



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

ERRORE TERAPEUTICO E PREVENIBILITÀ IN LOMBARDIA: PANORAMICA BASATA SULLA NORMATIVA EUROPEA

Medication error and preventability in Lombardy: an overview based on European legislation

Maria Concetta Bilancio, Olivia Leoni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia,
Direzione generale Welfare, UO Programmazione polo Ospedaliero, Struttura Farmaco, Dispositivi e HTA

Keywords

Medication error
National Pharmacovigilance
Network
Adverse Drug Reaction
Schumock Algorithm
Preventability

Abstract

Background In recent years, the so-called medication error have received particular attention for their implications in terms of mortality, morbidity, and health care costs. A medication error is any adverse, not intentional, preventable event that may cause or lead to an inappropriate medication use or to patient harm (definition proposed by the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention). These events may concern the stages of prescription, transcription, preparation, dispensation, administration of a drug, monitoring of therapy, and use of the drug. They represent a common form of negligence involving health professionals, doctors, pharmacists and nurses. They can be distinguished in mistake (action or planning errors) and in slip or lapse (execution errors, derived from a failure of the attention or memory, respectively). Errors in pharmacological therapies may have significant repercussions as well as on the health of the patient and on health care costs because they often require hospitalisation or prolonged hospitalization due to worsening of the patient's clinical condition. Unfortunately, they often remain hidden for fear of medico-legal consequences for the directly responsible operator, even if the causes of such errors are certainly multifactorial, e.g. due to lack of information, lack of communication, loss of attention, tiredness, but above all lack in the organization of the articulated process that goes from the prescription to the preparation and administration of the drug.

Objective This work aims to perform an analysis of reports of adverse drug reactions (ADRs) due to therapeutic errors arising in Lombardy, in order to identify risk profiles that allow putting in place concrete measures for the prevention of drug damage and the safe use of medicinal products.

Methods The data relating to reports of therapeutic drug errors in the Lombardy Region from 2010 to 2018 were extracted. In this way it was possible to check the progress of the reports after the modification of the definition of adverse reaction expanded by Directive 2010/84/EU. In addition, 300 warning reports were selected, referring to serious events included in the National Pharmacovigilance Network starting from January 2018; their preventability was assessed by applying the Schumock algorithm, analysing the process and clinical risk phases as well as the type of error found.

Results Overall, the analysis of available information has shown that the subjects most exposed to the risk of serious adverse drug effects are the over 80s, in chronic polytherapy, who take antithrombotic, cardiac, and antidiabetic drugs requiring frequent and accurate clinical monitoring. As for the quality of the information contained in the ADR reports, we confirmed that the usefulness of the data is strictly related to the quality of the reports, a determinant factor for the possibility of expressing an assessment of the ADR's preventability.

Conclusions Error is a priority in which to invest and work. It is crucial to improve the training of all healthcare professionals involved in the reporting and management of the reports, with a multidisciplinary approach shared between reporters, project monitors, local pharmacovigilance managers, risk managers, and regional centres. This study confirms the key role of pharmacovigilance in improving public health not only by monitoring the safety use of medicines but also by providing tools for the management and prevention of errors. In this way, it becomes desirable for all hospital reality to set up their own procedures for the correct management of drugs, with particular attention to those considered at high-risk, taking into account the available economic resources, the services provided, and the efficiency level its own organization, drawing up recommendations and guidelines that can help to reduce health care expenditure of the National Health System.

Introduzione

Il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE, ampliando la definizione di reazione avversa e includendo in essa anche gli eventi che si verificano al di fuori dei termini dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio), offre un'opportunità di crescita e sviluppo per la farmacovigilanza. È quindi importante conciliare i metodi e gli strumenti della farmacovigilanza "classica" con quelli utili a monitorare gli eventi "prevenibili" (farmacovigilanza attiva), ovvero legati ad errore terapeutico o ad uso inappropriato del farmaco [1]. Nel marzo 2008, il Ministero Della Salute ha pubblicato una raccomandazione (n. 7) relativa alla "Prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica", evidenziando come la sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori potenzialmente prevenibili ed evitabili rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria, con particolare riferimento agli eventi correlati all'impiego di farmaci considerati "ad alto rischio" [2].

Nel novembre 2015 EMA ha pubblicato due guide (*Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* e *Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors*) per le buone pratiche cliniche sugli errori terapeutici e parallelamente ha lanciato una pagina web con le raccomandazioni da seguire [3]. La prima fornisce una guida su come vanno registrate, codificate, riportate e valutate le sospette reazioni avverse causate da errori terapeutici, la seconda si concentra sulla prevenzione degli errori terapeutici e propone misure per ridurre il rischio di errori terapeutici per tutto il ciclo di vita di un medicinale. Lo scopo principale delle due guide è supportare l'industria e le agenzie regolatorie nell'attuazione delle disposizioni di legge [4-6].

Adverse Drug Reaction e Medication Error

Dal luglio 2012, con l'entrata in vigore della nuova normativa europea così come definita dal regolamento UE 1235/2010 e dalla direttiva 2010/84/UE, è previsto che anche tutte le reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) che si verificano a causa di errori terapeutici (*medication error*, ME), abuso, misuso, interazione fra farmaci, uso *off label* ed esposizione professionale siano segnalate [7].

Per errore terapeutico si intende qualsiasi errore che si verifica nel processo di gestione del farmaco e può essere classificato in [8, 9]:

- Errore di prescrizione: riguarda sia la decisione di prescrivere un farmaco sia la scrittura della prescrizione.
- Errore di trascrizione/interpretazione: riguarda la errata comprensione di parte o della totalità della prescrizione medica e/o delle abbreviazioni e/o di scrittura (il paziente riceve un farmaco diverso da quello prescritto).
- Errore di etichettatura/confezionamento: riguarda le etichette ed il confezionamento che possono generare scambi di farmaci.
- Errore di allestimento/preparazione: avviene nella fase di preparazione o di manipolazione di un farmaco prima della somministrazione (per esempio diluizione non corretta, mescolanza di farmaci incompatibili).
- Errore di distribuzione: avviene nella fase di distribuzione del farmaco, quando questo è distribuito dalla farmacia alle unità operative o ai pazienti.
- Errore di dosaggio: il paziente riceve una dose superiore o inferiore a quella prescritta.
- Errore di somministrazione: avviene nella fase di somministrazione del farmaco, da parte degli operatori sanitari o di altre persone di assistenza, o quando il farmaco viene assunto autonomamente dal paziente (le dosi vengono assunte con cadenza non corretta).

Gli errori terapeutici si verificano in ogni fase del processo, soprattutto nella fase di somministrazione (53% di tutti gli errori) [10]. Altri errori si verificano nelle fasi di prescrizione dei farmaci (16,5%), di trascrizione (11%) e di preparazione (13,5%).

