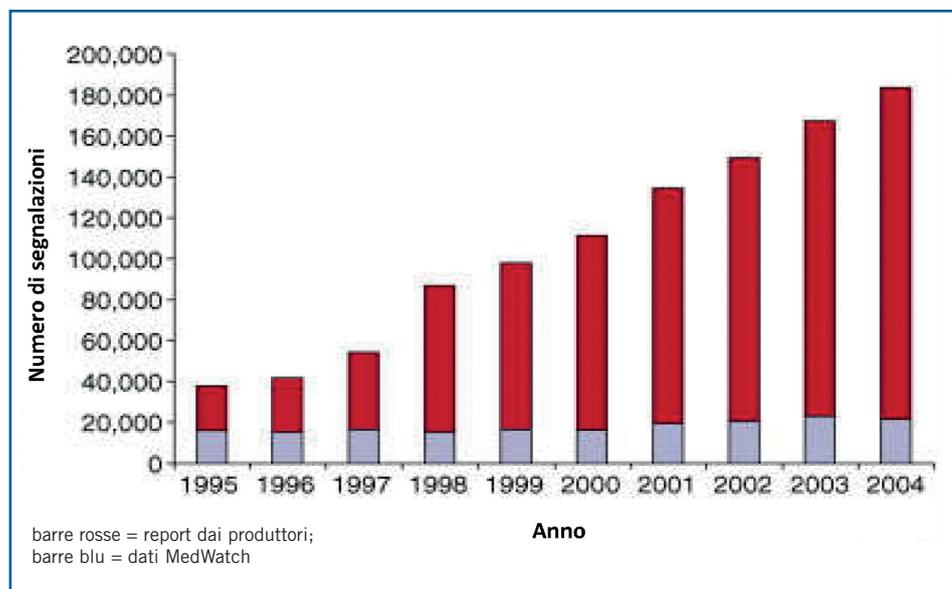
Da un'analisi effettuata sulle segnalazioni riportate all'FDA per il periodo 1998-2005 [108] è emerso che gli ADE gravi sono aumentati di 2,6 volte (da 34.966 a 89.842) e che gli ADE fatali sono aumentati di 2,7 volte (da 5519 a 15.107). Inoltre, gli ADE gravi sono aumentati 4 volte più velocemente rispetto al numero totale delle prescrizioni ambulatoriali. Schmid et al. [115] hanno analizzato il trend degli ADE gravi riportati all'FDA tra il 1995 e 2004 () e rappresentati nella **Figura 6**.

Gli stessi autori affermano che non è possibile stabilire in modo chiaro in quale percentuale un aumentato impiego di medicinali, un incremento del ricorso alla politerapia e l'invecchiamento della popolazione possano aver contribuito a questo trend in aumento del numero delle segnalazioni nel corso degli anni e quale quota sia, invece, attribuibile a un reale aumento delle ADR [115]. In ogni caso, considerando che l'età media della popolazione aumenta, con il conseguente incremento della prevalenza della patologia iatrogena, diventa fondamentale pianificare una strategia di gestione per contenere i costi umani e materiali.

Dalle evidenze disponibili, quindi, appare chiaro che le ADR sono diventate un grande problema di salute pubblica mondiale e, come tale, un intervento deve essere rivolto a tutti i livelli di assistenza sanitaria [16] e coinvolgere tutti gli *stakeholder* coinvolti nel sistema salute.

I metodi per stimare i costi delle reazioni avverse presentano delle limitazioni metodologiche perché si focalizzano solo su certi parametri quale il prolungamento dei giorni di degenza, non tenendo in considerazione ad esempio le risorse (umane, farmacologiche, diagnostiche etc.) necessarie a trattare eventuali complicanze. Pertanto i costi appena elencati aumenterebbero ulteriormente se fosse possibile quantificare esattamente ciascun componente di spesa. Ciononostante, il valore intrinseco e condiviso di tutti questi lavori dovrebbe essere quello di concretizzare l'importanza della farmacovigilanza e sensibilizzare le Direzioni Sanitarie a investire in questo settore determinando un risparmio non solo a livello locale ma per tutto il SSN in Italia nel prevenire o almeno limitare i costi legati alla patologia iatrogena.

Figura 6
Trend degli ADE gravi riportati all'FDA tra il 1995 e 2004.
Modificata da Schmid et al. [115]



Il progetto proposto non ha come finalità il quantificare esattamente i costi di ADE/ADR in ospedale e, quindi, il conseguente risparmio nell'evitarle, come esposto nei paragrafi precedenti, ma creare i presupposti della diminuzione dell'incidenza delle stesse in ospedale, creando una "cultura della farmacovigilanza". Il risparmio, infatti, ne sarebbe una logica conseguenza.

Mortalità dovuta alle ADR

Un assioma fondamentale in farmacovigilanza è che la sicurezza dei medicinali si traduce in sicurezza per il paziente. La sicurezza globale dei farmaci dipende da quanto forte sono i sistemi di farmacovigilanza a livello dei singoli Paesi per monitorare lo sviluppo e la qualità dei medicinali, riportare le reazioni avverse e fornire informazioni quanto più accurate possibili per il loro impiego sicuro. Quindi, non è eticamente possibile trascurare la farmacovigilanza anche e soprattutto alla luce del fatto che le ADR sono tra le principali cause di morte in molti Paesi del mondo.

In letteratura si trovano diversi studi che si sono occupati della mortalità dovuta all'insorgenza di ADR. Nel 1998 Lazarou et al. [116] hanno stimato che negli USA, nel 1994, si sono avuti 106.000 morti (IC 95% 76.000-137.000) provocati da ADR. Questo dato classificherebbe le ADR come la quarta causa di morte negli USA. Nel 2004 Pirmohamed et al. [110] hanno stimato in 5700 (3.800-7.600) le morti annuali da ADR in UK a livello territoriale e in più di 10.000 le morti complessive annuali da ADR (territorio + ospedale). Nel 2007 in Svezia le ADR sono state stimate tra le prime 12 cause di morte [117]. Nel 2008 lo studio condotto da Wester et al. riportava che le reazioni avverse fatali sono la settima causa di morte in Svezia [118]. A gennaio 2011 il CDC (*Centers for Disease Control and prevention*) ha pubblicato il "Rapporto settimanale sulla morbilità e mortalità" in cui si riportava che negli Stati Uniti nel 2007 i decessi correlati ai farmaci sono stati più comuni di quelli causati dall'abuso di alcool o da arma da fuoco [119]. Per esaminare le tendenze e valutare i decessi correlati ai farmaci verificatisi negli Stati Uniti durante il periodo 2003-2007 il CDC ha analizzato i dati del *National Vital Statistics System* (NVSS). Durante il 2007 (ultimo anno per cui sono disponibili i dati nel NVSS) negli USA si sono verificati un totale di 38.371 decessi farmaco-correlati ogni 100.000 persone [120]. Alla fine del 2010 il *Department of Health and Human Services* statunitense ha pubblicato i risultati di uno studio [121] che ha messo in luce l'alta frequenza e gravità degli eventi avversi derivanti da cure ospedaliere, soprattutto dovute ai farmaci, e come quasi la metà di questi casi si sarebbe potuta evitare. Lo studio, condotto negli USA, ha utilizzato i dati del sistema di assicurazione medica statunitense Medicare, che fornisce la copertura sanitaria in particolare agli anziani. Questo studio, che ha coinvolto 780 pazienti rappresentativi di tutti gli afferenti al servizio Medicare e dimessi dall'ospedale nell'ottobre 2008, ha rivelato che un paziente su sette (circa 14,3%) ha subito un evento avverso grave, che ha portato a un prolungamento dell'ospedalizzazione, ad un danno permanente, a rischio di morte o al decesso. Le cause principali identificate sono state: nel 31% dei casi i farmaci (in particolare gli anticoagulanti che hanno provocato emorragie); nel 28% un'assistenza non adeguata (ad esempio sovraccarico di fluidi 10%, aspirazione polmonare 8%); nel 26% interventi chirurgici e altre procedure; nel 15% infezioni. Secondo questo studio, nel 1,5% dei pazienti l'evento avverso, sia correlato al farmaco che a un'assistenza non adeguata, ha contribuito al decesso. Il 44% degli eventi avversi gravi sono stati ritenuti prevenibili. Pertanto, estrapolando questo dato all'intero Paese, il tasso di mortalità è stato stimato in 15.000 morti ogni mese. Poiché in Francia, ci sono pochi dati disponibili sulla mortalità da ADR, ma tali dati sono in linea con i risultati di questo studio americano, gli autori di un articolo pubblicato su *Prescrire International* hanno voluto estrapolare i dati alla realtà francese e hanno calcolato che ogni anno in Francia circa 20.000 pazienti anziani o invalidi muoiono in ospedale per ADR. Analogamente, poiché la dimensione della popolazione francese è simile a quella italiana, si può dedurre che anche in Italia ogni anno si verifichino 20.000 decessi di pazienti anziani e disabili ricoverati per ADR.

