



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

LA RICONCILIAZIONE TERAPEUTICA COME STRUMENTO DI PREVENZIONE DELLE ADR NEI PAZIENTI PSICHIATRICI

Therapeutic Reconciliation as Tool of Prevention of ADRs in Psychiatric Patients

Luca Sarno, Carla Carnovale¹, Marta Gentili¹, Emilio Clementi¹, Sonia Radice¹

Progetto di stage svolto presso ¹Servizio di Farmacovigilanza, Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Università di Milano

Keywords

Appropriateness
Therapeutic reconciliation
Pharmacological counseling
Adverse drug reaction
Pharmacovigilance

Abstract

Background In the last years, the concept of appropriateness earned a great relevance in the asset of the healthcare systems. Personalized medicine is a tool with the potential to pursuit appropriateness applying tailored therapy, enabling each patient to receive earlier diagnoses, risk assessments, and optimal treatments. Therapeutic reconciliation is one of the best methods to pursuit appropriateness and personalized medicine.

Aim To show how pharmacological reconciliation can be integrated and used to improve the quality and safety of prescription in psychiatric patients that may incur the risk of having drug-drug interactions, and other situations that need a critic, thoughtful, and rational approach to guarantee the appropriateness in order to avoid adverse drug reactions and to improve the therapy.

Methods Pharmacological reconciliation has been integrated through a project of pharmacological counseling whose activities are linked to the work operations from the Clinical Pharmacology Unit of the ASST FBF Sacco, following the new guideline of Risk Management - year 2017 (Protocol G1.2016.0039962 del 21/12/2016).

Results 22 patients have been examined. The number of patients with at least one interaction was 17 (77.27%), and only 5 had no interactions (22.73%), the average number of interactions for one single patient (with at least one interaction) was 2.35 ± 1.5 (the highest number of interactions has been 6). The total number of interactions were 42: 23 (54.76%) "moderate" and 19 "major" (45.24%).

Conclusion The present project of therapeutic reconciliation has proven capable of highlighting several drug interactions, which may lead to Prescriptions Potentially Inappropriate (PPIs) in a very wide range of patients, both for treatments and for age. It has also demonstrated the ability of facing patient-specific situations that may need revisions of pharmacological therapy.

Introduzione

Negli ultimi anni, il concetto di appropriatezza ha acquisito grande rilevanza nell'assetto del sistema sanitario nazionale. Nel settore farmaceutico, i sistemi devono far fronte a dinamiche come la limitata presenza di risorse economiche, l'incremento dei costi

delle terapie innovative, il rafforzamento dei sistemi di farmacovigilanza e l'aumento del numero dei pazienti in politerapia. In questo scenario, l'appropriatezza farmacologica può aiutare a contenere i costi farmaceutici e migliorare la qualità della vita di ogni singolo paziente. Le pratiche di medicina personalizzata possono essere utili per affrontare tali ostacoli fornendo strumenti per terapie su misura di paziente, rendendo possibili diagnosi precoci, aiutando le valutazioni di *risk assessment* e ottimizzando le terapie in atto. Le pratiche che rientrano nelle medicina personalizzata hanno le potenzialità di migliorare le prestazioni sanitarie (efficacia, efficienza, sicurezza) diminuendo anche i costi [1]. In ambito ospedaliero-sanitario, la riconciliazione terapeutica è il metodo migliore per assicurare una appropriatezza terapeutica a pazienti complessi per terapia e/o per patologia.