Gli errori che si verificano più frequentemente sono [11]:

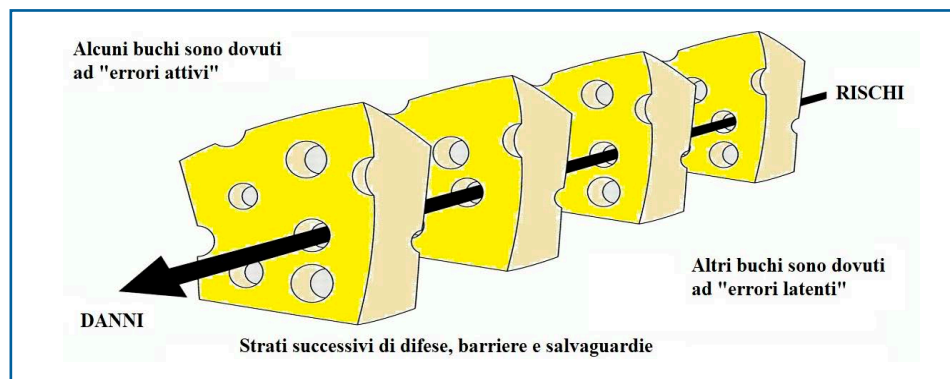
- L'omissione di una dose (22,1%).
- La somministrazione ad un tempo non corretto (34,5%).
- La somministrazione della dose sbagliata (20%).
- La velocità di somministrazione sbagliata (21%).

I più importanti fattori di rischio per gli errori terapeutici sono la mancanza di informazioni sui farmaci o sui pazienti da trattare, errori nelle cartelle cliniche del paziente e/o nella documentazione fornita dagli infermieri e l'inadeguatezza o il decentramento dei servizi di farmacia [12].

Se la Farmacovigilanza studia le reazioni avverse da farmaci legate alle proprietà farmacologiche e quindi intrinseche al farmaco stesso, la valutazione dell'errore in terapia si basa prevalentemente sulle modalità di impiego del farmaco e sul rischio clinico che ne può derivare. Per rischio clinico si intende la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un qualsiasi "danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte". Ovviamente il rischio clinico è legato anche ad altre tipologie di errori, quali errori diagnostici, errori durante l'esecuzione di procedure invasive ed errori dovuti ad una scarsa gestione clinica in reparto, ad esempio per omissione di un aspetto importante delle procedure operative standard di assistenza [13].

La teoria del "formaggio svizzero" è spesso usata come modello analitico del sistema di propagazione dell'errore. Secondo questa teoria, la gestione degli errori, all'interno di un'organizzazione complessa come quella sanitaria, viene paragonata ad un formaggio svizzero (**Figura 1**).

Figura 1 La Teoria del "formaggio svizzero"



Il nome si rifà alla esemplificazione grafica che J. Reason diede per descrivere in quale modo può manifestarsi un evento avverso [14]. Tale modello è un cosiddetto *system failure*, ovvero un modo per rappresentare come nei sistemi complessi (e non solo in quelli sanitari) si possano verificare situazioni tali da determinare eventi anche catastrofici. In tutte le attività che si susseguono, per raggiungere un determinato *outcome*, ogni procedura può essere esposta ad un rischio di non essere completata adeguatamente. Le "fette" rappresentano le difese del sistema. I "buchi" sono invece i difetti del sistema, l'assenza di meccanismi di controllo che possono determinare, insieme ad altre carenze, un evento avverso [15].

Facendo riferimento alla **Figura 1**, le "fette" rappresentano le difese del sistema, i "buchi" sono invece i difetti del sistema, l'assenza di meccanismi di controllo che possono determinare, insieme ad altre carenze, un evento avverso. Ad ogni livello, se una delle difese è messa in atto, l'evento avverso non avviene. Se invece le fette consentono un allineamento dei "buchi", si può verificare un evento avverso. Un'infermiera che nota un errore nella prescrizione, un doppio controllo sulla preparazione di un farmaco e moltissime altre condizioni costituiscono difese naturali che il sistema mette in atto per evitare che gli errori possano determinare danni [16].

Considerato quindi che i difetti di sistema possono verificarsi a diversi livelli, è quindi utile che tutto lo staff sanitario si riunisca analizzando l'accaduto e cercando di iden-

tificare quali siano gli ostacoli naturali all'errore (le fette del formaggio) e quali invece le debolezze del sistema (i buchi del formaggio) che hanno portato al compimento dell'errore, stilando infine una sorta di memento da attuare da quel momento in poi.

L'*Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) americano ha identificato alcuni suggerimenti che possono essere utili per diminuire il verificarsi di errori di prescrizione [17]:

- La prescrizione deve essere leggibile; non abbreviare i nomi dei farmaci né delle unità di misura (quindi, ad esempio, è meglio scrivere per esteso "microgrammi" invece che mcg o µg).
- I farmaci per uso pediatrico, neonatale od oncologico devono essere prescritti sulla base del peso corporeo del paziente.
- Non devono essere usate frasi generiche quali "stessa prescrizione, stesso farmaco", anche nel caso in cui si stia effettuando un passaggio di consegne del paziente a team diversi.
- Un primo zero deve sempre precedere una cifra decimale inferiore a uno (es. 0,5 mg), mentre lo zero finale non deve mai essere usato dopo l'ultima cifra decimale significativa (es. 1,0 mg).
- È opportuno effettuare un controllo sistematico delle indicazioni terapeutiche, delle dosi, degli orari e della corretta via di somministrazione prima del loro impiego.

Pazienti con un aumentato rischio di errori terapeutici

Nell'ampio quadro di usi appropriati o meno del farmaco, emerge che i soggetti più esposti agli effetti dannosi dei farmaci sono gli anziani e molte evidenze suggeriscono che la politerapia negli anziani è un problema rilevante perché aumenta il rischio di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse da farmaci che possono portare ad ospedalizzazione. Per ridurre le prescrizioni inappropriate negli anziani e per valutare i trattamenti pericolosi sono state stilate delle liste di farmaci da evitare negli anziani di cui il medico può avvalersi. Quelle più conosciute ed utilizzate sono la lista di criteri proposta da *Beers* nel 1991 [18] (con ultimo aggiornamento del 2015) e i criteri *Stop* e *Start* proposti da *Gallager* nel 2008 (aggiornati nel 2016) [19].

Gli eventi avversi risultano numerosi nei reparti di pediatria e geriatria, data la tipologia di pazienti trattati, nei reparti di oncologia e nei pazienti diabetici o affetti da patologie cardiovascolari in terapia con insulina e anticoagulanti, data la tossicità dei medicinali utilizzati. I pazienti pediatrici sono più esposti degli adulti ad errori terapeutici potenzialmente pericolosi. Poiché i parametri farmacocinetici sono variabili in base all'età, vi è la necessità di calcolare le dosi individuali sulla base dell'età del paziente, del peso (mg/kg), della superficie corporea (mg/m²) e delle condizioni cliniche [20].