In Italia la percentuale di segnalazioni di sospette reazioni fatali da farmaci rispetto al totale delle segnalazioni [122] è rappresentata in **Figura 7**.

I farmaci più frequentemente coinvolti nelle reazioni avverse da farmaco sono risultati

Figura 7
Percentuale di segnalazioni di sospette reazioni da farmaco a esito fatale rispetto al totale delle segnalazioni riportate in Italia. Modificata da Leone et al. [122]

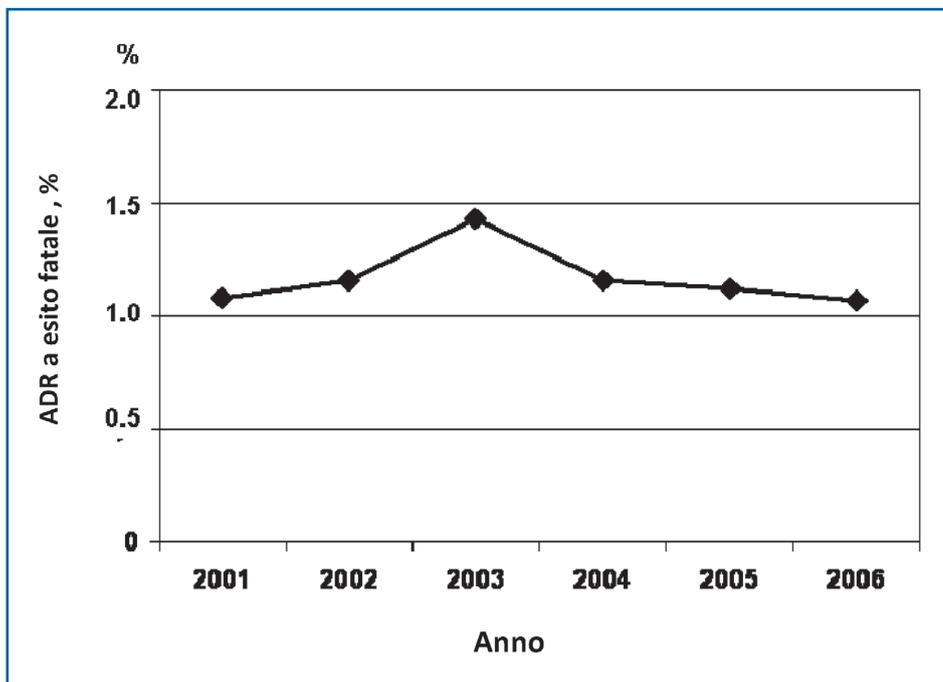


Tabella 6 Farmaci con segnalazioni di ADR fatali (N 450) nel periodo 2001-2006 in Italia. Modificata da Leone et al. [122]

Farmaci	N. totale dei casi fatali	N. schede con ADR causanti la morte	N. schede con ADR contribuenti alla morte
Ceftriaxone	24	18	6
Ticlopidina	22	7	15
Nimesulide	17	5	12
Amiodarone	13	3	10
Allopurinolo	12	8	4
Simvastatina	12	0	12
Warfarin	12	3	9
Paracetamolo	10	4	6

essere quelli di largo impiego e con un ristretto range terapeutico e che più frequentemente danno gravi reazioni cutanee o reazioni allergiche sistemiche. Nella **Tabella 6** si possono vedere i farmaci con segnalazioni di ADR fatali (n 450) nel periodo 2001-2006 in Italia [122].

I farmaci associati con il maggior numero di decessi sono stati: ceftriaxone, ticlopidina e nimesulide; le reazioni che hanno causato il decesso erano già conosciute e ben note per ciascuno dei farmaci sospetti e in alcuni casi ciò riflette un probabile uso inappropriato dei farmaci da parte dei medici italiani. Ciò suggerisce la necessità di una continua formazione in farmacologia clinica, così che molti eventi fatali possano essere prevenuti attraverso una migliore pratica prescrittiva [122]. Uno degli strumenti a disposizione dei medici per poter prescrivere in modo sempre più accurato e sicuro è basarsi sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, ma l'aggiornamento del RCP deve avvenire in modo costante e ciò è possibile solo attraverso un sistema di reporting efficace e attento che si attui nella pratica quotidiana. In particolare, in ambito ospedaliero, il progetto dei Monitor Facilitatori trova la sua collocazione ideale perché permette l'attuazione di una farmacovigilanza attenta e attiva a livello dei singoli reparti o gruppi di reparti.

Presentazione del progetto

Questo progetto risulta costituito essenzialmente di quattro fasi.

La FASE I è la stesura del presente materiale informativo per i decisori della sola

Azienda Ospedaliera di Verona: tale informativa ha come scopo principale quello di evidenziare i risparmi che deriverebbero dall'attuazione di questo progetto mediante la presentazione di studi e lavori già in letteratura e delle evidenze risultanti da uno studio pilota sugli errori nel trattamento farmacologico condotto dal Reparto di Medicina Interna C in collaborazione con il Servizio di Farmacologia dell'AOUI [123]. I dati di quest'ultimo studio potranno essere aggiornati nel momento in cui verrà concluso un ulteriore studio, coordinato dal Prof. Velo della AOUI di Verona, presso 7 reparti. Questa fase ampliata di ricerca è partita nel gennaio 2013 e si concluderà entro la metà del 2014. Si potranno così avere a disposizione dei dati di riferimento basale da utilizzare per l'analisi delle fasi successive del presente progetto.

Gli indicatori identificati sono classificati in:

Indicatori a breve/medio termine:

- numero di pazienti che hanno avuto almeno una ADR durante il ricovero;
- numero di pazienti che hanno avuto almeno una ADR evitabile (errore da trattamento medico) durante il ricovero;
- numero medio di giorni di prolungamento del ricovero in pazienti che hanno avuto almeno una ADR evitabile (errore da trattamento medico) durante il ricovero;
- costo del prolungamento del ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente e sicuramente) evitabili durante il ricovero.

Indicatori a lungo termine:

- riduzione dell'incidenza di ADR durante il ricovero a causa di ADR evitabili;
- riduzione dell'incidenza di ADR evitabili insorte durante il ricovero;
- riduzione del costo del prolungamento del ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente o sicuramente) evitabili durante il ricovero;
- risparmio sul costo complessivo dei ricoveri.

Una volta ottenuti i finanziamenti e identificati i Monitor Facilitatori (preferibilmente medici), sarà possibile passare alla FASE II, più "pratica", in cui a tempi prestabiliti verranno analizzati gli indicatori a breve/medio termine. Questa suddivisione è legata al fatto che un primo riscontro atteso dovrebbe essere l'aumento del tasso di segnalazione e della qualità delle segnalazioni, mentre l'effetto della creazione di una *forma mentis* in farmacovigilanza avverrà in tempi più lunghi (non prima di tre anni), ma auspicabilmente si protrarrà nel tempo, soprattutto se verrà consolidata la figura professionale del Monitor Facilitatore, grazie all'incremento della conoscenza sulla tollerabilità dei farmaci e a una maggiore appropriatezza nel loro impiego.

Idealmente il numero di risorse da destinare a questo progetto, così che possa essere incisivo, dovrebbe essere almeno un Monitor Facilitatore che si occupi del monitoraggio di massimo 60 letti. In questo modo egli si troverebbe nelle condizioni ottimali per ottemperare al meglio la propria attività.

Le principali attività dei Monitor Facilitatori sarebbero:

1. stimolare la segnalazione e monitorare l'andamento delle segnalazioni;
2. aiutare l'operatore sanitario nella compilazione della scheda di segnalazione di ADR;
3. inviare le schede al Responsabile di FV (e copia al Centro Regionale);
4. seguire richieste di follow up/chiarimenti e cercare proattivamente le informazioni di follow-up;
5. preparare newsletter periodiche da inviare ai singoli medici di reparto.