Appropriatezza clinica

Possiamo definire l'appropriatezza clinica come la condizione per la quale i benefici superano i rischi, quindi come una sorta di efficacia individuale legata alla singola complessità del paziente [2]. L'assenza di appropriatezza può portare a *medical error* (ME), definito come il fallimento del processo terapeutico, in grado di ledere il paziente [3]. L'uso dei farmaci rappresenta il più comune intervento sanitario, quindi è cruciale conoscere i punti critici della gestione dei farmaci per prevenire possibili ME. I ME si verificano maggiormente durante le fasi di prescrizione e somministrazione dei farmaci. Relativamente alla prescrizione, è possibile trovare diverse criticità le quali possono portare ad *adverse drug events* (ADE) e, se esiste una correlazione causale fra assunzione del farmaco e ADE, ad *adverse drug reaction* (ADR). Le ADR sono effetti negativi che si verificano dopo la somministrazione di un farmaco, le quali possono anche essere dovute ad errori durante la prescrizione e la somministrazione, l'overdose, il misuso, l'abuso, e l'esposizione professionale. I ME che portano all'insorgenza di ADR nella fase di prescrizione possono essere causati da diversi fattori: le scarse informazioni su gruppi specifici di pazienti (anziani, bambini, donne in gravidanza) dovute all'assenza di specifici trial clinici, la politerapia in pazienti cronici e il massiccio incremento del consumo di integratori alimentari e dispositivi medici complementari ai farmaci che possono portare ad interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche. Pertanto, può diventare complesso per un medico fare una prescrizione che segua i criteri di appropriatezza clinica. Tutte le prescrizioni dove si possono essere verificati ME sono definite come prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) [3]. Nel 2010 in Canada, più di 180.000 pazienti hanno avuto un ricovero ospedaliero ulteriore non pianificato dovuto a PPI entro 30 giorni dalla dimissione, con un costo stimato di \$ 1,8 miliardi [4].

Riconciliazione terapeutica

I principali aspetti della riconciliazione terapeutica sono l'analisi e l'identificazione di: interazioni farmaco-patologie, farmaco-dieta, farmaco-farmaco, farmaco-dispositivi medici complementari, posologie inappropriate, durata inappropriata delle terapie e prescrizioni duplicate [5]. Questo approccio è molto importante per raggiungere la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti nei pazienti più complessi.

La riconciliazione terapeutica può essere suddivisa in due fasi:

- *Ricognizione-Comparazione*: è un processo sistematico che raccoglie le informazioni complete sulla terapia del paziente per poterle analizzare
- *Riconciliazione-Comunicazione*: è un processo di rivalutazione della terapia che avviene dopo l'analisi delle informazioni precedentemente effettuata, il quale termina con la stesura di un nuovo schema terapeutico che verrà comunicato al paziente.

Dato il notevole impatto dei ME, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera e consiglia la riconciliazione terapeutica delle prescrizioni farmacologiche come una delle migliori strategie per prevenirli [6]. In Paesi come il Canada, l'Australia e gli Stati Uniti questo approccio è utilizzato ed è una caratteristica obbligatoria per l'accreditamento delle strutture sanitarie. Per esempio, dal 2005 in Canada le *Required Organizational Practices*, le pratiche *evidence-based* sviluppate con il contributo di esperti sanitari per limitare il rischio nei servizi sanitari, contengono indicazioni per la riconciliazione terapeutica e, nel periodo 2010-2012, il processo di riconciliazione terapeutica è aumentato dal 61% all'82% grazie a un programma nazionale di sorveglianza ed

educazione del personale sanitario. Recentemente, in Italia, il Ministero della Salute (Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione terapeutica delle terapie farmacologiche) ha adottato la riconciliazione terapeutica come caratteristica di accreditamento che Regioni, Province Autonome e strutture sanitarie devono obbligatoriamente garantire [7]. Sono stati definiti i concetti di ricognizione, riconciliazione e comunicazione, sono state definite: le informazioni su come redigere i documenti per la riconciliazione, quali informazioni devono essere presenti, i quali devono essere processate e comunicate e le attività di monitoraggio. Il Ministero ha lasciato alle regioni il compito di definire i dettagli delle caratteristiche del sistema di riconciliazione [8].

Pazienti psichiatrici

Fra il 2011 e il 2030 il costo dovuto ai disturbi psichiatrici, in termini di non produttività lavorativa, è stimato essere di 16 trilioni di dollari, più delle malattie oncologiche, cardiovascolari, respiratorie e del diabete. I costi diretti e indiretti dei disturbi psichiatrici, secondo le statistiche dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD), potrebbero superare il 4% del prodotto interno lordo. I disturbi psichiatrici possono anche aumentare i costi dei trattamenti per altre patologie; per esempio le terapie contro il diabete diventano più costose in pazienti che soffrono di depressione, e individui con disturbi psichiatrici hanno maggiori probabilità di sviluppare disturbi cardiovascolari e oncologici [9].