Nei pazienti geriatrici il rischio di errore aumenta sia per le possibili variazioni dei processi farmacocinetici (dovuti all'età, alla diminuzione della massa magra, all'aumento della massa grassa, alla diminuzione della concentrazione plasmatica di albumina o a patologie concomitanti quali insufficienza renale, epatica o cardiovascolare) sia in relazione all'assunzione di più farmaci, che determinano possibili interazioni. Anche uno stato di grave malnutrizione può alterare la farmacocinetica, compromettendo la capacità di legame alle proteine plasmatiche. Negli anziani la diminuita clearance renale ed epatica di alcuni farmaci aumenta il rischio di reazioni avverse non sempre riconosciute, di gravità variabile, rappresentando una causa molto frequente di morbidità e di ospedalizzazione. La concentrazione plasmatica, la durata d'azione e la risposta ad una determinata dose di farmaco possono risultare alterate, così come le normali risposte omeostatiche alle modificazioni farmaco-indotte. Dal punto di vista dei processi farmacodinamici, vanno ricordate le modificazioni indotte da variazioni della sensibilità recettoriale (in particolare la ridotta risposta dei recettori beta-adrenergici) e da compromissione dell'omeostasi. In questa tipologia di pazienti, il consumo di farmaci è mediamente tre volte più elevato rispetto alla popolazione generale e circa il 50% di errori di terapia avviene in soggetti con più di 60 anni. Infine, circa il 50% degli anziani commette errori nell'assunzione dei farmaci o non aderisce adeguatamente alla terapia, a causa di molteplici fattori, come ad esempio un errato atteggiamento del paziente nei confronti del trattamento farmacologico (es. sensazione che il farmaco non sia efficace o non sia necessario), difficoltà a leggere e comprendere il foglietto illustrativo, difficoltà di manipolazione o di deglutizione del farmaco, timore degli effetti collaterali, comunicazione talvolta carente tra medico e paziente, assenza di sorveglianza o di aiuto nella somministrazione [21].

Il rischio di errore per i pazienti oncologici è legato alla tossicità, già alle dosi terapeutiche, e al basso indice terapeutico. Uno scostamento minimo rispetto ai dosaggi o alle modalità di somministrazione definite può provocare seri danni per il paziente oltre che vanificare una scelta terapeutica efficace. La conoscenza degli effetti collaterali e della dose massima tollerabile è essenziale per il medico prescrittore, per il farmacista e per il personale infermieristico che si occupa della somministrazione. Fra le condizioni che possono determinare errori durante la fase di gestione di un trattamento farmacologico, hanno rilevanza le informazioni incomplete e confondenti che riguardano il confezionamento primario e secondario (protezione e corretta conservazione del prodotto), nonché l'uso di farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni (cosiddetti farmaci "Look Alike/Sound-Alike").

L'insulina iniettabile, oltre ad aver migliorato la qualità della vita, ha determinato una maggiore longevità dei pazienti diabetici, ma se gestita in modo errato, può determinare seri danni al paziente. Nella letteratura internazionale troviamo diversi esempi di errori: infusione d'insulina senza pompa d'infusione, con eccessiva velocità di somministrazione e grave ipoglicemia; somministrazioni di dosaggio errato d'insulina, con sviluppo di coma ipoglicemico per errata interpretazione.

I pazienti affetti da patologie cardiovascolari possono arrivare ad assumere numerosi farmaci, molti dei quali ad alto rischio di tossicità. Inoltre, la complessità dei percorsi terapeutici a cui sono sottoposti e la possibilità di automedicazione possono amplificare le situazioni di rischio. Gli anticoagulanti orali, in particolare gli antagonisti della vitamina K, sono comunemente utilizzati nel trattamento di malattie cardiache e di tromboembolismo. Sebbene tali farmaci siano ben conosciuti, il livello di rischio è molto alto per il loro basso indice terapeutico, per le numerose interazioni che possono verificarsi con cibi, altri farmaci, erbe medicinali e prodotti da banco e per la possibilità di variazione della risposta individuale in base al profilo genetico. La mancanza di linee guida relative al dosaggio, la scarsa informazione e la difficoltà di eseguire un monitoraggio appropriato possono esporre i pazienti a rischio di sanguinamento, emorragie, etc. Tutti questi fattori accompagnati all'età, al basso livello di conoscenze mediche da parte del paziente, nonché alla necessità di un periodico controllo della funzionalità epatica e renale, alla difficoltà di recarsi con costanza da uno specialista o presso un laboratorio di analisi per la valutazione di parametri specifici contribuiscono a incrementare il rischio di eventi avversi.

Definizione e analisi delle ADR prevenibili

Il concetto di "prevenibilità" è associato a quello di errore terapeutico, in quanto per definizione gli eventi avversi che avvengono durante la gestione della terapia sono di per sé prevenibili ed evitabili, a differenza di quelli imprevedibili correlati alle caratteristiche del farmaco (ad esempio: reazioni da allergia o ipersensibilità). L'EMA definisce gli errori terapeutici come *"errori non intenzionali nella prescrizione, dispensazione, o somministrazione di un farmaco, sotto il controllo del personale sanitario, del paziente o del consumatore"*.

L'algoritmo più noto e più utilizzato per valutare la "prevenibilità" è quello di Schumock [21]. Una risposta positiva ad uno o più dei seguenti criteri, mostrati in **Tabella 1**, indica che il danno era prevenibile.

Tabella 1 Algoritmo di Schumock [22].

Item	Definizione
1	Il farmaco coinvolto nella reazione avversa era inappropriato per le condizioni cliniche del paziente?
2	La dose, la via e la frequenza della somministrazione erano inappropriate per l'età, il peso e il tipo di patologia del paziente?
3	Non è stato effettuato un monitoraggio necessario del farmaco o altri test di laboratorio necessari?
4	Era presente un'anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco?
5	Era coinvolta nell'ADR una documentata interazione tra farmaci, alimenti?
6	Era documentato un livello di farmaco nel siero superiore al range terapeutico?
7	Era coinvolta una scarsa compliance del paziente?
8	Esiste una misura di prevenzione della ADR non applicata o non adeguatamente applicata?

Obiettivi

Questo lavoro si proponeva di condurre un'analisi delle sospette ADR da errore terapeutico segnalate in Regione Lombardia ai fini di individuare profili di rischio che consentano di mettere in atto misure concrete per la prevenzione del danno da farmaco e rendere più sicuro l'utilizzo dei medicinali. A tal fine sono state monitorate le reazioni avverse a farmaco dall'anno 2010 all'anno 2018 (dati aggiornati al 31 marzo) dovute ad uso inappropriato o ad un vero e proprio errore terapeutico e si è provveduto a verificare se dalle informazioni contenute in RNF fosse possibile estrarre i dati utili alla valutazione delle reazioni avverse e degli eventi prevenibili. Si tratta pertanto di uno studio di fattibilità, che si è proposto di verificare la possibilità, utilizzando le fonti informative e gli strumenti disponibili alla Farmacovigilanza, di entrare nel merito degli eventi avversi che possono essere considerati prevenibili, in quanto determinati da una gestione inadeguata del farmaco stesso e, in particolare, da errore terapeutico. Obiettivi di questo studio erano pertanto:

1. verificare se le informazioni contenute nelle schede di segnalazione siano adeguate ad individuare ed analizzare le ADR prevenibili (pADR);
2. sviluppare un metodo di analisi che consenta di descrivere le caratteristiche delle pADR, ovvero le fasi e i modi di errore più frequenti;
3. impostare un metodo di monitoraggio e una reportistica che supporti i professionisti sanitari nel processo di miglioramento della qualità e sicurezza nell'area del farmaco: identificazione dei profili di rischio, pianificazione delle azioni di miglioramento, monitoraggio dell'efficacia degli interventi.