La comunicazione è fondamentale per la creazione della *forma mentis* e per cercare di prevenire errori. La newsletter mensile dovrà essere sintetica e riportare schematicamente, possibilmente in forma tabellare, la misurazione degli indicatori a breve/medio termine, le associazioni farmaco/ADE con possibile spiegazione eziologica, la descrizione più estesa dei casi più complessi e/o maggiormente istruttivi.

6. identificare l'azione correttiva e preventiva (CAPA) per modificare la pratica clinica che ha determinato l'insorgere delle ADR;
7. controllare le prescrizioni al fine di verificare la loro appropriatezza.

La durata complessiva della fase II sarà di 36 mesi, con una relazione semestrale per valutare gli indicatori a breve/medio termine. Le relazioni saranno frutto della collaborazione tra il Monitor Facilitatore del Reparto, il centro Regionale di Farmacovigilanza di Verona e GlaxoSmithKline.

Le strutture da coinvolgere potrebbero essere:

- 3 reparti di Medicina Interna (B, C, D)
- 3 reparti di Geriatria
- 1 reparto di Medicina Generale/Endocrinologia

Per quanto concerne l'ambito chirurgico, dalla letteratura emerge che nei pazienti che si sono sottoposti a intervento chirurgico si manifesta un consistente numero di complicanze/ADR chirurgiche e/o mediche. Nello studio condotto da De Vries et al. si conclude che, con l'impiego di una "*surgical safety checklist*" per un periodo di 6-9 mesi, il numero di complicanze chirurgiche si riduce del 10,6% rispetto al periodo di baseline di 3 mesi (da 27,3% a 16,7%) e il numero di pazienti con una o più complicanze diminuisce di 4,8 punti percentuali (da 15,4% a 10,6%) [124]. Sarebbe quindi opportuno includere una Chirurgia tra i reparti coinvolti nel progetto. In questo caso, diversamente dagli altri reparti in elenco, il primo anno di lavoro del Monitor Facilitatore sarà fondamentalmente basato sulla raccolta, al baseline, dei dati relativi agli indicatori a breve/medio termine; i due anni successivi verranno utilizzati per valutare l'efficacia del Monitor Facilitatore in termini di diminuzione delle complicanze e quindi di risparmio (indicatori a lungo termine).

In base ai risultati ottenuti nella seconda fase, si valuterà se estendere il progetto a una o più regioni (FASE III) fino ad aspirare a raggiungere una copertura nazionale (FASE IV).

Nelle fasi III e IV sarebbe auspicabile concentrare le risorse sui medesimi reparti della fase II e nei reparti in cui sarebbero più evidenti i vantaggi per il sistema sanitario/paziente, quali ad esempio i reparti oncologici e le terapie intensive. Infatti l'ADE associato agli errori nel trattamento farmacologico si verifica con allarmante frequenza nei pazienti critici [88, 89]. Inoltre, alcuni reparti, come le unità di terapia intensive, hanno una più alta incidenza di ADE [90, 91]. In queste ultime fasi, inoltre, il numero dei Monitor Facilitatori dovrebbe aumentare e si dovrebbe prevederne almeno uno per piano con un massimo di 60 letti (struttura orizzontale del monitoraggio) o idealmente uno per reparto. Queste ultime due fasi prevedono l'inserimento di altri attori, ciascuno con un ruolo preciso e cruciale nel raggiungimento dell'obiettivo comune: tutela della salute pubblica e risparmio nella spesa sanitaria ospedaliera.

Gli attori, coinvolti in questo progetto sono molteplici: AIFA, Decisori (allocatori di budget all'interno dell'azienda ospedaliera), Centri Regionali, Azienda (struttura di Farmacovigilanza, Amministratore Delegato, Responsabile Scientifico, Affari Istituzionali, Aff. Regionali), Operatori Sanitari e Monitor Facilitatori, e pazienti. Tutte queste parti, pur con interessi specifici e nell'individualità che inevitabilmente le caratterizza, devono riuscire a lavorare in modo sinergico e armonico all'interno del progetto. I decisori sono la chiave per poter avviare il motore del cambiamento culturale nella conoscenza e nell'applicazione della farmacovigilanza. Essi devono essere resi edotti, non solo dell'importanza etica e sociale di questa disciplina, ma anche della possibilità di razionalizzare la spesa ospedaliera, sebbene su un parametro temporale a medio-lungo termine, sforzandosi di essere lungimiranti ossia di intuire gli sviluppi e le implicazioni future di un tale investimento. Lo strumento più semplice e immediato per iniziare i decisori alla conoscenza della farmacovigilanza e del suo valore intrinseco potrebbe essere un'informativa, prodotta in collaborazione tra Centri Regionali di Farmacovigilanza e GlaxoSmithKline, in cui agli argomenti di carattere generale si affianchino i risultati dello studio prospettico osservazionale pilota sulle reazioni avverse dovute ad errori nel trattamento farmacologico [123] che misuri i parametri esposti all'inizio del presente paragrafo.

È importante evidenziare che l'azienda non entrerebbe mai in contatto diretto con i medici prescrittori e più in generale con gli operatori sanitari, pertanto è ragionevole pensare che non possa in alcun modo influenzarne le decisioni in senso prescrittivo e/o di segnalazione né esercitare alcuna forma di attività promozionale, nemmeno indiretta. Infatti, il target primario e unico del progetto sono i Dirigenti Sanitari responsabili dell'allocazione del budget, con lo scopo unico di incrementare la cultura della farmacovigilanza a tutela della Salute Pubblica.

Dato lo scenario di spesa sanitaria, così come delineato nei primi paragrafi, al momento la parte pubblica non sembrerebbe in grado di disporre di finanziamenti sufficienti

per allocare risorse (economiche ed umane) che possano raggiungere in modo capillare i decisori dei singoli ospedali (fase III e IV). Gli stessi centri regionali non riuscirebbero ad attivare un progetto che abbia come target i decisori ospedalieri a livello regionale/nazionale, nemmeno il Centro Regionale della Lombardia e del Veneto, che sono tra i più attivi in termini di progetti in farmacovigilanza. Pertanto questo progetto, che in queste ultime due fasi potrebbe auspicabilmente essere patrocinato dall'AIFA, permetterebbe di sfruttare, a costi contenuti, un canale già esistente in azienda. Infatti il personale aziendale (Affari Regionali/Affari Istituzionali) nell'ambito della propria attività lavorativa avrebbe l'opportunità preziosa di presentare il materiale informativo ai Decisori. Ciò potrebbe procurare ad AIFA un'ulteriore occasione di mantenere fede alla propria "mission". In un recente comunicato ANSA il direttore generale dell'AIFA, Dr. Luca Pani, ribadisce il mandato dell'Agenzia e afferma che "la priorità per l'AIFA è quella di proteggere e promuovere la salute dei pazienti e delle loro famiglie". Dal canto suo il Dr. Rasi, direttore AIFA uscente e nominato direttore esecutivo EMA, ha delineato "le criticità del settore che vanno dalla sostenibilità dei sistemi alla nuova legge sulla farmacovigilanza che descrive male le modalità della sua implementazione e prevede costi difficili da affrontare in un momento di crisi come questo". Il Dr. Rasi afferma che "bisognerà cambiare l'approccio culturale non focalizzando più l'attenzione sui blockbuster ma su un modello che possa mediare fra le necessità delle industrie farmaceutiche e quella dei sistemi sanitari" [125].

Per i Decisori, a fronte di un investimento economico, si potrebbe evidenziare il seguente vantaggio: coerenza con i Nuovi LEA, la cui prerogativa è "Basta esami inutili, ricoveri solo quando necessari, parola d'ordine *appropriatezza*" (31 Dic. 2012). L'aspirazione nel finanziare questo progetto sarebbe quella di riuscire a instaurare un circolo virtuoso, così come rappresentato nella **Figura 8**.

Questo progetto anche per l'Azienda Farmaceutica, oltre a costituire un progetto innovativo che premia lo spirito creativo, ossia vedere la farmacovigilanza anche come strumento per contenere la spesa sanitaria, potrebbe instaurare un circolo virtuoso come raffigurato nella **Figura 9**.

Inoltre approfondire la conoscenza del profilo di tollerabilità dei propri farmaci per l'azienda significa prevenire il ritiro del farmaco dal mercato, qualora venga impiegato in modo improprio, ed evitare danni di immagine che graverebbero sul bilancio dell'azienda più pesantemente che il ritiro del farmaco stesso.