I pazienti con disturbi psichiatrici sono suscettibili a PPI, essendo questi, spesso, disturbi cronici. Inoltre, l'età dei pazienti ha un range molto ampio (tali disturbi colpiscono sia pazienti molto giovani che pazienti anziani) e si possono quindi sviluppare patologie concomitanti che aumentano il rischio di interazioni farmacologiche dovute a regimi di politerapia cronica. In questo scenario, l'appropriatezza prescrittiva nei pazienti psichiatrici diventa un requisito fondamentale.

Scopo del progetto

Lo scopo di questo progetto è stato quello di evidenziare come gli strumenti di riconciliazione terapeutica possano incrementare la qualità e la sicurezza delle prescrizioni farmacologiche nei pazienti psichiatrici. Le peculiarità dei pazienti psichiatrici rendono questi ultimi suscettibili al rischio di incorrere in inapproprietezze terapeutiche, ed è dunque necessario procedere con un approccio razionale e sistematico durante la prescrizione della terapia. Il progetto di riconciliazione terapeutica attraverso il *counselling* farmacologico è stato integrato con le attività del Servizio di Farmacovigilanza dell'Unità di Farmacologia Clinica dell'ASST-FBF- Sacco, seguendo le nuove linee guida di *Risk Management* del 2017 (Protocollo G1.2016.0039962 del 21/12/2016). Le attività sono state condotte su pazienti psichiatrici con caratteristiche molto diverse: pazienti giovani e anziani, pazienti con disturbi cronici concomitanti, pazienti con politerapie farmacologiche e pazienti in allattamento e in gravidanza.

L'attuazione del progetto si è sviluppata su due fasi:

- 1- sviluppo di un sistema di *counselling* capace di prevenire PPI che possano portare ad ADR;
- 2- analisi dei dati per comprendere quali PPI si verificano più frequentemente in ambito psichiatrico.

Metodi

Fasi della Riconciliazione Farmacologica

Il principale strumento di riconciliazione è la "Scheda di *Counselling* Farmacologico", un modulo richiedibile dai medici della struttura che necessitano di un consulto da parte del Servizio di Farmacovigilanza; i medici devono compilare la scheda con le informazioni riguardanti il paziente (dati anagrafici, anamnesi, terapia farmacologica in atto). I motivi che portano alla richiesta di *counselling* possono essere: necessità di introdurre un nuovo farmaco in un contesto politerapico, valutazione di pazienti appartenenti a una popolazione fragile (bambini, anziani, patologie croniche), conciliazione della terapia con condizioni specifiche e particolari del paziente (gravidanza, allattamento, diete).

Effettuata la compilazione della scheda da parte del medico, essa viene inviata al

nostro servizio di farmacovigilanza. A questo punto le informazioni relative al paziente vengono valutate utilizzando il supporto della letteratura scientifica, i criteri di appropriatezza (Beers, START-STOPP) e database per l'identificazione di possibili interazioni farmacologiche. Dopo l'analisi, tutte le informazioni specifiche sull'appropriatezza e sulle possibili interazioni farmacologiche vengono riassunte e allegate alla scheda per poi essere rimandate al medico, completando la fase di ricognizione-comparazione. Inizia quindi la fase di riconciliazione-comunicazione: il medico potrà utilizzare le nuove informazioni sull'appropriatezza per valutare le sue prescrizioni e decidere se sospendere, cambiare, sostituire o mantenere le attuali prescrizioni farmacologiche, rimandando poi tale informazione al nostro servizio tramite e-mail. Con la lettera di dimissione, la Scheda di *Counselling* Farmacologico viene affidata al paziente perché la consegni al suo medico di medicina generale.

Fonti e Strumenti

Scheda di Counselling Farmacologico

La **Figura 1** mostra la scheda di *counselling* farmacologico. Nella sezione 1 si inseriscono le informazioni anagrafiche del paziente: nome, sesso, età, data di nascita, luogo di nascita, peso, reparto, data del ricovero e anamnesi. Nella sezione 2 si riportano le informazioni sulla terapia farmacologica: nome del farmaco, posologia, via di somministrazione, azione intrapresa sul farmaco (sospeso, cambiato, sostituito, mantenuto) e i commenti. Nella sezione 3 viene lasciato lo spazio per allegare le informazioni relative alle analisi eseguite dal servizio di farmacovigilanza per il medico richiedente.

Figura 1
Scheda di *Counselling*
Farmacologico.