Metodi

Prima fase

Sono stati estratti i dati relativi alle 739 segnalazioni registrate in Lombardia nel periodo 2010-2018 che riportavano un "errore terapeutico" da farmaci; l'estrazione si è basata sul campo 7 della scheda di segnalazione, in cui è specificato se la reazione è conseguenza di: errore terapeutico, abuso, misuso, overdose, farmaci sospetti interagenti o uso off-label. Il software utilizzato è stato Vigisegn, applicativo di *data warehousing* per l'analisi dei dati della RNF.

Seconda fase

Indipendentemente dalla codifica del campo 7, sono state selezionate 300 schede di segnalazione relative ad ADR gravi inserite consecutivamente in RNF da gennaio a marzo 2018 nell'ambito del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico". Secondo la normativa vigente, una ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento della stessa, invalidità grave o permanente, mette in pericolo la vita del paziente, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Su queste schede è stata effettuata la valutazione della prevenibilità.

Quindi si è proceduto a confrontare le schede così individuate come ADR prevenibili con quelle codificate con "errore terapeutico", per verificare il livello di corrispondenza, ipotizzando che tutte le prevenibili dovessero essere codificate come errori terapeutici. È stato costruito a tal fine un database informatizzato, mostrato in **Tabella 2**, per raccogliere e descrivere in modo strutturato le informazioni relative alle ADR e alle pADR.

Le informazioni estratte dalla RNF riguardavano: codice ministeriale identificativo del caso, anagrafica del paziente, tipo di gravità, data d'insorgenza e codifica dell'ADR, farmaci sospetti e farmaci concomitanti con relativa posologia, indicazione e durata d'uso dei medicinali e campo 7. Sono, infine, stati aggiunti ulteriori campi utili all'analisi: codice ATC dei farmaci sospetti, numero di farmaci assunti, via di somministrazione, qualità di compilazione della scheda di segnalazione, uso inappropriato del farmaco e prevenibilità.

È stata condotta un'analisi descrittiva di tipo quali-quantitativo delle ADR raccolte. Il processo di raccolta dati e di analisi è stato effettuato da un medico, un biologo e un farmacista, esperti in rischio clinico e in farmacovigilanza.

Tabella 2 Struttura del database.

Item	Dati e opzioni	Note
Segnalazione	Identificabile attraverso un codice univoco progressivo.	Codice di inserimento nella RNF
Qualità della scheda di segnalazione	- completezza della compilazione - accuratezza della compilazione	
Paziente	- età - sexo - numero di farmaci assunti (sospetti e concomitanti) - indicazione terapeutica - motivo di eventuale accesso in Pronto Soccorso codificato con MedDRA	
Farmaco	- nome del farmaco (principio attivo e prodotto commerciale) - dose e via di somministrazione - ATC del farmaco	
Data	Data evento	
Evento	- Codifica della reazione secondo dizionario MedDRA - Codifica delle circostanze che hanno provocato l'evento quando il farmaco sospetto viene utilizzato al di fuori dei termini dell'AIC o nel caso di interazione farmacologica (campo 7 nella RNF)	
Gravità	La gravità è stata distinta in: - anomalie congenite/deficit neonato - ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione - invalidità grave o permanente - pericolo di vita - decesso - altra condizione clinicamente rilevante	L'accesso al Pronto Soccorso viene considerato alla pari della ospedalizzazione a meno che non vi sia stato ricovero o proposta di ricovero, non sia stato effettuato alcun trattamento farmacologico i.m. o e.v., la permanenza del paziente in PS sia stata per un breve periodo o sia risultata prolungata (4 ore) a causa di lunghi tempi di attesa e non per necessità di trattamento e/o osservazione.
Uso off label del farmaco	È stato considerato off label l'utilizzo di farmaci al di fuori delle condizioni previste dalla scheda tecnica (per dose, età, via di somministrazione, indicazioni o controindicazioni) per il quale esiste una documentazione scientifica a supporto o protocolli di studio clinico	
Uso inappropriato del farmaco	L'uso di un farmaco è stato considerato inappropriato quando l'indicazione terapeutica riportata nella scheda di segnalazione non era conforme alle indicazioni riportate nella scheda tecnica del farmaco	
Prevenibilità	Prevenibilità valutata con l'algoritmo di Schumock. Le ADR sono state classificate in: - prevenibili; - non prevenibili; - non valutabili.	Sono state escluse dalla valutazione della prevenibilità le ADR che si sono verificate a seguito dell'abuso di farmaco, in quanto le informazioni presenti non sono state sufficienti ad evincere se l'abuso fosse intenzionale o accidentale.
Nel caso di ADR prevenibili è stato inoltre analizzato:		
Fase di processo	- approvvigionamento - conservazione/stoccaggio - prescrizione - dispensazione/distribuzione - preparazione - somministrazione - monitoraggio e valutazione del paziente - fasi gestite dal paziente	La fase "Monitoraggio e valutazione" include anche la mancata rilevazione o valutazione di allergie note, dati anamnestici, condizioni del paziente che controindicano la prescrizione o la somministrazione di alcuni farmaci, la presenza di associazioni pericolose o controindicate, oltre che il necessario monitoraggio di esami di laboratorio e di parametri vitali.
Tipo di errore	- dose omessa - errore di dosaggio - farmaco sbagliato - concentrazione sbagliata - preparazione sbagliata - via di somministrazione sbagliata - tecnica di somministrazione sbagliata - paziente sbagliato - interazione farmacologica - interazione farmaco-patologia - reazione storica o allergia nota - farmaco scaduto/deteriorato - farmaco controindicato - farmaco omesso - monitoraggio sbagliato - altro	

È stata effettuata una valutazione della qualità di compilazione della scheda di segnalazione. Per valutare la qualità del dato sono stati presi in considerazione diversi parametri previsti dalle procedure operative standard per i Centri regionali di Farmacovigilanza [23]:

- completezza delle informazioni;
- accuratezza, particolare attenzione è stata riservata ai campi testo, e in particolare alla corrispondenza delle codifiche MedDRA con la descrizione della reazione;
- consistenza e precisione delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione, con particolare riguardo alle date (insorgenza reazione, terapia, etc.) nonché ai risultati diagnostici ove presenti;
- è stato applicato il criterio di “inappropriatezza regolatoria” quando l’indicazione terapeutica riportata nella scheda di segnalazione non era conforme alle indicazioni riportate nella scheda tecnica del farmaco (SPC).

Sono stati considerati abusi gli eventi che rientrano nella corrispondente definizione presente a livello europeo: un uso intenzionale ed eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.