I possibili svantaggi sarebbero:

- costo della stampa del materiale informativo;

Figura 8
Circolo virtuoso a livello del sistema sanitario

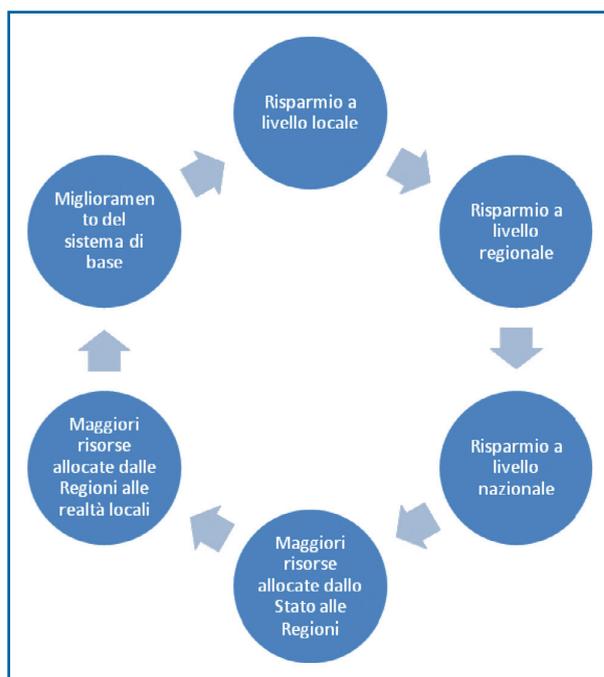
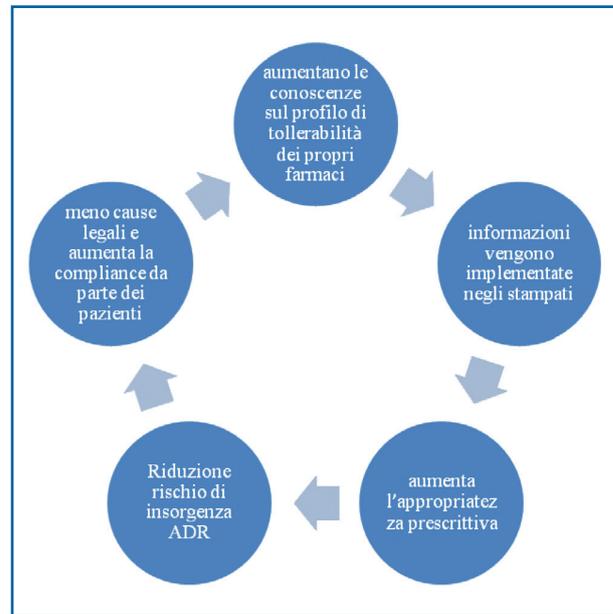


Figura 9
Circolo virtuoso a livello del sistema aziendale



- costo in termini di tempo per la formazione e la realizzazione del progetto;
- costo in termini di tempo delle risorse GSK dedicate per far conoscere il progetto ai Decisori Sanitari.

In particolare per la struttura di Farmacovigilanza aziendale:

Vantaggi:

- ampliamento degli orizzonti, sia esterni (diffondere la conoscenza della FV ad alti livelli decisionali) che interni (relazioni con Amministratore Delegato, Affari Regionali, Affari Istituzionali)
- anche in azienda si rafforza la cultura della FV e dell'importanza della segnalazione

Svantaggi:

- dedicare tempo ed energie per illustrare il progetto all'Amm. Delegato, il Resp. Scientifico e i responsabili delle strutture aziendali coinvolte
- formazione delle strutture GSK coinvolte (in particolare Aff. Regionali e Aff. Istituzionali)
- stesura del materiale informativo

Per gli operatori sanitari

Vantaggi:

- accrescimento culturale e professionale
- riduzione del numero di cause legali
- aumentata fiducia del paziente nei loro confronti e quindi rafforzamento della loro credibilità

Svantaggi:

- deve aumentare il livello di attenzione durante l'interazione con i pazienti per prevenire o identificare e prontamente gestire eventuali problemi legati al farmaco appena essi insorgano e conseguentemente segnalare/coinvolgere il Monitor Facilitatore
- adeguare la propria pratica clinica in accordo alle CAPA identificate e messe in atto dal Monitor Facilitatore
- partecipare ad eventuali training sulla farmacovigilanza, che potrebbero comunque rientrare in corsi ECM

Per i Monitor Facilitatori

Vantaggi:

- accrescimento culturale e professionale con identificazione di un ruolo specifico dedicato alla farmacovigilanza
- possibilità di relazionarsi con i Centri Regionali il cui personale, altamente qualificato, può trasmettere conoscenze e creare l'opportunità per la stesura di articoli scientifici

Svantaggi:

- partecipare ad eventuali training sulla farmacovigilanza, che potrebbero comunque rientrare in corsi ECM
- trattandosi di un ruolo nuovo potrebbe verificarsi un momento iniziale di assestamento e un periodo di avviamento del progetto dispendioso in termini di tempo e fatica.

Per il paziente

Vantaggi:

- maggiormente seguito e monitorato anche sull'aspetto relativo alla tollerabilità dei farmaci
- maggior sicurezza e tutela del suo benessere

Svantaggi:

- viene stimolato a descrivere eventuali ADE/ADR e ciò potrebbe essere percepito da alcuni come un "fastidio"

Nella **Figura 10** vengono sinteticamente esposti i passaggi e le tempistiche del progetto.

Analisi SWOT per il Progetto

Questo tipo di analisi permette di valutare in modo strategico il progetto, considerando i punti di *forza* (**Strengths**), le *debolezze* (**Weaknesses**), le *opportunità* (**Opportunities**) e le *minacce* (**Threats**). L'analisi SWOT può essere utilizzata non solo nell'ambito di un processo decisionale ma anche in situazioni di "pre-crisi", ossia come strumento di pianificazione preventiva nella gestione delle crisi (**Tabella 7**).

Esistono già segnali di un aumentata sensibilità verso il ruolo che potrebbe rivestire