Scheda di COUNSELING FARMACOLOGICO
Per qualsiasi informazione contattate il Servizio di Assistenza Pazienti
www.asst.fatebenefratelli.com | tel. 02 50119643 | fax. 02 50119683

1
Nome e cognome del paziente _____ Sesso: _____
Data di nascita _____ Luogo di nascita _____
Peso (in Kg) _____ Reparto _____ Letto N° _____
Data del ricovero _____

2
TERAPIA

Nome farmaco (generico o branded)	Dose/frequenza	Via di somm.	RICONCILIAZIONE				Commenti
			Interrumpere	Modificare	Continuare	Nuovo	

3
ANALISI FARMACOLOGICA

Firma del farmacologo

Firma del medico

Criteri di Beers

Sono criteri sviluppati in USA nel 1991 (aggiornati nel 1997, 2003, 2012 e 2015) che descrivono i farmaci/le classi di farmaci che potenzialmente inappropriati negli over 65. Si tratta quindi di un supporto agli operatori sanitari per la corretta prescrizione dei medicinali negli over 65, che si concentra sulla de-prescrizione e conseguentemente sulla possibilità di evitare al paziente anziano possibili reazioni avverse e disagi causati da interazioni tra farmaci.

Criteri STOPP/START

I criteri STOPP (*Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment*) sono stati generati nel 2008 per i pazienti over 65. I criteri STOPP sono 80: identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché sbagliati per posologia o durata della terapia o ingiustificati perché mancanti di indicazione clinica. I criteri START sono 34: identificano farmaci con potenziale beneficio per il trattamento o la prevenzione di una malattia. Tuttavia, non esiste una traduzione approvata in italiano di tali criteri.

Database di interazioni farmacologiche

Micromedex® e Clinical Pharmacology® sono stati utilizzati come strumenti per la valutazione di possibili interazioni farmaco-farmaco, farmaco-patologia, farmaco-dispositivi medici complementari, farmaco-dieta, mentre la letteratura di PubMed per le interazioni sospette non registrate nei database. Micromedex® e Clinical Pharmacology® classificano la gravità delle interazioni secondo la seguente scala, in ordine crescente di gravità: “minore - moderata - maggiore - severa/controindicato”. Per le nostre attività abbiamo considerato le interazioni con una gravità compresa fra “moderata” e “controindicato/severa” o quelle identificate come clinicamente rilevanti indipendentemente dal criterio di gravità.

Risultati

I dati raccolti sono relativi a pazienti psichiatrici in cura nell'anno 2017 presso le psichiatrie dell'ASST-FBF-Sacco. Il numero totale dei pazienti per i quali è stato richiesto il *counselling* farmacologico è stato di 22 e la maggior parte apparteneva al genere femminile (73,7% femmine, 26,3% maschi). L'età media \pm DS dei pazienti era di 54,14 anni \pm 19,42, il paziente più giovane aveva 17 anni e quello più anziano 81 (1 paziente under 18, 5 pazienti over 65). Sono state registrate dalle terapie dei pazienti in studio 84 differenti specialità medicinali (82 farmaci, 2 integratori), con una media di 5,9 \pm 3,2 (numero massimo di specialità per singolo paziente 14, numero minimo 1). Il numero di pazienti con almeno un'interazione è stato pari a 17 (77,3%) e solo 5 non presentavano interazioni (22,7%), il numero medio di interazioni per singolo paziente (fra quelli con almeno un'interazione) è stato di 2,35 \pm 1,5 (il paziente con il più alto numero di interazioni ne presenta 6). Il numero totale di interazioni rilevate dal sistema di *counselling* farmacologico era di 42, di cui 23 “moderate” (54,7%) e 19 “maggiori” (45,3%).

I farmaci utilizzati per disturbi psichiatrici coinvolti in interazioni farmacologiche sono stati la quetiapina (7 interazioni), la paroxetina (4 interazioni), l'olanzapina (4 interazioni), l'aloperidolo (4 interazioni) e l'amisulpride (4 interazioni). Tutti questi farmaci hanno interagito sia con farmaci per disturbi psichiatrici sia con quelli utilizzati per patologie concomitanti. La **Tabella 1** mostra i farmaci per disturbi psichiatrici coinvolti nelle interazioni e il numero di interazioni, con gravità compresa fra “moderata” e “maggior”.