Per determinare se l’evento fosse classificabile come “prevenibile”, per ogni segnalazione è stata effettuata una valutazione utilizzando l’algoritmo di Schumock (**Tabella 1**) [22]. La segnalazione è stata classificata come “non valutabile” quando non è stato possibile esprimere il giudizio di “prevenibilità” a causa della scarsa qualità di compilazione della scheda. Per la descrizione e classificazione dell’errore è stata utilizzata la tassonomia proposta dal *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) perché fornisce un linguaggio e una struttura standardizzata dei dati relativi all’errore terapeutico.

Gli eventi prevenibili sono stati, quindi, descritti in base a:

- fase di processo di gestione del farmaco durante la quale si è verificato l’errore;
- tipo di errore.

Risultati

Prima fase

Delle 739 segnalazioni di reazioni avverse da errore terapeutico (campo 7), verificatesi in Regione Lombardia dal 2010 al 31 marzo 2018, l’82% erano gravi e il 17% non gravi, a testimonianza del fatto che un *medication error* essendo multifattoriale può comportare gravi conseguenze nel paziente (**Figura 2**).

In **Figura 3** è mostrato l’andamento delle segnalazioni di errore terapeutico dal 2010 al 2018 (dati aggiornati al 31 marzo) in Regione Lombardia suddivise in gravi, non gravi e con dato non disponibile nella scheda.

La **Figura 4** mostra l’andamento delle segnalazioni gravi totali in Lombardia nel periodo preso in esame (2010-2018 dati aggiornati al 31 marzo) rapportate alla percentuale

Figura 2 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per gravità.

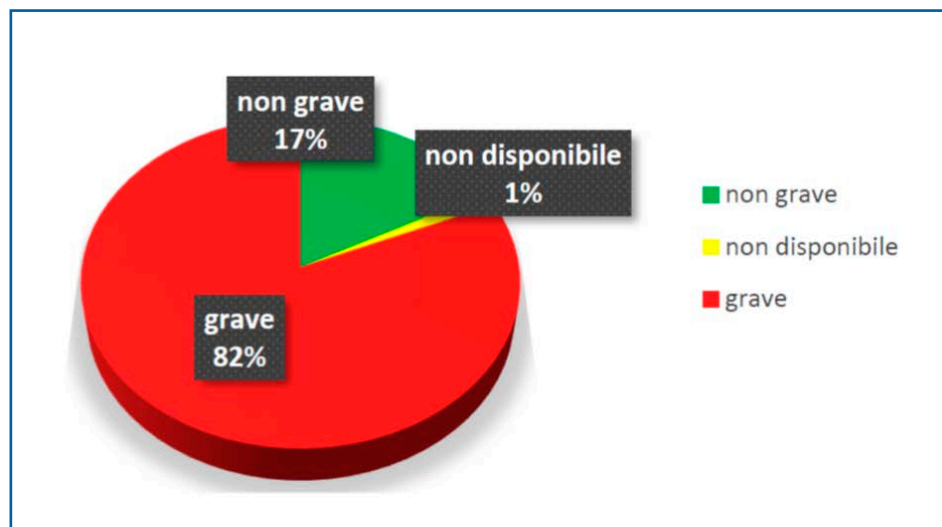


Figura 3 Andamento del numero di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per gravi e non gravi.

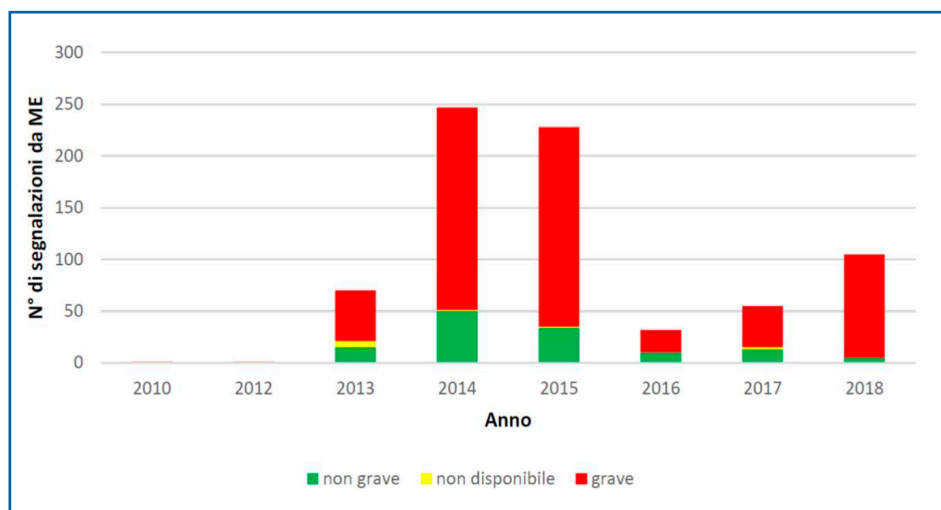
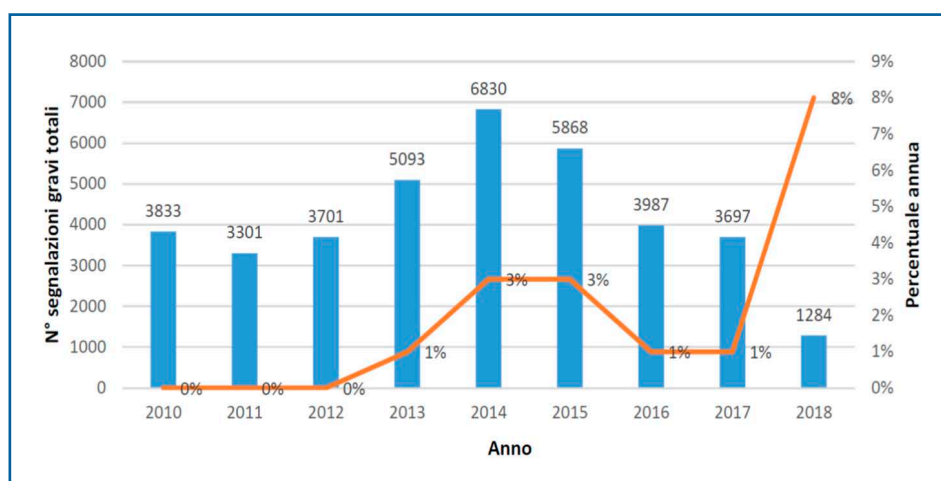


Figura 4 Andamento del numero di segnalazioni gravi in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo), rappresentato con istogrammi, e percentuale delle segnalazioni gravi da *medication error*, rappresentata con linea continua.



