



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2014-2015

CONSIDERAZIONI RIGUARDANTI I MEDICATION ERRORS E LE LORO IMPLICAZIONI NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA DIABETICA

Considerations about medication errors and their implications in the management of diabetes therapy

Federica Biagioni, Luana Riccardi

Novo Nordisk S.p.A, Roma

Keywords

Medication errors
Pharmacovigilance
ADRs
Insulin therapy
Hypoglycaemia

Abstract

Background The European Medicines Agency (EMA) has developed specific guidance to support pharmaceutical industry and Regulatory Authorities involved in the reporting, evaluation and prevention of medication errors. It has been estimated that 18.7-56% of all adverse events that occur during hospitalization are due to medication errors.

Objective The aim of this project is to analyze the data from the reports of the National Network of Pharmacovigilance involving medication errors, in order to assess their impact in terms of adverse drug reactions (ADRs) and their implications on management of diabetes therapy.

Methods From the company's database of Novo Nordisk, all individual case reports (ICSRs) associated with medication errors and received from the National Network of Pharmacovigilance in 2015 were extrapolated and analyzed.

Results 28 ADRs reported in the Italian Network of Pharmacovigilance were caused by a medication error (9% of the total). The majority of ADRs are severe hypoglycemia due to different type of error linked to dose, wrong drug and maladministration of diabetes therapy.

Conclusion The quality of ICSRs is essential in order to properly evaluate the ADRs due to medication errors. After having identified the error and executed strategies to mitigate it, the company should track whether these corrective actions reduced errors and improved patient safety.

Introduzione

La Farmacovigilanza (FV) si occupa della rilevazione e valutazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) con lo scopo di identificare i potenziali rischi, comprenderli, minimizzarli e, se possibile, evitarli.

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

Gli errori associati all'uso di un medicinale rappresentano un grande problema per la sanità pubblica in termini di mortalità, morbilità e spesa sanitaria, il cui costo globale annuo stimato è compreso tra 4,5 e 21 miliardi di euro [1]. Un *medication error* può verificarsi quando il paziente riceve prestazioni sanitarie a scopo tera-

peutico, preventivo, diagnostico o riabilitativo. E' stato stimato che il 18,7-56,0% degli eventi avversi che coinvolgono i pazienti ospedalizzati derivano da *medication errors* [2].

I *medication errors* si verificano accidentalmente nella pratica clinica durante il processo di prescrizione, conservazione, dispensazione, preparazione o somministrazione del medicinale e coinvolgono diverse figure professionali: medici, farmacisti ed infermieri, oltre che il paziente stesso. Possono avvenire:

- nella scelta del farmaco: prescrizione irrazionale, inappropriata o inefficace, prescrizioni in eccesso o in difetto;
- al momento di scrivere la prescrizione: errori di prescrizione, inclusa l'illeggibilità;
- nella formulazione del medicinale: presenza di contaminanti e adulteranti, packaging sbagliato o ingannevole;
- nella dispensazione del medicinale: erogazione del farmaco sbagliato, della formulazione sbagliata o del dosaggio sbagliato;
- al momento della somministrazione del farmaco: assunzione di una dose sbagliata, errata frequenza di somministrazione o errata durata della terapia, utilizzo di una via di somministrazione diversa da quella prescritta;
- nel monitoraggio della terapia: mancata modifica della terapia in caso di necessità oppure modifica errata.

Le aziende farmaceutiche, così come le Autorità regolatorie, svolgono un ruolo molto importante al fine di ridurre e prevenire queste tipologie di errore. Le strategie di prevenzione richiedono azioni sia in fase di pre-autorizzazione del medicinale sia in fase post-marketing e questo processo implica la collaborazione tra più parti: Autorità regolatorie, industrie farmaceutiche, operatori sanitari e pazienti. Infatti, le azioni di prevenzione possono essere adottate a livello del prodotto medicinale (etichettatura, packaging e nomenclatura), in fase di somministrazione del farmaco (via di somministrazione e regime posologico), oppure possono coinvolgere il paziente e gli operatori sanitari (incontri educazionali e materiale informativo).

Definizione di evento avverso, reazione avversa, medication error e loro relazione

L'evento avverso è un qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante il trattamento con un medicinale, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità con il trattamento stesso. Può essere qualsiasi segno o sintomo anomalo, qualunque evento negativo non pianificato (ad es. un incidente), l'inatteso peggioramento di una malattia concomitante, ecc.