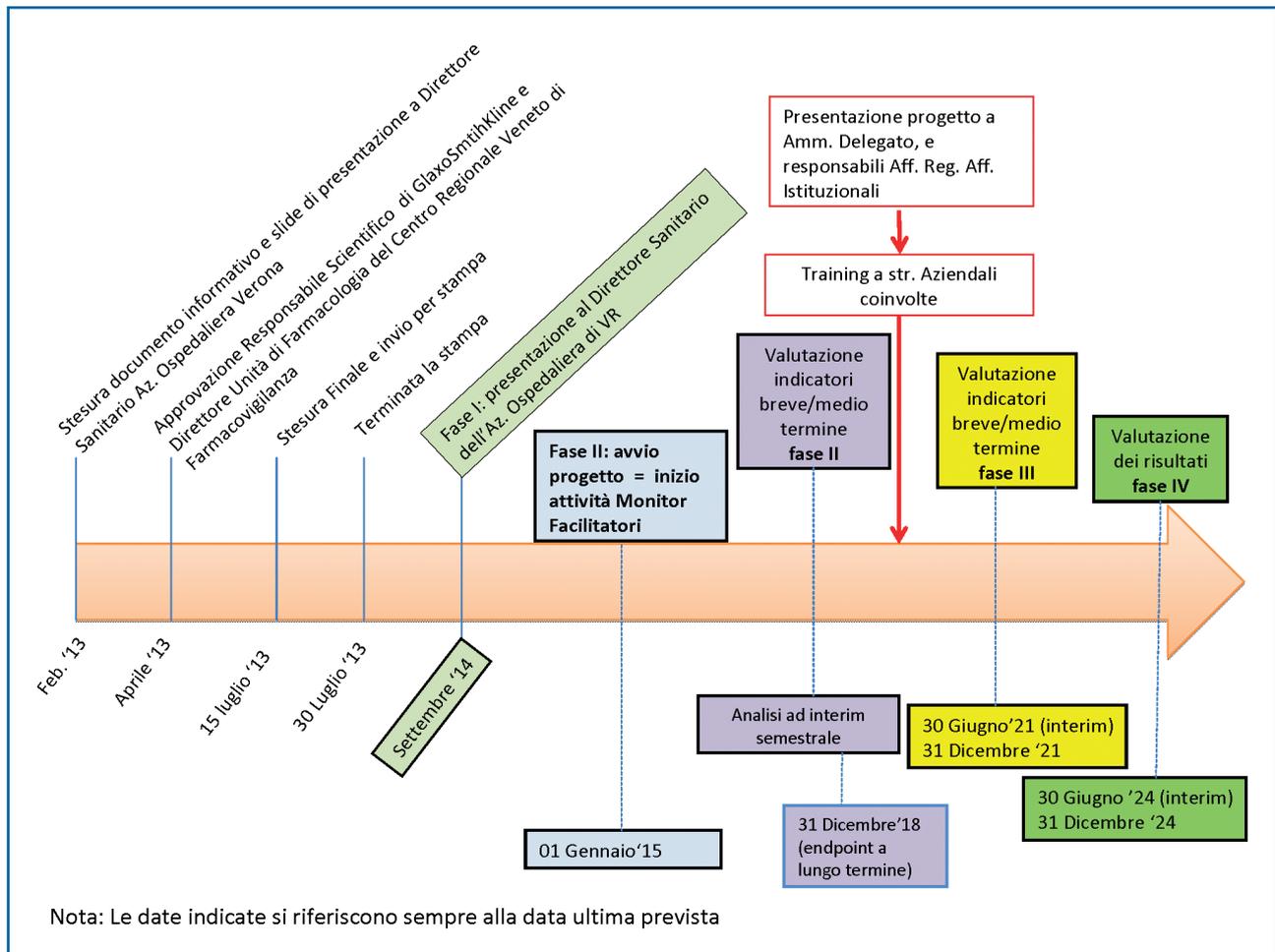


Figura 10 Fasi e tempistiche del progetto

Tabella 7 Analisi SWOT

		UTILE al raggiungimento dell'obiettivo	RISCHIOSO per il raggiungimento dell'obiettivo
INTERNO (legato all'organizzazione)	<i>Strengths:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Canale/relazioni già esistenti in azienda • Costi contenuti • Indicatori per la valutazione dell'efficacia del progetto già presenti (n. segnalazioni, SDO, DRG) • Possibilità di espansione e sviluppo sul territorio regionale e in seguito nazionale 	<i>Weaknesses:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Analisi dei dati potrebbe rivelarsi complessa • Dati non convincenti o comunicati in modo non appropriato • Sfiducia dei decisori verso il progetto perché il ritorno economico non è immediato (indicatori a lungo termine)
	<i>Opportunities:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Progetto innovativo • Fornisce ai decisori un'ulteriore strategia di risparmio e razionalizzazione • I Monitor Facilitatori possono collaborare con i centri regionali così da aumentare la qualità della segnalazione • AIFA ha a disposizione un ulteriore strumento per aumentare il tasso di segnalazione e, quindi, affinare il data mining sui dati contenuti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza • Aumenta la cultura della farmacovigilanza sia a livello ospedaliero che aziendale 	<i>Threats:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mancata espansione a livello regionale e nazionale (target finale del progetto) • Nella fase di ampliamento del progetto i costi per l'azienda potrebbero aumentare • Per la nuova figura professionale del Monitor Facilitatore, la fase iniziale del progetto potrebbe configurarsi più difficoltosa
ESTERNO (legato all'ambiente)	<i>Opportunities:</i>		
	<i>Threats:</i>		

la farmacovigilanza nel contenere la spesa farmaceutica. In Francia, ad esempio, nel rapporto pubblicato a giugno 2011 dall'IGAS (*Inspection generale des affaires sociales*), l'organismo interministeriale di controllo e valutazione delle politiche sociali che svolge compiti consultivi nei confronti del governo, si trova tra le altre proposte anche quella di vietare le visite degli Informatori Scientifici del Farmaco ai medici, con una previsione di riduzione del prezzo dei farmaci. Le economie così realizzate dovrebbero essere impiegate per il finanziamento della formazione continua dei prescrittori (ad esempio sulla farmacovigilanza), della ricerca pubblica e privata sui farmaci e dell'informazione istituzionale al grande pubblico. Ad agosto 2011 la regione Marche ha comunicato la propria strategia per contenere ulteriormente la spesa farmaceutica e migliorare l'assistenza sanitaria attraverso un uso appropriato dei medicinali. La Giunta regionale ha adottato tre delibere con le quali ha istituito un Centro regionale di farmacovigilanza, ha partecipato a un progetto interregionale per il monitoraggio epidemiologico dei farmaci utilizzati in pronto soccorso (accedendo a un finanziamento nazionale), ha disposto nuovi indirizzi per regolamentare l'assistenza farmaceutica convenzionata (medicinali erogati attraverso le farmacie) e quella ospedaliera. Le disposizioni per la farmaceutica 'ospedaliera' prevedono prescrizioni che riguardano l'uso di farmaci ad alto contenuto tecnologico, la valutazione della loro appropriatezza, il monitoraggio del consumo degli stessi, l'aumento della distribuzione tramite le farmacie degli ospedali.

In Italia, inoltre, sono già stati attivati, anche se in modo non strutturato, progetti che prevedevano la figura del Farmacista Ospedaliero inserito in un team che opera a fianco del medico e al letto del paziente, come già da tempo avviene in molte realtà internazionali. Tali esperienze sono state così incoraggianti da indurre il Ministero della Salute (Ufficio III della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria) e la SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi farmaceutici della Aziende Sanitarie) ad avviare uno specifico Programma finalizzato a sperimentare il modello del Farmacista di Dipartimento e a promuovere l'implementazione di tale figura professionale nel nostro Paese [126]. Tra le conclusioni di questo programma, riportate nel manuale teorico-pratico, si afferma che la figura del Farmacista di Dipartimento assume notevole rilevanza in quanto, in concerto con la Direzione Sanitaria, potrà eseguire al meglio analisi farmaco-economiche (minimizzazione dei costi, costo/efficacia, costo/beneficio, costo/utilità). Nell'ambito della *Clinical Governance* contribuisce alla sicurezza dei pazienti, concorrendo da un lato a prevenire gli errori in

terapia farmacologica e minimizzarne gli esiti, con conseguente diminuzione di costi [126]. Al termine di questo programma è emersa la necessità di un forte impegno manageriale per la promozione della cultura della sicurezza, che non si genera in modo autonomo ma deriva dalla condivisione di competenze, attitudini e valori all'interno dell'organizzazione stessa [126].

Tra le conclusioni di uno studio recente, che ha analizzato il sistema di reporting spontaneo in Europa dal 2007 al 2009 si riporta che la segnalazione a livello nazionale, che è correlata a quella internazionale attraverso Eudravigilance, è di vitale importanza. In generale, quindi, sembra che l'atteggiamento delle Autorità Regolatorie sia essenziale per qualsiasi rafforzamento di tale attività, anche a livello internazionale. Gli stessi autori hanno, inoltre, evidenziato l'impatto favorevole sul reporting in presenza dei Centri Regionali, contrariamente all'effetto rilevato in caso di obbligo giuridico da parte degli operatori sanitari o di possibilità di segnalazione direttamente dai pazienti. Infine concludono che, come da risultati emersi nel corso di studi precedenti, generalmente il reporting è influenzato positivamente da una cultura di educazione e di supporto degli operatori sanitari [127]. Pertanto la strada verso una maggiore apertura e sensibilità verso la farmacovigilanza è segnata e dovrebbe essere perseguita in modo capillare a livello locale con indubbi vantaggi da parte di tutti gli attori del progetto.

Indicatori di partenza del progetto

Un *medication error* è qualunque evento prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un danno per il paziente. Questi eventi possono riguardare le fasi di prescrizione, trascrizione, allestimento, dispensazione e somministrazione di un farmaco, monitoraggio della terapia [123, 128]. L'identificazione di questi eventi, l'entità del problema e la caratterizzazione di contesti particolarmente a rischio sono cruciali per una miglior comprensione dei meccanismi sottostanti e per la pianificazione di interventi mirati. Le fonti di informazione maggiormente utilizzate sono cartelle cliniche e documentazioni ospedaliere, database sanitari e amministrativi e segnalazioni da parte del personale sanitario o dei pazienti.

Qualsiasi fase del processo prescrittivo può generare errori. I *prescribing fault*, un sottogruppo dei *medication error*, devono essere distinti dai *prescription error*, in quanto rappresentano un *failure* nella prescrizione [129]. Le cause dei suddetti errori possono essere: conoscenza o competenza non adeguate, informazioni incomplete in merito alle caratteristiche cliniche e a precedenti trattamenti del singolo paziente, un ambiente di lavoro non sicuro, procedure complesse o non ben definite, comunicazione non adeguata tra il personale sanitario [129]. Data l'elevata incidenza di questi eventi e le significative ricadute in termine di salute e di costi per la società, sono necessari interventi attivi mirati a ridurre gli errori di prescrizione, siano essi *prescription error* o *prescribing fault* [129]. Questi interventi dovrebbero focalizzarsi su educazione e formazione dei prescrittori, identificazione e correzione delle problematiche nei sistemi entro i quali operano i prescrittori (anche attraverso *audit* mirati) e messa a punto di linee guida di farmacoterapia e procedurali. La rilevazione della storia medica è un atto fondamentale per prevenire gli errori di prescrizione e i conseguenti rischi per i pazienti [129].