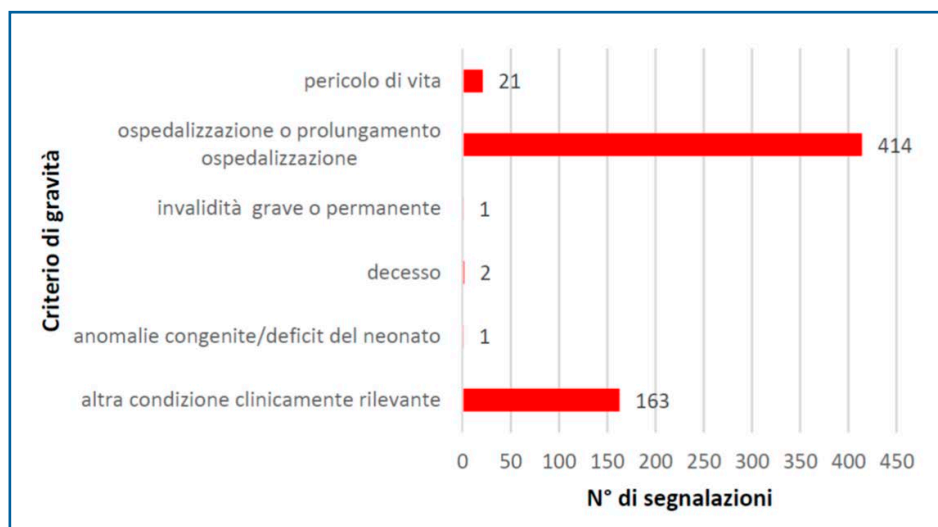
annua di segnalazioni gravi da *medication error*. Come si evince dalla figura gli anni con il maggior numero di segnalazioni gravi totali sono stati il 2014 e il 2015, anche per effetto dei progetti di farmacovigilanza attiva che hanno comportato una maggiore segnalazione in regione nei due anni considerati. È allarmante come le estrazioni relative alle ADR da errore terapeutico dal 2010 al 2018 abbiano portato a dei risultati così elevati per l'ultimo anno (105 segnalazioni) nei soli primi mesi considerati, come mostrato in **Tabella 3**.

Tabella 3 Numero di segnalazioni di ADR da errore terapeutico suddivise per anno nel periodo 2010-2018 (31 marzo)

	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale complessivo
Non grave			15	50	34	10	13	5	127
Non disponibile			6	1	1		2		10
Grave	1	1	49	196	193	22	40	100	602
Totale complessivo	1	1	70	247	228	32	55	105	739

Nell'ambito delle segnalazioni gravi (82%), il 69% era rappresentato dal criterio "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" e il 4% da "pericolo di vita"; due reazioni avverse gravi hanno portato al decesso del paziente (**Figura 5**). Nello specifico si trattava in un caso di errore nella prescrizione del farmaco (2013): è stato somministrato toradol (ketorolac) a un paziente di 89 anni, in terapia con clexane (enoxaparina sodica) e tiklid (ticlopidina), anche dopo un episodio di ematemesi e ulcera gastrica sanguinante accertata da esame endoscopico; l'altro caso riguardava

Figura 5 Distribuzione delle segnalazioni gravi in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per criterio di gravità.



un errore di posologia (2014) del coumadin (warfarin) con decesso dovuto ad emorragia cerebrale.

Le segnalazioni provenivano in maggior numero dall'ambito ospedaliero, nella fattispecie il 34% sono state inviate da medici ospedalieri, il 29% da farmacisti, il 19% da centri anti-veleni, mentre solo il 5% da medici di medicina generale. Si evidenzia che tale distribuzione rispecchia la provenienza delle segnalazioni dai progetti di farmacovigilanza attiva lombardi, che riguardano prevalentemente strutture ospedaliere (Figura 6).

Le Figure 7 e 8 mostrano come una maggior percentuale di reazioni avverse ha interessato la popolazione femminile rispetto a quella maschile e che i soggetti adulti ed anziani sono coinvolti nel maggior numero di segnalazioni.

Estraendo i dati delle segnalazioni da farmaco suddivise per ATC di I livello (Figura 9), si è evidenziato un maggior numero di segnalazioni riguardanti i farmaci della classe A (apparato gastrointestinale e metabolismo), classe N (sistema nervoso), classe C (apparato cardiovascolare) e classe B (sangue e sistema emopoietico).

Le SOC maggiormente correlate ad ADR sono state (Figura 10) metabolismo e nutrizione, patologie del sistema nervoso, disturbi psichiatrici e patologie gastrointestinali. Nel periodo in esame il principio attivo sospetto maggiormente presente nelle segnalazioni di errore terapeutico in Regione Lombardia è stata l'insulina (51% dei casi), di cui l'87% come errore "per posologia" e il 13% come errore "per farmaco" (Figura 11). L'analisi dei dati relativi alla tipologia dei *medication error* in Regione Lombardia nel

Figura 6 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per qualifica del segnalatore.

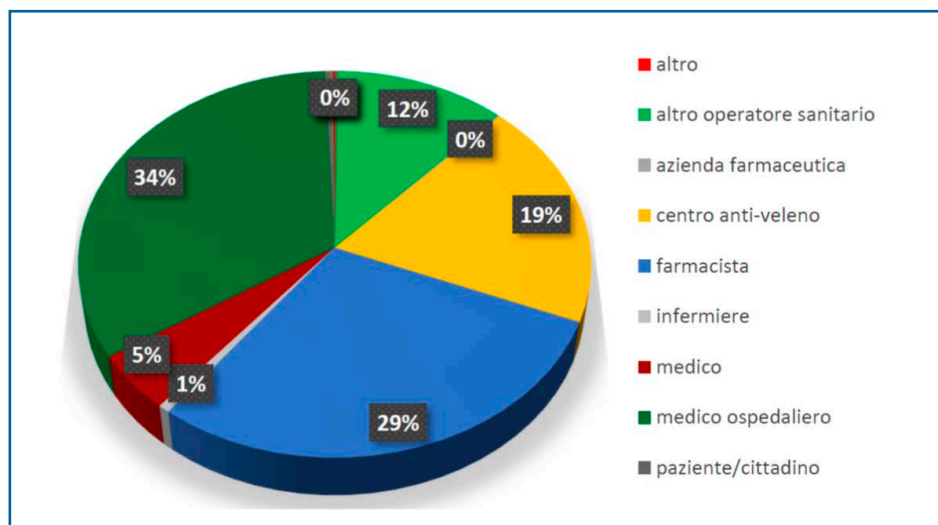


Figura 7 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) per sesso.