Una reazione avversa, in passato definita come un danno apprezzabile o una reazione spiacevole correlata all'uso di un medicinale [3], adesso con la nuova legislazione, viene intesa come l'effetto nocivo e non voluto conseguente l'uso di un medicinale, includendo così le ADR derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse, uso *off-label*

Figura 1
Relazione tra eventi avversi,
ADR e medication errors.
Adattato da Ferner et al. [4]

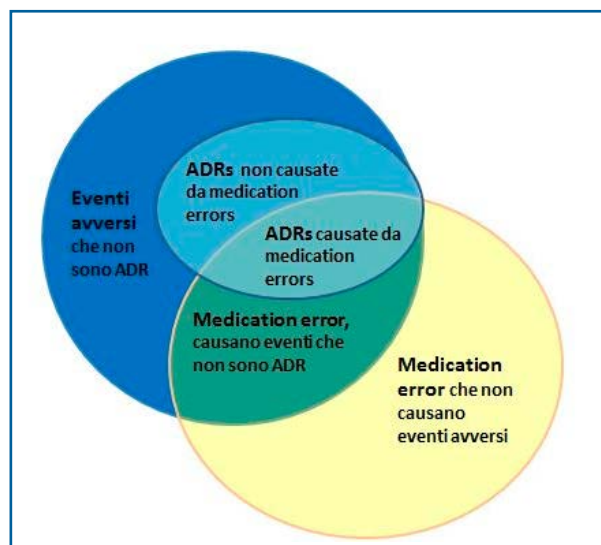
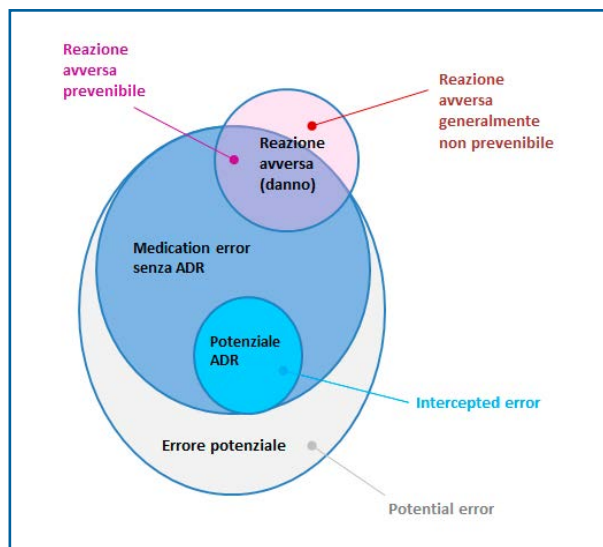


Figura 2
Correlazione tra *medication error*, ADR generalmente non prevenibili e prevenibili (se causate da *medication error*), *intercepted error* e *potential error*. Adattato da Morimoto et al. [5].



ed esposizione professionale. Infine si intende per errore terapeutico il fallimento involontario nel processo del trattamento farmacologico che porta, o che può portare, ad un danno per il paziente [4].

La relazione che unisce le definizioni di evento avverso, reazione avversa e *medication error* è illustrata in **Figura 1**. Le reazioni avverse causate da *medication errors*, durante l'uso di un medicinale, sono prevenibili (**Figura 2**), ma non tutti i *medication errors* si traducono in eventi avversi. Se l'evento avverso non si è verificato perché l'errore è stato identificato ed intercettato prima che potesse raggiungere il paziente, una potenziale ADR è stata evitata e l'errore viene definito *intercepted error*. Quando vengono riconosciute le circostanze che possono portare ad un errore terapeutico e ad un possibile danno per il paziente si parla di *potential error*.

Se un *medication error* si verifica sempre con lo stesso schema o ad una frequenza inaccettabile, o se si traduce in un danno serio per il paziente, è essenziale comprenderne le cause, i fattori contribuenti e le conseguenze cliniche, per poi valutare misure di mitigazione e possibili soluzioni al fine di impedire che l'errore si verifichi ancora in futuro. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha sviluppato una guida specifica in supporto alle Aziende farmaceutiche e alle Autorità regolatorie coinvolte nella segnalazione, nella valutazione e nella prevenzione dei *medication errors*, con l'obiettivo di migliorarne la segnalazione.