Sulla base dei dati raccolti nel corso dello studio pilota coordinato dal Prof. Minuz [123] presso il Reparto di Medicina Interna C, per un periodo d'osservazione di 146 gg, si sono potuti analizzare e valutare gli indicatori al tempo zero del presente progetto. La significatività di questi indicatori verrà poi ri-analizzata e confrontata nel corso di ogni fase successiva, per poter valutare l'efficacia globale del progetto. I dati analizzati sono stati raccolti nel corso di due periodi d'osservazione successivi rispettivamente della durata di 69 e 77 gg su un campione di 229 pazienti.

Complessivamente per i due periodi d'osservazione, considerando l'intero campione di pazienti, si calcola che circa il 15% dei pazienti è incorso in un ADR (34/229). Le ADR evitabili insorte durante il ricovero sono pari al 7% (16/229). Infatti il numero di pazienti in cui si sono verificate ADR durante il ricovero risulta pari a 34, di cui 11 ADR sicuramente evitabili e quindi circa il 32%. Considerando anche le ADR probabilmente evitabili, la percentuale sale al 47% delle ADR complessivamente rilevate. Inoltre, se rapportiamo questo numero al numero medio di pazienti all'anno che affe-

riscono al Reparto di medicina Interna C ne risulta che in un anno si verificherebbero circa 150 ADR. Complessivamente, per i due periodi d'osservazione, il numero di pazienti che sono stati ammessi in ospedale a causa di un ADR risulta pari a 17. Per calcolare il tempo medio di degenza (**Tabelle 8 e 9**), dal calcolo sono stati esclusi i pazienti deceduti, trasferiti ad altri reparti (nefrologia, rianimazione, oncologia etc.)

Tabella 8 Tempo medio di degenza per il primo set di dati (periodo d'osservazione 69 gg)

	Numero di pazienti (pz)	LOS (gg)
Totale pz inclusi	126	14
Pz che NON hanno avuto ADR	102	13
Pz con ADR non evitabili	11	25
Pz ricoverati a causa di un ADR	12	16
Pz che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	24	22
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore	11	17
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore PROBABILMENTE evitabile	4	15
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore SICURAMENTE evitabile	7	19

Tabella 9 Tempo medio di degenza per il secondo set di dati (periodo d'osservazione 77 gg)

	Numero di pazienti (pz)	LOS (gg)
Totale pz inclusi	103	14
Pz che NON hanno avuto ADR	89	13
Pz con ADR non evitabili	5	23
Pz ricoverati a causa di un ADR	5	19
Pz che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	10	19
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore	5	16
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore PROBABILMENTE evitabile	1	21
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore SICURAMENTE evitabile	4	15

Tabella 10 Costi annui per i due periodi di osservazione e costo annuo totale

	Costo annuo (€) - 1°set	Costo annuo (€) - 2°set	Costo annuo (€) - TOTALE
Ricoveri in cui non si sono verificate ADR	4.910.043	3.839.136	8.749.179
Ricoveri a causa di ADR	710.956	315.227	1.026.183
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	1.955.130	630.455	2.585.585
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR EVITABILE (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	692.442	265.455	957.897
Ricoveri di pazienti che hanno avuto ADR NON evitabili durante il ricovero	1.018.297	381.591	1.399.888
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR probabilmente evitabile (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	222.175	69.682	291.857
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR sicuramente evitabile (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	492.485	199.091	691.576
Prolungamento ricovero in pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	199.091	799.826	998.917
Prolungamento ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente e sicuramente) evitabili durante il ricovero	162.927	49.773	212.700
Prolungamento ricovero di pazienti che hanno avuto almeno un ADR NON evitabili durante il ricovero	488.783	232.273	721.056

perché presuppongono una situazione clinica di base più grave. Il costo giornaliero della degenza nel reparto di Medicina Interna C era € 700,00.

Sulla base di questi dati, per ciascuno dei due periodi d'osservazione, sono stati quindi calcolati i rispettivi costi riferiti a un intero anno (**Tabella 10**).

Il costo per la degenza dei pazienti che sono stati ricoverati a causa di un ADR è pari a € 1.026.183. Si tratta di un costo che non è arginabile attraverso questo progetto perché esula dal target previsto: reparti ospedalieri. Fornisce comunque una stima di quale potrebbe essere il risparmio se anche sul territorio si operasse un'adeguata sensibilizzazione in materia di farmacovigilanza.

Considerando i costi imputabili al prolungamento dell'ospedalizzazione per pazienti che hanno avuto una ADR probabilmente e sicuramente evitabile è pari a € 212.700 e quindi il risparmio sui costi complessivi dei ricoveri per il Reparto di Medicina Interna C si stima intorno all'8% (212.700/2.585.585)

A questo punto s'impone un'ulteriore considerazione. Il numero medio annuo di pazienti ricoverati (in regime ordinario) nella AOUI di Verona negli ultimi anni (2009-2010-2011) è pari a 51.798 (non si è considerato il dato di circa 20.000 *day hospital* perché, per definizione, o terminano in giornata o altrimenti confluiscono nei ricoveri ordinari). Assumendo che in tutti i reparti vi sia la stessa probabilità di avere ADR evitabili (7%) riconducibili ad errore nel trattamento medico (e quindi prevenibili) e considerando che:

- l'incidenza di ADR evitabili sia pari al 7% (dato che trova riscontro anche in letteratura);
- la durata media del prolungamento della degenza in pazienti che hanno avuto ADR evitabili è pari a 3,5 giorni;
- il costo medio giornaliero (preso il dato del costo giornaliero nel reparto di medicina interna C) è € 700;

risulta un risparmio complessivo annuo per AOUI di € 8.883.357. Se, avvalendosi in modo stabile e continuativo della figura del Monitor Facilitatore nel prevenire gli errori nel trattamento farmacologico e/o chirurgico si riuscisse ad avere un risparmio anche solo del 20-30% di tale cifra, ciò costituirebbe comunque un notevole risultato.

Questi dati e l'importanza di questo progetto trovano riscontro anche nello studio condotto da IMS *Institute for Healthcare Informatics*, pubblicato a Giugno 2013 [130], in cui è stato calcolato a quanto ammonterebbe il risparmio sulla spesa sanitaria americana in un anno analizzando tutte le aree che contribuiscono a costi sanitari non necessari. La valutazione ha preso in considerazione i fondi utilizzati per le ammissioni evitabili in ospedale, i risultati dei trattamenti dei pazienti, le prescrizioni emesse, gli accessi in pronto soccorso, la non aderenza alle terapie, il ritardo nell'inizio di queste, il cattivo uso degli antibiotici o anche veri e propri errori nei trattamenti. La cifra è risultata pari all'8% della spesa sanitaria americana.

Nello scenario sanitario statunitense sono state attivate un cospicuo numero di progetti con l'obiettivo di riconoscere le cause di spesa e migliorare l'uso dei farmaci. Tra questi si stanno individuando nuovi metodi di intervento per questo problema, analisi critica delle soluzioni possibili, cooperazione tra gli attori in causa. Molte di queste iniziative implicano un maggiore coinvolgimento dei farmacisti, un approccio integrato alle problematiche dei pazienti, un migliore utilizzo delle risorse finanziarie, un uso maggiore dell'*e-health* per guidare il processo decisionale e monitorare il progresso delle iniziative stesse.

Conclusioni

Il Sistema Sanitario fornisce al paziente cura e benessere per mezzo dei farmaci, ma talvolta la stessa terapia può essere causa di dolore e sofferenza, che però sono in larga misura prevenibili e quindi evitabili, in primis per motivi etici e poi per motivi prettamente economici.