I 5 pazienti over 65 (22,7% del totale dei pazienti) hanno mostrato 28 (82,3%) prescrizioni appropriate, in base ai criteri di Beers/START-STOPP, su un totale di 34 prescrizioni. Le prescrizioni riguardanti i farmaci per disturbi psichiatrici erano 11 e di queste 9 sono risultate appropriate (81,8%). Le 2 prescrizioni risultate quindi inappropriate riguardavano interazioni farmacologiche “moderate”. Nella **Tabella 3** sono riportati i farmaci per disturbi psichiatrici che sono risultati inappropriati secondo i criteri di Beers.

Tabella 1 Farmaci per disturbi psichiatrici coinvolti in interazioni farmacologiche.

Farmaci	N° di interazioni
Quetiapina	7
Amisulpride	4
Aloperidolo	4
Olanzapina	4
Paroxetina	4
Diazepam	3
Carbamazepina	2
Lorazepam	2
Mirtazapina	2
Pregabalin	2
Sertralina	2
Tapentadolo	2
Acido valproico	2
Aripirazolo	1
Risperidone	1

La **Tabella 2** mostra gli effetti più rilevanti delle interazioni maggiori e moderate rilevate durante le attività di *counselling* farmacologico.

Tabella 2 Effetti rilevanti delle interazioni farmacologiche.

Farmaci	Gravità	Effetto	
Acido Acetilsalicilico - Paroxetina	MAGGIORE	Aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta	
Acido Acetilsalicilico - Olmesartan medoxomil/ Idroclorotiazide	MAGGIORE		
Acido Acetilsalicilico - Velafaxina	MAGGIORE		
Aloperidolo - Carbamazepina	MODERATA		
Aloperidolo - Olanzapina	MODERATA		
Aloperidolo - Paroxetina	MAGGIORE		
Aloperidolo - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Amlodipina - Simvastatina	MAGGIORE		
Apixaban - Verapamil	MAGGIORE		
Aripirazolo - Quetiapina	MAGGIORE		
Bupropione - Metformina	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE		Incremento del rischio di ipotensione ortostatica e sincope
Amisulpride - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE		
Amisulpride - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Ramipril - Aloperidolo	MODERATA		
Diazepam - Verapamil	MODERATA	Incremento delle concentrazioni plasmatiche di benzodiazepine	
Lorazepam - Quetiapina	MODERATA		
Lorazepam - Acido valproico	MODERATA		
Acido acetilsalicilico - Paroxetina	MAGGIORE	Incremento del rischio di sanguinamento	
Warfarin - Vortioxetina	MAGGIORE		
Warfarin - Aloe (Integratore)	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE	Incremento del rischio di sindrome serotoninergica	
Paroxetina - Mirtazapina	MODERATA		

Tabella 3 Prescrizioni inappropriate secondi i criteri di Beers.

Farmaco	Indicazioni dei Criteri di Beers
DIAZEPAM	Gli anziani hanno aumentata sensibilità alle benzodiazepine e diminuito metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione. In generale, tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di decadimento cognitivo, delirio, cadute, fratture e incidenti con veicoli a motore negli anziani.
LORAZEPAM	

Discussione

I risultati ottenuti dalle attività di questo progetto hanno evidenziato un rischio frequente di PPI riconducibili alle interazioni farmacologiche, dimostrando quindi la necessità di strumenti per garantire l'appropriatezza come il *counselling* farmacologico/riconciliazione terapeutica. Questi dati sono in accordo con la letteratura che mostra inoltre come le interazioni farmacologiche e l'inadeguatezza prescrittiva possano influenzare la qualità di vita di una vasta percentuale di pazienti (dal 17,2% al 94,0%) e come l'identificazione di molte inappropriatezze terapeutiche può ridurre il potenziale rischio di danni [10]. Sempre analizzando i dati dalla letteratura, il prolungamento dell'intervallo QT, e le aritmie e torsioni di punta (TdP) sono considerati *outcome* negativi di molti agenti antipsicotici e antidepressivi frequentemente usati nella pratica psichiatrica; infatti, nei nostri pazienti il rischio più comune rilevato, dovuto ad interazioni farmacologiche, è proprio il prolungamento dell'intervallo QT [11]. Concentrandoci sui 5 pazienti anziani all'interno dell'attività clinica descritta (22,7% del totale dei pazienti), il numero di prescrizioni inappropriate di farmaci per disturbi psichiatrici è stato di 2 (riguardanti diazepam e lorazepam, che rappresentano il 18% di tutti i farmaci prescritti per disturbi psichiatrici negli anziani, entrambi appartenenti alla classe delle benzodiazepine). Generalmente, la somministrazione di benzodiazepine negli anziani non è considerata una scelta appropriata, ma negli ultimi anni le prescrizioni di tali farmaci in questa tipologia di pazienti sono aumentate [12].