Segnalazione dei medication errors

La segnalazione dei *medication errors* è fondamentale al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti. Tuttavia i *medication errors* soffrono, come tutte le ADR, del problema della sottosegnalazione, soprattutto se non sono associati ad un danno per il paziente. I *medication errors*, correlati all'uso di un medicinale, possono essere segnalati spontaneamente all'autorità competente (AIFA in Italia) dagli operatori sanitari (medici, infermieri, farmacisti etc.) o dai pazienti, ma anche dal titolare dell'autorizzazione al commercio di quel medicinale o da una diversa organizzazione (ad esempio, centri regionali di Farmacovigilanza, centri antiveneni etc.), oppure possono essere segnalati nell'ambito della segnalazione sollecitata quando i dati derivano da studi non interventistici o dai registri. Infine, in accordo con il modulo VI B.1.1 delle GVP (*Good pharmacovigilance practice*), i *medication errors* possono essere identificati da case report di letteratura.

Registrazione dei medication errors

Tutte le reazioni avverse, sospette, serie e non serie, associate a *medication errors*, una volta segnalate devono essere registrate dalle Aziende farmaceutiche all'interno del proprio database. A seconda di dove si verifica la rottura nella catena di eventi che portano all'errore, e in base alle conseguenze per il paziente, i *medication errors* ven-

Figura 3

Come registrare le varie tipologie di *medication errors*.
Adattato da *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* [6]

			Sicurezza del paziente	Farmacovigilanza	
Tipologia di Medication error	Errore	Danno (ADR)	Registrazione	Registrazione	Tipologia di Report
Errore con ADR	✓	✓	Incidente con danno	Medication error con ADR	ICSR da riportare in RNF/EV; PSUR; RMP
Errore senza danno	✓	✗	Incidente	Medication error senza ADR	PSUR; RMP
Intercepted error	✓	N/A	Incidente evitato ("near miss")	Intercepted medication error	PSUR; RMP
Potential error	✗	N/A	N/A	Circostanze o informazioni che possono portare ad un medication error	PSUR; RMP

Legenda :

- ✓ l'evento è avvenuto
- ✗ l'evento non è avvenuto
- N/A non applicabile

gono distinti in: *medication errors* associati a reazioni avverse, *medication errors* senza danno per il paziente, *intercepted error* o *potential error* (Figura 3).

I titolari di AIC devono registrare tutte le reazioni avverse associate a *medication errors* come ICSR (*Individual Case Safety Report*) in formato E2B all'interno del proprio database aziendale locale e, come previsto dalla legislazione locale, devono inserirle nel database nazionale di Farmacovigilanza (RNF in Italia). È buona pratica registrare anche quei casi in cui i *medication errors* non sono associati ad una reazione avversa perché, contenendo informazioni sulla sicurezza, costituiscono dati importanti che vanno a valutare il profilo di rischio-beneficio dei farmaci, perciò come tali devono essere registrati e valutati ai fini di farmacovigilanza. I titolari di AIC registrano tutte le informazioni relative ai *medication errors* in particolare: quelli potenziali o intercettati sono raccolti nella sotto-sezione dello PSUR relativa ai *medication errors*. In linea con le raccomandazioni contenute nel V Modulo delle GVP (V.B.8.6.4), le informazioni relative ai *medication errors* devono essere incluse anche all'interno del *Risk Management Plan* (RMP) parte II modulo SV.4 dal titolo "*potential for medication errors*". L'RMP è un documento proattivo frutto del processo di revisione continua, che avviene durante l'intero ciclo di vita di uno specifico medicinale. L'RMP contiene l'identificazione e la valutazione dei rischi durante le fasi di pre-autorizzazione e di post-autorizzazione, la descrizione delle attività di Farmacovigilanza per il monitoraggio e la definizione dei rischi, la pianificazione e la realizzazione delle attività di minimizzazione del rischio e infine le misure del successo di tali attività.

In aggiunta alle informazioni minime che rendano valido il singolo case report, la segnalazione, dovrebbe essere completa e dettagliata di informazioni quali: segni, sintomi, trattamento, risultati e contesto in cui l'errore si è verificato. Il titolare di AIC deve fare tutto ciò che è in suo potere per ottenere, anche grazie ad un adeguato follow-up, il maggior numero di informazioni possibili per procedere al *causality assessment*.