Nel 1997, Leone e collaboratori [131], a margine della presentazione dei risultati della loro indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza, proponevano alcune possibili strategie d'intervento per migliorare il sistema di farmacovigilanza in Italia. Esse sono assolutamente condivisibili e tuttora attuali e possono essere riassunte come di seguito:

- fornire ai medici indicazioni dettagliate su come, cosa e per quali farmaci segnalare;

- creare un bollettino periodico dedicato al problema della ADR che fornisca un'informazione di ritorno ai medici;
- porre in atto iniziative formative (pre- e post-laurea) che chiariscano gli scopi e le modalità della segnalazione spontanea;
- rendere visibile il sistema attraverso iniziative promozionali nazionali e locali;
- realizzare centri di farmacovigilanza che mantengano un rapporto stretto e costante tra sistema nazionale di farmacovigilanza e medici e farmacisti.

Appare pertanto necessario realizzare specifici programmi di farmacovigilanza nelle strutture di pronto soccorso, allo scopo di colmare il distacco esistente tra le attività di farmacovigilanza territoriali e ospedaliere, presidiando un ambito che, per le caratteristiche di criticità, presenta un rischio molto elevato di mancata segnalazione [132]. In questa prospettiva diventa fondamentale la sinergia tra industria del farmaco (che sempre più dovrà investire in termini di crescita, innovazione, internazionalizzazione e volontà di conciliare le proprie strategie aziendali con le politiche pubbliche) e autorità politiche e istituzionali, il cui ruolo a fianco delle imprese appare cruciale [5].

Il presente lavoro, che prende spunto dal peso e dai costi diretti e indiretti delle patologie iatrogene, presenta una proposta di progetto che possa coinvolgere tutti le parti del sistema-salute, avendo come presupposto fondamentale il benessere e la salvaguardia del paziente e la convinzione che tale sia l'obiettivo indiscusso di ogni servizio di farmacovigilanza, pubblico e privato, incluso quindi anche il personale che lavora alle dipendenze di un'industria farmaceutica, nel rispetto della normativa ma soprattutto dell'etica e della coscienza scientifico-professionale. In un contesto di ristrettezze economiche l'approccio pragmatico di unire risorse e competenze nella realizzazione di questo progetto può risultare la scelta ottimale per il raggiungimento dell'obiettivo comune: la tutela della salute pubblica.

Infine un'ultima considerazione a supporto di questo progetto: se il Direttore Generale decidesse di assegnare anche solo un Monitor Facilitatore per ogni reparto, considerando che il costo annuo per ciascun Monitor Facilitatore sarebbe pari a circa € 45.000, l'investimento risulterebbe comunque esiguo rispetto all'effettivo recupero sui costi delle ospedalizzazioni per pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero.

Bibliografia

- [1]. C. Tomino: *Alla ricerca del farmaco perduto* Ed. MediService 01/2011
- [2]. Rapporto OsMed, 2010
- [3]. Il Sole 24 Ore: pag.6 del 21/06/2011
- [4]. WHO, 2011
- [5]. *Il settore farmaceutico italiano nel panorama internazionale: trend in atto e strategia di impresa*. Centro di Ricerca Imprenditorialità e Imprenditori (EntER), SDA Bocconi, 2010.
- [6]. Sanità del Sole 24 Ore (settimanale), 18-24 ottobre, pag. 16,17
- [7]. S. Palanisamy et al. *Teach&Practices*, Int. J.Pharm. 2011;2(3):96-101
- [8]. H. Fitt *The new Pharmacovigilance legislation: an EMA perspective* – IPA Conference 14-15 giugno 2011
- [9]. IR. Edwards *Who cares about pharmacovigilance?* Eur J Clin Pharmacol. 1997;53:83-88
- [10]. Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. 2nd ed, Lancaster. MTP Press, 1986
- [11]. L. Hazell et al. *Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. Drug Saf. 2006;29:385-96
- [12]. E. Lopez-Gonzalez et al. *A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. Drug Safety 2009;32:19-31
- [13]. A. Caputi – *La Farmacovigilanza*, www.farmacovigilanza.org
- [14]. SA. Goldman et al. *Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease.*, MedWatch Continuing Education Article, eds. Rockville, Md Food and Drug Administration, June 1995
- [15]. WHO (2002a). *The importance of pharmacovigilance*. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
- [16]. U. Mehta, *Pharmacovigilance: the devastating consequences of not thinking about adverse drug reactions*. CME 2011;29(6):247-51
- [17]. D. Goldmann et al. *Time to tackle the tough issues in patient safety*. Pediatrics 2002;110:823-82
- [18]. L. Pellegrini *Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica*. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2010
- [19]. EMEA. *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population*. London: EMEA: 2007
- [20]. B. Horen et al. *M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients*. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:665-70
- [21]. R. Bücheler et al. *Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study*. BMJ 2002;324:1311-2
- [22]. E. Schirm et al. *Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study*. BMJ 2002;324:1312-3
- [23]. T.J. Moore et al. *Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age*. Pediatrics 2002;110:e53
- [24]. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005;24:18-21
- [25]. MR. Filograna et al. *La progettualità in Farmacovigilanza: dal reporting alla safety in pediatria*, Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri, n.2, 2011
- [26]. A. Clavenna et al. *Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts* Arch Dis Child. 2009;94(9):724-8.
- [27]. E. Napoleone et al. *La farmacovigilanza: potenzialità e prospettive anche in pediatria* Medico e Bambino 2008;4:214-5

- [28]. Geriatric medicines strategy, 23/02/2011, geriatrics@ema.europa.eu
- [29]. TL. Jorgensen et al. *Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006*. J. Geriatr Oncol 2012;3(1):33-40
- [30]. JH. Gurwitz *Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly?* Arch Intern Med 2004;164:1957-9
- [31]. ER. Hajjar et al. *Polypharmacy in elderly patients*. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5(4):345-51
- [32]. SN. Hilmer et al. *The effects of polypharmacy in older adults*. Clin Pharmacol Therapeutics 2009;85:86-98
- [33]. MA. Steinman et al. *Polypharmacy and prescribing quality in older people*. J Am. Geriatr Soc 2006;54: 1516-23
- [34]. A. Corsonello et al. on behalf of the Gruppo Italiano di Farmacovigilanza (GIFA) investigators *Polypharmacy in the elderly patients at discharge from the acute care hospital*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3:197-203
- [35]. M. Wawruch et al. *Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia*. Pharm World Sci 2008;30:235-42
- [36]. J. Schuler et al. *Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal medicine patients in Austria*. Wien Klin Wochenschr 2008;120:733-41
- [37]. KK. Viktil et al. *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*. Br J Clin Pharmacol 2006;63:187-95
- [38]. JC. Milton et al. *Prescribing for older people*. BMJ 2008;336: 606-9
- [39]. W. Simonson et al. *Medication-related problems in the elderly. Defining the issues and identifying solutions*. Drug Aging 2005;22:559-69
- [40]. T. Linjakumpu et al. *Use of medications and polypharmacy are increasing among elderly*. J Clin Epidemiol 2002;55:809-17
- [41]. Y. Koh et al. *Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2005;1:39-48
- [42]. BC Lund et al. *Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults*. Ann Pharmacother. 2010 doi:10.1345/aph.1M657
- [43]. A. Spinewine et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* Lancet 2007;370:173-84
- [44]. LJG. Veehof et al. *Polypharmacy in the elderly-a literature review*. Eur J Gen Pract 2000;6:98-106
- [45]. J. Jyrkka et al. *Polypharmacy stands as an indicator of mortality in an elderly population*. Drugs Aging 2009;26:1039-48
- [46]. G. Onder et al. *Adverse drug reactions as cause of hospital admission: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8
- [47]. G. Onder et al. *Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:1453-9
- [48]. R. Bressler et al. *Principles of drug therapy for the elderly patients*. Mayo Clin Proc 2003;78:1564-77
- [49]. M. van den Akker et al. *Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature*. Eur J Gen Pract 1996;2:65-70
- [50]. M. van den Akker et al. *Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases*. J Clin Epidemiol 1998;51:367-75
- [51]. LM. Verbrugge et al. *Comorbidity and its impact on disability*. Milbank Q 1989;67:450-84
- [52]. R. Gijsen et al. *Causes and consequences of comorbidity: a review*. J Clin Epidemiol 2001;54:661-74
- [53]. JL. Wolff et al. *Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly*. Arch Intern Med 2002;162:2269-76
- [54]. CM Boyd et al. *From bedside to bench: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research conference on comorbidity and multiple morbidity in older adults*. Aging Clin Exp Res 2008;20:181-8
- [55]. ME Tinetti et al. *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. N Engl J Med 2004;351:2870-4
- [56]. CM Boyd et al. *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*. JAMA 2005;294:716
- [57]. MC. Creditor *Hazard of hospitalization of the elderly*. Ann Intern Med 1993;118:219-23
- [58]. A. Nobili et al. *Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study*. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:507-19
- [59]. L. Mallet et al. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. Lancet 2007;370:185-91
- [60]. J. Doucet et al. *Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients*. J Am Geriatr Soc 1996;44:944-8
- [61]. CM. Lindley et al. *Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients*. Age Ageing 1992;21:294-300
- [62]. CM. Hohl et al. *Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department* Annals of Emergency Medicine 2001;38 (6):666-71
- [63]. LR. Tulner et al. *Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance*. Drugs Aging 2008;25:343-55
- [64]. MC. Passarelli et al. *Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause*. Drugs Aging 2005;22:767-77
- [65]. EC. Davies et al. *Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes*. PLoS One 2009;4:e4439
- [66]. P. Rochon et al. *Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade* BMJ 1997;315:1096
- [67]. DR. Mathews et al. *Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use*. JAMA 1991;266:2375-6
- [68]. RL. Woosley et al. *Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine*. JAMA 1993;269:1532-6
- [69]. L. Magro et al., *Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions*, Expert Opin. Drug Saf. 2012;11(1):83-94
- [70]. K. Baxter *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press;London: 2008
- [71]. R. Leone et al. *Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy*. Drug Saf 2010;33:667-75
- [72]. *Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici - analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane*, AIFA 2009
- [73]. S. Coenen et al. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe*. J Antimicrob Chemother 2009;64:200-5
- [74]. R. Leone, lezione master di "Farmacovigilanza e discipline regolatorie del farmaco", 11.02.2011
- [75]. Studio dell'Agenzia Italiana del Farmaco: sovra consumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica, nov. 2010
- [76]. C. Lucioni et al. *Modalità di prescrizione in Italia degli antibiotici iniettabili e orali nel trattamento delle infezioni delle vie aeree inferiori negli anni 1993-2002* PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2004; 6(2):59-67
- [77]. WHO Fact sheet n. 293, Oct2008 *Medicines: safety of medicines - adverse drug reactions*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/index.html>
- [78]. Z. Marcum et al. *Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans*, J Am Geriatr Soc 2012;60:34-41