La compliance alle linee guida per le prescrizioni mediche che sono abitualmente utilizzate dai medici nella pratica clinica per diverse patologie, inclusi i disturbi depressivi, non è sufficiente a garantire un uso appropriato dei farmaci. Infatti, in uno studio britannico che ha messo a confronto differenti linee guida, è emerso che applicando tali linee guida si potevano verificare molte interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia, dimostrando le limitazioni di questi strumenti quando non si considerano le complessità che costituiscono la situazione specifica di un paziente [13]. Pertanto, i progetti di *counselling* come il nostro possono essere utili per sottolineare le discrepanze fra le linee guida utilizzate dai medici, permettendo di evitare pericolose interazioni farmacologiche e fornire informazioni per correggere le linee guida.

Una interessante interazione rilevata dall'attività di *counselling* riguarda un integratore. Una paziente in terapia con vortioxetina e warfarin, con la concomitante assunzione di un integratore a base di aloe vera, ha mostrato sanguinamenti. Le informazioni derivate dalla ricerca in letteratura, durante le nostre attività di *counselling*, hanno evidenziato una possibile interazione warfarin-integratore all'aloe (gravità moderata) e una warfarin-vortioxetina (gravità maggiore). I prodotti a base di aloe possono incrementare la tossicità di warfarin, a livello farmacocinetico, con l'inibizione del CYP3A4 e del CYP2D4, i principali enzimi deputati al metabolismo dell'anticoagulante. I prodotti a base di aloe possono inoltre causare dissenteria, la quale può aumentare la concentrazione di warfarin e quindi la sua tossicità. La vortioxetina, come tutti gli inibitori del *reuptake* della serotonina, interagisce con i meccanismi di aggregazione piastrinica, incrementando quindi il rischio di sanguinamento. Queste prescrizioni concomitanti possono spiegare l'evento di sanguinamento del paziente. Non sempre medici e pazienti considerano l'assunzione di integratori alimentari come elemento di possibili interazioni farmacologiche. Inoltre, uno studio ha mostrato come spesso il loro utilizzo non venga rilevato dal medico curante [14]. Attività di *counselling* come la nostra riescono a porre maggior attenzione a questi elementi, sottolineandone l'importanza per l'appropriatezza delle prescrizioni [15].

Un altro interessante caso legato alla nostra attività di *counselling* è quello di una

paziente in allattamento e in trattamento con olanzapina, acido valproico e litio. La paziente non voleva interrompere l'allattamento, malgrado l'eccessiva sonnolenza nel bambino. È infatti noto che tali farmaci, essendo in grado di superare la placenta, sono capaci anche di penetrare i dotti galattofori, arrivando nel latte materno e provocando ADR nell'infante. Pertanto, la somministrazione durante l'allattamento è sconsigliata. Se la loro somministrazione fosse essenziale, sarebbe consigliabile un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per l'eventuale comparsa di tossicità farmacologica e un adeguamento dei tempi rispetto alla somministrazione dei farmaci. Infatti, in letteratura, uno studio ha dimostrato come l'allattamento al seno 8 ore dopo l'assunzione di olanzapina riduce significativamente la presenza di quest'ultimo nel latte materno [16, 17]. Questo caso è quindi un ulteriore esempio che dimostra come le attività di *counselling* farmacologico possano essere uno strumento utile per la sicurezza dei bambini le cui madri sono in trattamento farmacologico cronico.

Conclusioni

In ambito sanitario, dove si osserva un continuo incremento di pazienti in politerapia farmacologica, diventa fondamentale l'uso di strumenti e metodologie adeguate a valutare e seguire l'appropriatezza prescrittiva, specialmente in quelle aree come la psichiatria, dove il medico può dover prendere decisioni su pazienti di età e condizioni di salute diverse con disturbi e relative terapie concomitanti a quelle psichiatriche.