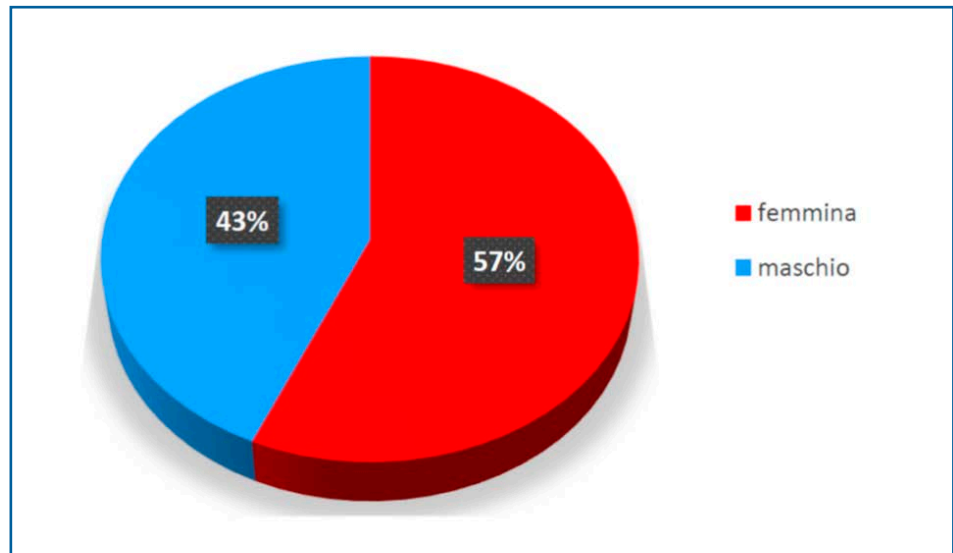


Figura 8 Numero di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) per fasce di età.

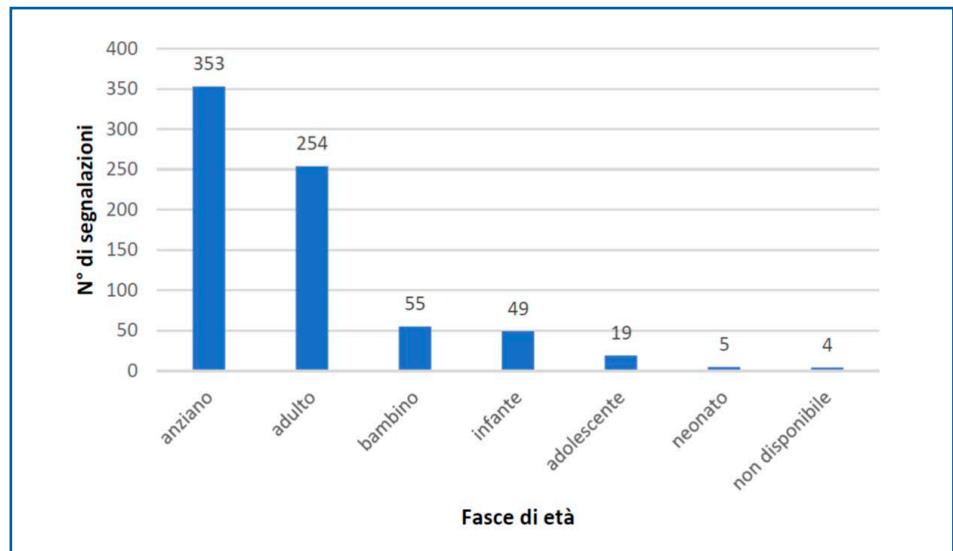
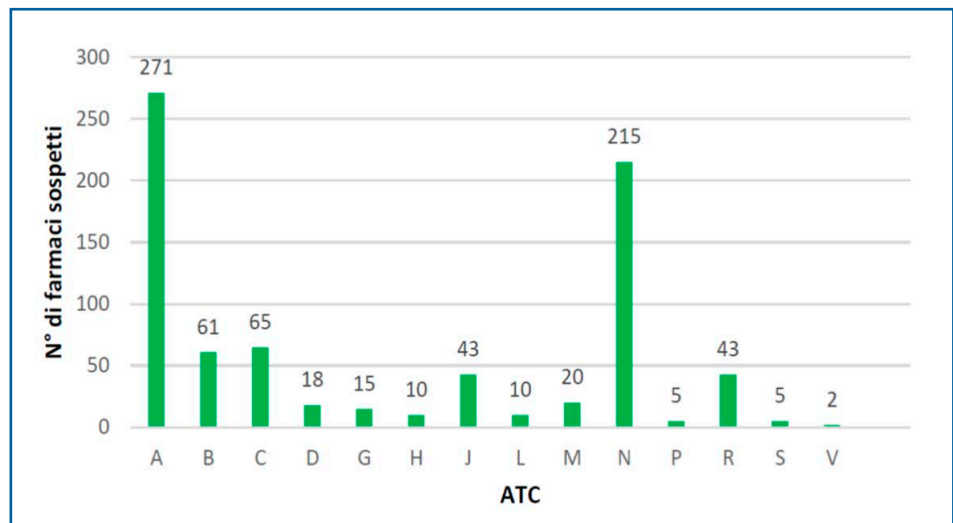


Figura 9 Farmaci segnalati come sospetti nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) raggruppati per ATC di I livello.



periodo in esame ha evidenziato che il 64% è dovuto ad errori terapeutici ascrivibili alla posologia, i quali includono (**Figura 12**) la prescrizione, la preparazione, lo schema posologico, il dosaggio della terapia farmacologica (includendo in questa classe anche i casi di alimentazione non corretta dei pazienti diabetici) e il monitoraggio.

Figura 10 Numero di reazioni avverse da farmaci sospetti nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per sistema e apparato (SOC MedDRA) coinvolto.

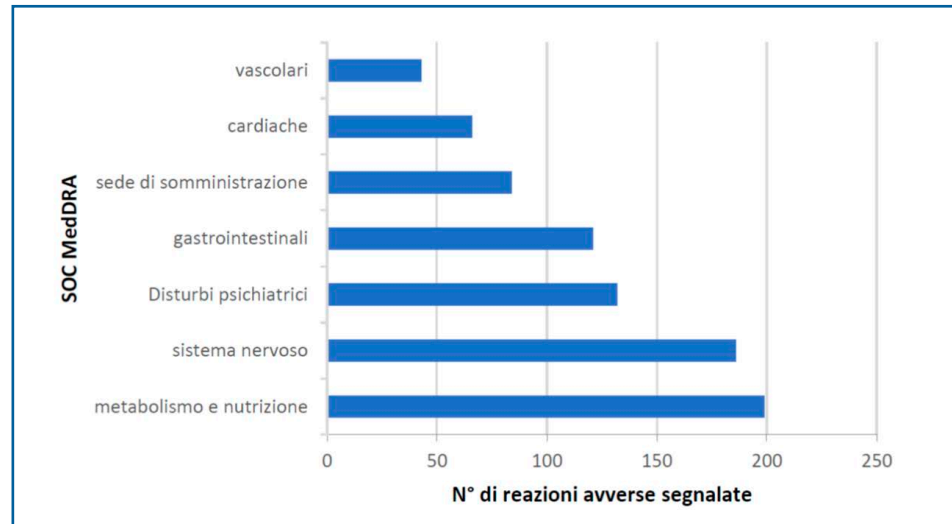


Figura 11 Principi attivi sospetti maggiormente segnalati nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo).