- [79]. Health Economics Resource Center. Resources [on-line]. Available at <http://www.herc.research.va.gov/resources/consulting.asp> Accessed January 18, 2011
- [80]. C. Kongkaew et al. *Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies*. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017–25
- [81]. DS. Budnitz et al. *Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults*. *Ann Intern Med* 2007;147:755–65
- [82]. H. Lövborg et al. *A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden*, *Eur J Clin Pharmacol*, DOI 10.1007/s00228-012-1237-2
- [83]. P. Menéndez-Conde et al. *Adverse drug reactions which provoke hospital admission*, *Farm Hosp*. 2011;35(5):236-43
- [84]. RL. Howard et al. *Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review*. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-47
- [85]. Committee of experts on management of safety and quality in health care expert group on safe medication practices(sp-sqs). Glossary of terms related to patient and medication safety. World HealthOrganization,2005.Available:from:URL:http://www.who.int/patientsafety/highlights/coe_patient_and_medication_safety_gl.pdf>
- [86]. Aronson JK. *Medication errors: definitions and classification*. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;67(6):599-604
- [87]. DW. Bates et al. *Global priorities for patient safety research*. *BMJ*. 2009;338:b1775
- [88]. EL. George et al. *Nursing implications for prevention of adverse drug events in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 2010;38 [6 Suppl]:S136–44
- [89]. S. Kane-Gill et al. *Adverse drug- event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit*. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1876–81
- [90]. SL. Kane-Gill et al. *Adverse drug event reporting in intensive care units: a survey of current practices*. *Ann Pharmacother* 2006;40(7–8):1267–73
- [91]. DJ. Cullen et al. *Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units*. *Crit Care Med* 1997; 25(8):1289–97
- [92]. SL. Kane-Gill et al. *Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care*. *Crit Care Med* 2010;38 [6 Suppl]: S117–25
- [93]. L. Joshua et al. *Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(7):639–45
- [94]. J. Aronson *Medication errors: EMERGING solutions*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):589–91
- [95]. A. Agrawal et al. *Medication errors: problems and recommendations from a consensus meeting*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):592–8
- [96]. A. Wilmer et al, *Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review*, *Qual Sah Health Care* 2010; 19:1-9
- [97]. JM. Rothschild et al. *The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care*. *Crit Care Med* 2005;33:1694e700
- [98]. P. Aspden et al. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. eds. 2006 Washington, DC: Inst. Med., Natl. cad. Press
- [99]. J. C. Pham et al. *Reducing Medical Errors and Adverse Events*, *Annu. Rev. Med.* 2012;63:447–63
- [100]. PJ. Pronovost et al. *Improving patient safety in intensive care units in Michigan*. *J. Crit. Care* 2008;23(2):207–21
- [101]. Patient Safety Workshop – *Learning from Error*, WHO, 2008
- [102]. Institute of Medicine. *Preventing medication errors*. Washington, DC: National Academies Press, 2007
- [103]. I. Martinez-Mir et al. *A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital*. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:319-24
- [104]. SP. Lamabadusuriya et al. *Adverse drug reactions in children requiring hospital admission*. *Ceylon Med J* 2003;48:86-7
- [105]. P. Cutroneo et al. *Reazioni avverse a farmaci in pazienti ospedalizzati. Ulteriori evidenze www.farmacovigilanza.org*
- [106]. DW. Bates et al. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients*. *Adverse Drug Events Prevention Study Group*, *JAMA*, 1997;277(4):307–11
- [107]. M. Goettler et al. *Adverse Drug Reaction Monitoring - Cost and benefits considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission*. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6(S3): S79-S90
- [108]. TJ. Moore et al, *Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005* *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9
- [109]. C. Raible *Arzneimittelmanagement im Krankenhaus: Eine theoretische und empirische Analyse*. Peter Lang: Frankfurt, 2007
- [110]. M. Pirmohamed et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2004; 329:15–19
- [111]. JP. Ehsani et al. *The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003–04* *Med J Aust* 2006; 184(11):551-5
- [112]. D. Rottenkolber et al. *Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):626-34
- [113]. CM. Hohl et al, *Outcomes of Emergency Department Patients Presenting With Adverse Drug Events*, *Annals of Emergency Medicine* 2011;58(3):270-9.e4
- [114]. BL. Hug et al. *The Costs of Adverse Drug Events in Community Hospitals*, *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2012;38(3):120-6(7)
- [115]. EF. Schmid et al. *Communicating the risks and benefits of medicines* *Drug Discovery Today* 2007;12:355-64
- [116]. J. Lazarou et al. *Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients*, *JAMA* 1998;279(15):1200-5
- [117]. B. Wettermark et al. *The new Swedish Prescribed Drug Register—Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months*, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007;16:726–35
- [118]. K. Wester et al. *Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study*. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):573–9
- [119]. JQ. Xu et al. *Deaths: final data for 2007*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Reports, Vol. 58, No. 19. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf
- [120]. J. L. Paulozzi *Drug-Induced Deaths — United States, 2003–2007* *Centers for disease control and prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, Vol. 60
- [121]. Department of Health and Human Services, *Prescribe Int*. 2011;20:185
- [122]. R. Leone et al. *Drug-Related Deaths: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting Database* *Drug Safety* 2008;31(8):703-13
- [123]. R. Leone et al. *A pilot prospective observational hospital study on adverse drug reactions due to medication errors www.sfm.univr.it/it/download/ERRORS.pdf*

- [124]. EN. De Vries et al. *Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes*. N. Engl J Med 2010;363:1928-37
- [125]. Comunicato ANSA, Roma 13 Ottobre 2011
- [126]. *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, Ministero della Salute, SIFO et al. Ottobre 2011
- [127]. J. Srba et al. *Adverse drug reactions: Analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007–2009*, Eur J Clin Pharmacol 2012; DOI 10.1007/s00228-012-1219-4
- [128]. E. Tragni et al. GIFF volume 3, numero 1, ottobre 2010
- [129]. E. Tragni et al. GIFF volume 4, numero 1, gennaio 2012
- [130]. IMS Institute for Healthcare Informatics *Avoidable Costs in U.S. Healthcare: The \$200 Billion Opportunity from Using Medicines More Responsibly*. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics, June 2013
- [131]. R. Leone et al. *Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza*. SIMG - Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale 1996;1:18-21
- [132]. M. Cosentino et al. *Perché i medici italiani non segnalano le sospette reazioni avverse ai farmaci?* – www.farmacovigilanza.org