Le informazioni da collezionare sono le seguenti:

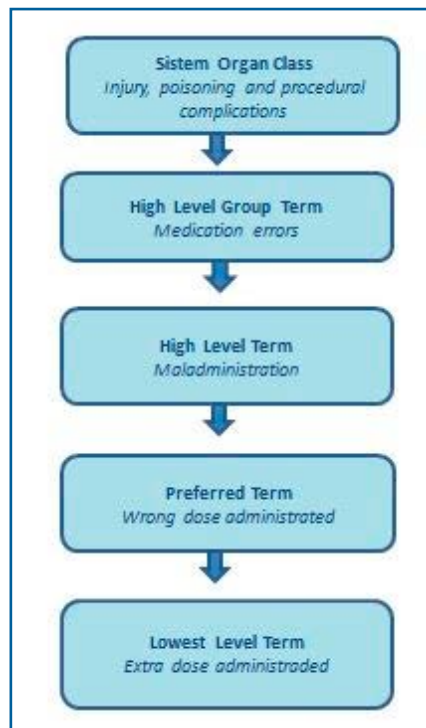
- classificazione del *medication error*;
- fase in cui si è verificato l'errore (es. prescrizione, stoccaggio, preparazione, dispensazione e somministrazione del medicinale);
- fattori contribuenti;
- descrizione della reazione avversa che ha coinvolto il paziente nel caso di *medication error* con ADR;
- descrizione del potenziale danno per il paziente nel caso di *medication error* intercettato o potenziale
- farmaco/i coinvolto/i;
- numero di lotto se l'errore è dovuto ad un difetto di un *medical device*.

Codifica dei medication errors

I titolari di AIC e le Autorità nazionali competenti, nel rispetto degli obblighi di segnalazione (Direttiva 2001/83/EC e Regolamento n° 726/2004), devono utilizzare il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), anche per la codifica dei *medication errors*. I codici e termini MedDRA, sviluppati dall'*International Conference on Harmonisation* (ICH) rappresentano la terminologia medica standardizzata, utilizzata in tutto il mondo per facilitare la condivisione delle informazioni di sicurezza dei medicinali. La terminologia MedDRA permette di codificare tutte le fasi del trattamento terapeutico in cui l'errore può essere avvenuto, le circostanze, i fattori contribuenti e le (potenziali) conseguenze cliniche a prescindere dal fatto che il *medication error* sia associato ad una reazione avversa.

All'interno del campo *System Organ Class* (SOC) dal titolo "*Injury, poisoning and procedural complications*" troviamo l'*High Level Group Term* (HLGT) "*medication errors*" che fornisce i termini più rilevanti per la codifica degli errori terapeutici. Il *Lowest Level Term* (LLT) corrisponde al termine più vicino alla descrizione che si vuol dare dell'errore. Ogni LLT è legato ad un solo *Preferred Term* (PT) e ogni PT ha almeno un LLT (se stesso) così come i sinonimi e le varianti lessicali (es. abbreviazioni, l'ordine diverso delle parole). In **Figura 4** viene mostrata la gerarchia MedDRA.

Figura 4
La gerarchia MedDRA
in un esempio relativo ai
medication errors



Scopo del progetto

Lo studio si è proposto di analizzare i dati presenti nel database aziendale di Novo Nordisk, provenienti dalle segnalazioni spontanee inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), associate a *medication errors*, al fine di valutarne l'impatto in termini di ADR. Considerando che la *core business* principale dell'Azienda è rappresentato dal diabete e che l'insulina è uno dei farmaci maggiormente associati ad errori di somministrazione, sono state valutate le implicazioni dei *medication errors* nella gestione della terapia da parte del paziente diabetico.

Metodi

Dal database aziendale dell'affiliata italiana di Novo Nordisk, contenente tutti gli ICSR (gravi e non gravi), tutte le informazioni di *safety* e i *costumers complaints*, ottenuti da segnalazioni spontanee e non, sono state estrapolate le ADR associate a *medication errors* aventi come fonte la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

La ricerca dei casi è stata effettuata in 3 diversi step: in primo luogo sono state selezionate, dal database, tutte le ADR (gravi e non gravi), a seguire all'interno delle ADR la ricerca dei *medication errors* è stata effettuata usando come parola chiave il MedDRA PT "*medication error*" e infine, tra queste, sono state isolate quelle ottenute dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza nell'anno 2015 (1 gennaio 2015-31 dicembre 2015). I casi identificati al termine della ricerca, sono stati scaricati dalla RNF per essere valutati nel dettaglio. Le informazioni raccolte per procedere nella presente analisi sono state:

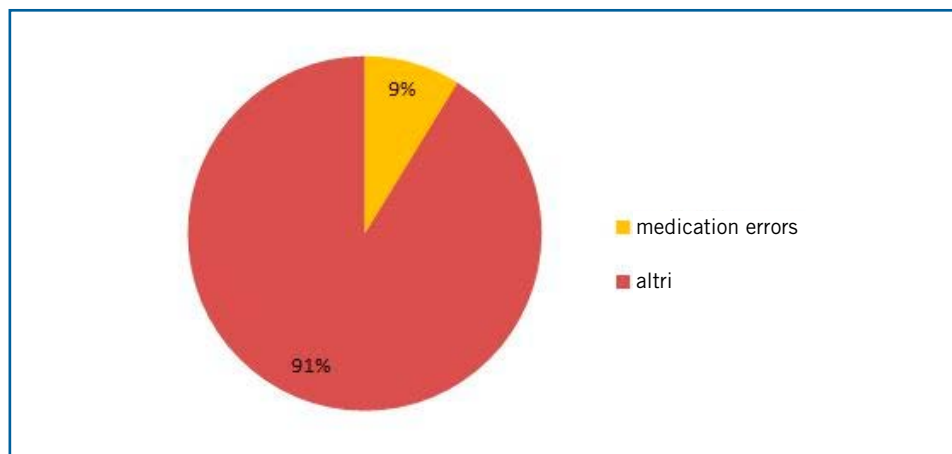
1. l'evento avverso
2. la gravità dell'evento
3. il farmaco/i sospetto/i
4. il tipo di errore
5. la descrizione dell'errore.

Dopo aver analizzato le cause e individuato gli errori più comuni, sono state valutate le strategie intraprese da Novo Nordisk per minimizzare il rischio di tali errori.

Risultati e Discussione

Durante tutto il 2015, sono state segnalate 28 ADR, causate da *medication errors*, tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Dall'analisi dei dati è stata ricavata la percentuale di ADR correlate a *medication errors* registrate nel corso dell'anno (**Figura 5**). Il dato ottenuto è sottostimato per diversi motivi: la segnalazione spontanea soffre il problema dell'under-reporting, inoltre vi è la tendenza a segnalare le ADR che causano un grave danno per il paziente con il rischio di ottenere un dato che non rappresenta il fenomeno nella sua totalità, ma solamente "il picco dell'iceberg". L'utilizzo del termine *medication errors*, come parola chiave nella ricerca delle ADR all'interno del database, ha sicuramente esposto lo studio ad un bias di selezione infatti, non possiamo escludere che si siano verificati altri *medication errors* non valutati come tali dal segnalatore.

Figura 5
Percentuale di ADR associate a *medication errors* vs tutte le altre ADR riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza durante l'anno 2015



Le informazioni ottenute dai 28 ICSR causati da *medication error* includono l'evento avverso, il farmaco/i sospetto/i, la gravità, la tipologia di errore e la descrizione dell'errore. La **Tabella 2** contiene tutti i dati relativi alle 28 ADR che si sono verificate a partire dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2015 e, come era possibile immaginare, la maggior parte delle ADR causate da *medication errors* sono ipoglicemie severe.

L'ipoglicemia severa è una complicanza comune e costosa del diabete. I costi includono il trasporto in ambulanza, il trattamento da parte del personale sanitario addetto al primo soccorso e il ricovero in ospedale. L'ipoglicemia si verifica quando il livello di glucosio nel sangue scende sotto i valori normali, generalmente i primi sintomi si manifestano quando la glicemia scende al di sotto di ≤ 70 mg/dL. Ogni persona con diabete può manifestare sintomi differenti, ma i più comuni sono confusione, vertigini, colorazione pallida, sudorazione, debolezza, ansia, sonnolenza, fame, difficoltà nel parlare, perdita di coscienza, ecc.

L'ipoglicemia può verificarsi come effetto collaterale di alcuni farmaci, compresa l'insulina e gli antidiabetici orali, oppure può essere dovuta ad un'irregolarità nei pasti (per mancata, ritardata o ridotta assunzione di cibo), ma anche all'attività fisica troppo intensa e al consumo di alcolici.

Tabella 2 Dettaglio ADRs causate da medication error.