Il nostro progetto di attività di *counselling* ha rilevato diverse interazioni farmacologiche, potenzialmente in grado di causare PPI in una gamma variabile di pazienti, sia per trattamenti che per età. L'attività di *counselling* mostra anche la capacità di rispondere a situazioni specifiche del paziente che potrebbero richiedere revisioni della terapia farmacologica e fornisce ai medici una serie di informazioni utili per prendere decisioni migliori sulle terapie, aumentando così l'appropriatezza.

Per il futuro sarà necessario aumentare gli sforzi e gli investimenti per rendere queste pratiche abituali nello scenario sanitario. Lo studio delle interazioni farmacologiche, uno degli obiettivi della farmacovigilanza, è ormai una pratica consolidata che si sta evolvendo ma che manca ancora di strumenti adeguati, dedicati ad altre popolazioni fragili, come ad esempio i bambini che sono solitamente esclusi dai trial clinici per ragioni etiche. Un settore importante per l'evoluzione degli strumenti di appropriatezza è la farmacogenetica, che rappresenta un campo di studio che può portare una vera innovazione permettendo di minimizzare le problematiche legate alle risposte individuali ai farmaci. Il potenziale delle informazioni ottenibili dalla farmacogenetica è elevato, ma dal punto di vista tecnologico è necessario implementare strumenti informatici più semplici a disposizione del personale sanitario, che consentano sia l'accesso più completo alle informazioni sia la comoda e sempre più diffusa registrazione di dati [18]. Queste prospettive rappresentano quindi le sfide che il mondo economico, politico e scientifico dovranno affrontare per perseguire il concetto di appropriatezza in ambito sanitario.

Bibliografia

- [1] Vogenberg FR, Barash CI, Pursell M. Personalized Medicine. *MBA P T*. 2010; 35(10): 560-562, 565-567, 576.
- [2] Lavis JN, Anderson GM. Appropriateness in health care delivery: definitions, measurement and policy implications. *CMAJ*. 1996; 154(3): 321-328.
- [3] Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(6): 624-628.
- [4] Medication Reconciliation in Canada: Raising The Bar. ©2012 Accreditation Canada, the Canadian Institute for Health Information, the Canadian Patient Safety Institute, the Institute for Safe Medication Practices Canada Progress to date and the course ahead.
- [5] Jane H, Barnsteiner JH. Patient Safety and Quality. Editor: Ronda G Hughes, PhD, MHS, RN. Medication Reconciliation (chapter 38) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr
- [6] WHO-Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. Patient Safety Solutions volume 1, solution 6, May 2007.
- [7] Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria
- [8] Conferenza stato-regioni del 19.02.2015: Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano in materia di adempimenti relativi all'accreditamento delle strutture sanitarie. (SALUTE) Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131.
- [9] Mental illness. The age of unreason. *The Economist* Jul 11th, 2015.
- [10] Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Ann. Impact of Medication Reconciliation and Review on Clinical Outcomes. *Pharmacother*. 2014; 48(10): 1298-312.

- [11] Khan Q, Ismail M, Haider I, Khan F. Prevalence of QT interval prolonging drug–drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(6): 1256-1264.
- [12] Maust DT, Blow FC, Wiechers IR, Kales HC, Marcus SC. National Trends in Antidepressant, Benzodiazepine, and Other Sedative-Hypnotic Treatment of Older Adults in Psychiatric and Primary Care. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(4): e363-e371.
- [13] Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015; 350: h949.
- [14] Gardiner P, Sadikova E, Filippelli AC, White LF, Jack BW. Medical Reconciliation of Dietary Supplements; Don't Ask, Don't Tell. *Patient Educ Couns*. 2015; 98(4): 512-517.
- [15] Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani K, et al. Inappropriate Usage of Dietary Supplements in Patients by Miscommunication with Physicians in Japan. *Nutrients*. 2014; 6(12): 5392-5404.
- [16] Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 103(3): 477-484.
- [17] Aydin B, Nayir T, Sahin S, Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(2): 206-208.
- [18] Delaney SK, Hultner ML, Jacob HJ, Ledbetter DH, et al. Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16(5): 521-532.