Evento avverso	Farmaco/i sospetto/i	Gravità	Tipo di errore	Descrizione dell'errore
Ipoglicemia	Actrapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	Actrapid®	Grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Iperglicemia	NovoRapid®	Non grave	Dose	Il paziente salta la somministrazione mattutina di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina anticipatamente rispetto al pasto principale
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Non riportata
Ipoglicemia, sopore	NovoRapid®, Levemir®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose doppia di insulina
Coma ipoglicemico	Actrapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	Levemir®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose doppia di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina dopo un pasto più leggero del solito
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente modifica il dosaggio di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoNorm®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Perdita di coscienza in ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Non grave	Dose	Nonostante vomito e digiuno non viene modificata la terapia insulinica
Ipoglicemia	NovoRapid®	Non grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Ipoglicemia, bradicardia	NovoRapid®	Grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Ipoglicemia	Levemir®	Non grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia, palpitazioni	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina

Dai dati analizzati in questo studio emerge che 25 eventi sono stati causati da un errore correlato al dosaggio e i restanti 3 dall'utilizzo del farmaco sbagliato. In realtà, andando a leggere le descrizioni dei *medication error*, possiamo notare che i casi dovuti ad un errore legato alla dose (ad esempio, somministrazione di un dosaggio superiore o di una dose doppia) sono solamente 10 e non 25. Il problema nasce nella compilazione del campo relativo all'errore terapeutico al momento dell'inserimento del caso all'interno. Infatti, un menù a tendina obbliga a scegliere una tra le seguenti possibili cause di errore: farmaco, dosaggio, via di somministrazione e scadenza. Questa "classificazione" può risultare fuorviante poiché spesso gli eventi avversi sono dovuti ad una non corretta gestione della terapia diabetica da parte del paziente (ad esempio, omissione della somministrazione di insulina, somministrazione in condizioni di digiuno ecc.) e non ad un dosaggio sbagliato.

La valutazione iniziale del caso è molto importante; il segnalatore, compilando la

scheda AIFA di sospetta reazione avversa, ha la possibilità di indicare se l'evento è stato causato da errore terapeutico. Successivamente è il Responsabile locale di Farmacovigilanza, che ha il compito di inserire il caso in RNF, a completare il campo relativo all'errore terapeutico. La **Figura 6** mostra come appare la finestra relativa all'errore terapeutico e i relativi campi da compilare: descrizione dell'errore (obbligatoria), sintomi, esami di laboratorio rilevanti, terapia e fattori che hanno contribuito all'errore.

Figura 6
Come si presenta il campo dell'errore terapeutico da compilare al momento dell'inserimento del caso in RNF

The screenshot shows a web-based form titled "Errore terapeutico". It contains the following fields:

- *Descrizione dell'errore: A dropdown menu.
- Eventuale descrizione dettagliata dell'errore: A large text area with scrollbars.
- Sintomi: A dropdown menu.
- Eventuali esami di laboratorio rilevanti: A dropdown menu with a sub-field "In caso di altro" and a text input.
- Terapia: A dropdown menu.
- Fattori che hanno favorito l'errore terapeutico: A dropdown menu with a sub-field "In caso di altro" and a text input.
- Eventuali sostanze che interferiscono con il metabolismo: A dropdown menu.

At the bottom of the form is a button labeled "Ritorna S.M./P.A. Sospetto".

La corretta compilazione della scheda AIFA in tutti i suoi campi, compreso quello relativo all'errore terapeutico, è di fondamentale importanza. Una buona scheda di segnalazione dovrebbe essere completa e dettagliata per permettere alle aziende farmaceutiche e alla Autorità regolatorie, che si basano su queste informazioni, una corretta analisi dei dati e un'accurata valutazione dei singoli casi.

Come prevenire i medication errors

Una volta identificata la tipologia di errore, il passo successivo è quello della prevenzione. Dalla nostra analisi sono emerse 3 tipologie di errore correlate alla terapia del diabete, in particolare nell'uso dell'insulina, e sono le seguenti: somministrazione del farmaco sbagliato, somministrazione del dosaggio sbagliato ed infine la non corretta gestione della terapia. Al fine di prevenire gli errori menzionati, Novo Nordisk ha ideato le seguenti misure correttive:

Dose: gli errori legati al dosaggio possono essere prevenuti migliorando i *medical devices*. NovoPen Echo® è la più recente penna da insulina riutilizzabile, prodotta da Novo Nordisk (**Figura 7**), è una delle prime penne con funzione di memoria della dose, infatti registra la dose e il tempo trascorso dall'ultima iniezione. Inoltre offre la possibilità di somministrare le mezze unità. NovoPen Echo® è stata appositamente progettata in base alle esigenze delle persone con diabete che devono autosomministrarsi l'insulina. Ricorda ai ragazzi e ai loro assistenti, ma anche agli adulti, la dose e il tempo passato dall'ultima iniezione, aiutando i pazienti ad assumere la dose giusta al momento giusto.

Farmaco sbagliato: i casi segnalati sono molto simili: in tutti e tre i casi in cui è stato somministrato il farmaco sbagliato, è stata somministrata insulina rapida al posto dell'insulina basale. Il problema con le insuline è dovuto alle potenziali somiglianze tra il brand e il generico, similitudini nell'etichettatura e nel packaging. Al fine di evitare questo tipo di errore è fondamentale l'intervento del titolare di AIC, nel Novembre 2008, Novo Nordisk ha messo in commercio la nuova generazione di FlexPen® per minimizzare il rischio di *medication errors* per NovoRapid®, Levemir® and NovoMix® (**Figura 8**). La nuova FlexPen® è completamente *colour-coded* (l'etichetta, il supporto

Figura 7

NovoPen Echo® per aiutare i pazienti diabetici durante la somministrazione di insulina

**Figura 8**

La nuova generazione di FlexPen® per ridurre al minimo il rischio di somministrazione del farmaco sbagliato



della cartuccia, il packaging secondario e il *push button* sono codificati con colori diversi per ogni tipologia di insulina) per facilitare l'identificazione dei diversi prodotti. Purtroppo, nonostante l'impegno dell'azienda, questi errori si verificano ancora come testimoniano i 3 casi segnalati nel 2015. Eliminare l'errore è impossibile poiché, oltre alla potenziale confusione in fase di somministrazione del farmaco, possono essere presenti molteplici fattori che influenzano l'errore (età del paziente, stato di salute, autonomia nel gestire la terapia, ecc.).

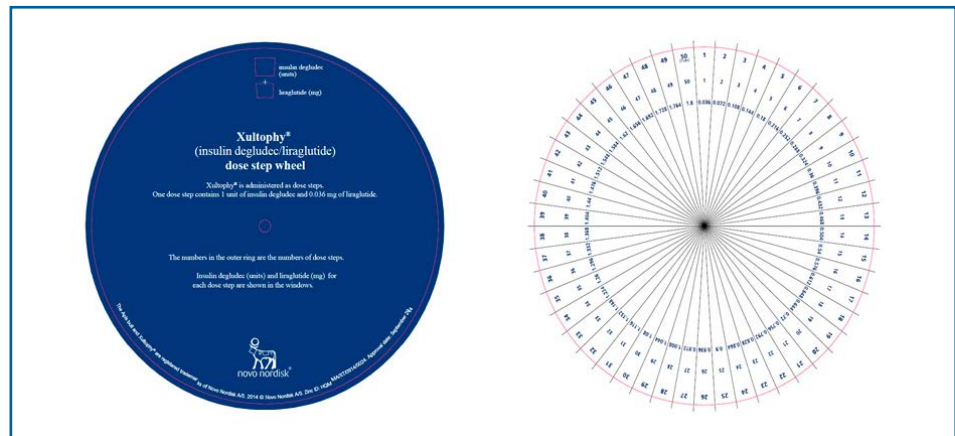
Gestione della terapia diabetica: i programmi educazionali focalizzati sull'autogestione della terapia insulinica da parte del paziente sono in grado di ridurre il tasso di ipoglicemie severe e di migliorare il controllo glicemico. L'educazione sanitaria si concentra sui seguenti aspetti sui seguenti aspetti:

- Aderenza alla terapia: assumere i farmaci, seguendo le indicazioni del medico, alle dosi e negli orari consigliati.
- Consumo regolare dei pasti: rispettare le quantità ed evitare di saltare i pasti. Gli snack sono particolarmente importanti per alcuni pazienti prima di andare a dormire o di praticare sport.
- Controllo regolare della glicemia prima e dopo l'attività fisica, ove necessario integrare con adeguate quantità di zuccheri o intervenire modificando i farmaci.
- Limitare il consumo di alcolici, in particolare a stomaco vuoto.

Novo Nordisk ha cercato di sostenere i medici, fornendo crediti ECM, nella pianificazione di programmi educazionali *ad hoc* per educare il paziente alla gestione della propria terapia diabetica.

Sempre nell'ottica di prevenzione dei *medication errors*, le Aziende in accordo con le autorità regolatorie si impegnano, in caso di necessità, a fornire corrette istruzioni

Figura 9
Materiale educativo
relativo al dosaggio di
Xultophy® e al concetto di
“dose steps”: combinazione
unità (U) di insulina degludec
e milligrammi (mg) di
liraglutide



d'uso ad operatori sanitari e pazienti. A seguito della recente approvazione di una serie di insuline ad alta concentrazione (superiore allo standard UE di 100 unità/mL) e di un nuovo prodotto a base di insulina in combinazione con un principio attivo non-insulinico in Europa, sono state sollevate dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'EMA preoccupazioni circa i potenziali *medication errors*. Per affrontare il problema in modo proattivo, ed evitare conseguenze per il paziente in caso di over o under-dosaggio, è stata sviluppata una strategia comune illustrata nella guida “*Risk minimisation strategy for high-strength and fixed -combination insulin products*” [7]. Oltre alle azioni di routine (informazioni di sicurezza riportate in scheda tecnica e nel foglietto illustrativo, attenzione al nome e al packaging) sono necessarie ulteriori azioni di minimizzazione del rischio rappresentate dalla creazione e diffusione di materiale educativo per operatori sanitari e pazienti. Queste misure diventano una condizione *sine qua non* per la commercializzazione del prodotto.

Novo Nordisk, come titolare di AIC, si è impegnata in ulteriori attività di minimizzazione del rischio per un suo nuovo medicinale, non ancora in commercio in Italia, ma approvato a livello europeo: Xultophy® (una combinazione fissa di insulina degludec e liraglutide in penna preriempita). Il contenuto, così come il formato e le modalità di distribuzione, del materiale educativo deve essere approvato dall'autorità nazionale competente. Operatori sanitari e pazienti, grazie al materiale educativo, devono comprendere in modo chiaro:

- che Xultophy® rappresenta una nuova opzione terapeutica per le persone con diabete di tipo 2;
- come somministrare Xultophy®, l'incremento di dose e la regolazione del dosaggio;
- come scegliere la dose iniziale raccomandata di Xultophy®;
- come modificare il dosaggio di Xultophy®;
- che vi è la necessità di segnalare tutti i *medication errors*.

Come parte del materiale educativo, in **Figura 9**, è illustrato nel dettaglio il concetto di “dose steps” (dose unitaria): una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide.

Dopo aver individuato l'errore ed introdotto le misure correttive, è buona pratica monitorare le conseguenze in termini di riduzione dell'errore e il miglioramento della sicurezza del paziente. Attualmente le attività elencate, messe in atto da Novo Nordisk, sono ancora in corso e il monitoraggio dei *medication errors* avviene costantemente per garantire, ai prodotti dell'azienda, un valore aggiunto in termini di sicurezza, da poter offrire ai pazienti.

Conclusioni

A seguito delle considerazioni fatte, questo lavoro ha messo in evidenza l'importanza di una buona segnalazione: completa e dettagliata. La segnalazione dei *medication errors* in Italia, può essere notevolmente migliorata, in particolare il campo relativo all'errore terapeutico risulta limitato rispetto ai possibili errori a cui possono andare in-

contro i pazienti e gli operatori sanitari nella vita reale. La conseguenza è una possibile misclassificazione nella tipologia di errore, un aspetto sicuramente da evitare perché, la corretta identificazione dell'errore è il primo passo che precede la prevenzione. L'impegno dell'EMA e le sue indicazioni sul tema dei *medication errors* devono rappresentare uno stimolo per migliorare sia quantitativamente che qualitativamente la segnalazione ed un'opportunità per ottimizzare gli aspetti critici.

Bibliografia

- [1] WHO, World Alliance for Patient Safety. 2010.
- [2] Von Laue N, Schwappach D, Koeck C. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115: 407-415.
- [3] Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28: 851-70.
- [4] Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf.* 2006; 29: 1011-1022.
- [5] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13: 306-314.
- [6] EMA/762563/2014 Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors.
- [7] EMA/686009/2014 Risk minimization strategy for high-strength and fixed-combination of insulin products.