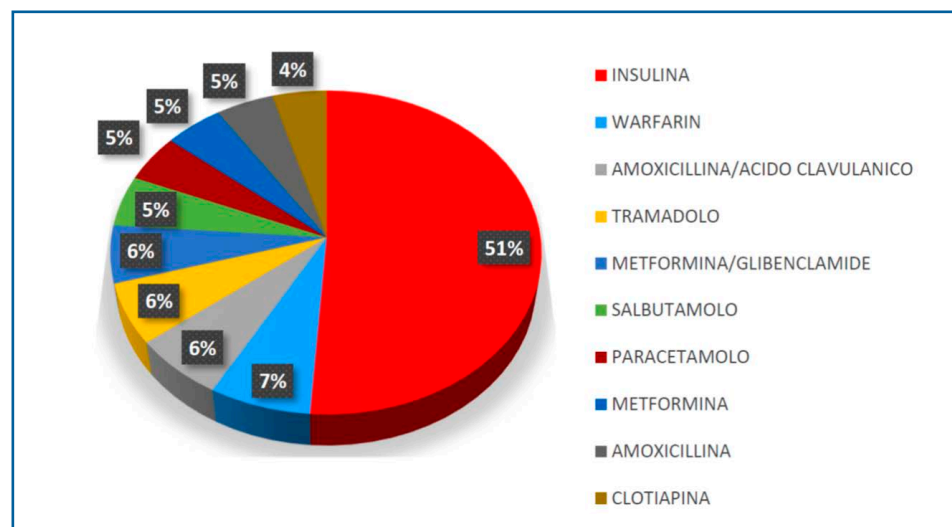


Figura 12 Percentuale delle segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per tipologia di errore terapeutico.

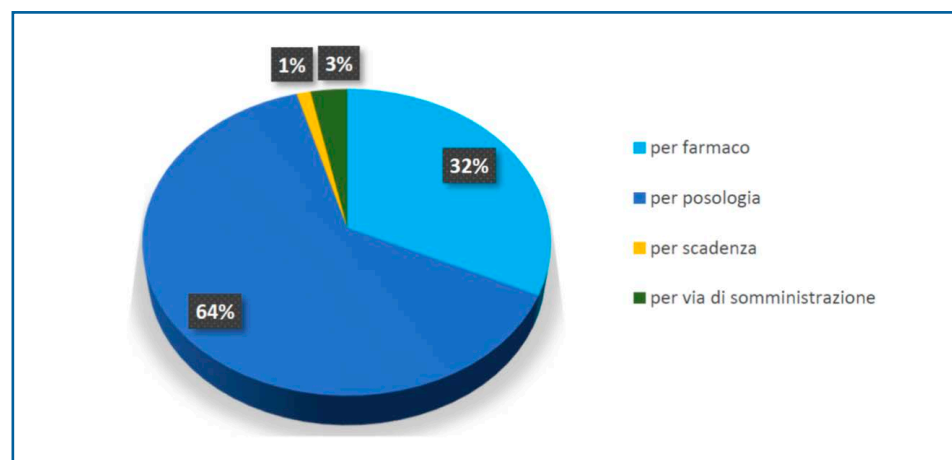
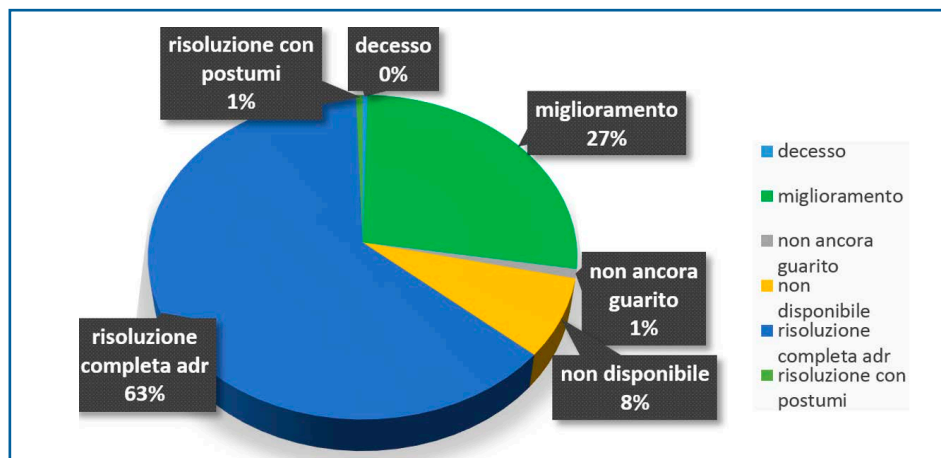


Figura 13 Distribuzione delle segnalazioni suddivise per esito



Nel 32% dei casi si è trattato di un errore terapeutico “per farmaco” come ad esempio:

- lo scambio di farmaci;
- l'assunzione di farmaci controindicati in determinati pazienti con patologie concomitanti;
- interazione tra farmaci;
- shock anafilattico da farmaco per cui si era già manifestata in precedenza un'allergia.

Dati interessanti e rassicuranti riguardano, invece, gli esiti delle segnalazioni prese in esame (**Figura 13**):

- nel 63% dei casi c'è stata una risoluzione completa dell'ADR;
- nel 27% dei casi un miglioramento.

Seconda fase

Sono state, inoltre, selezionate 300 schede di segnalazione di Regione Lombardia, relative ad ADR gravi e inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza da gennaio 2018, nell'ambito del progetto regionale di farmacovigilanza attiva “Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico”. Di queste si è valutata la prevenibilità indipendentemente dalla codifica di errore terapeutico (identificabile dalla compilazione del campo 7 della nuova scheda ministeriale).

Per determinare se l'evento fosse classificabile come “prevenibile”, per ogni segnalazione è stata effettuata una valutazione utilizzando l'algoritmo di Schumock (**Tabella 1**) [22].

Come si può osservare in **Tabella 4** su 300 segnalazioni di ADR gravi:

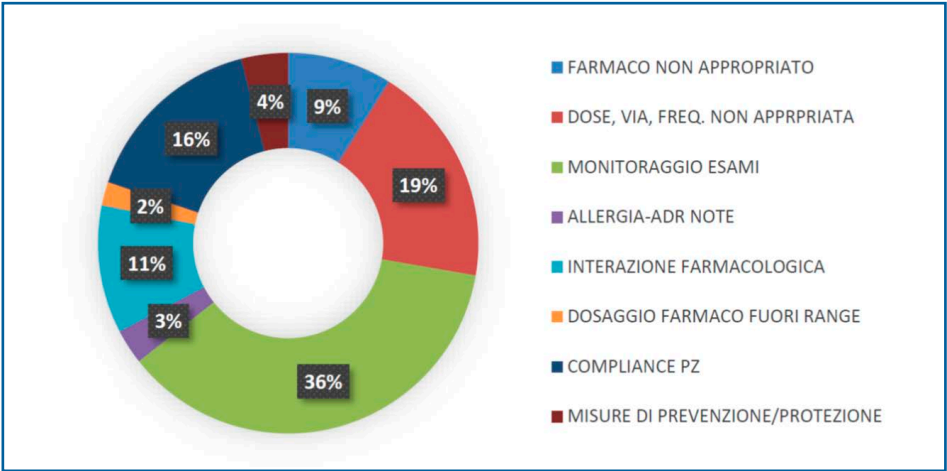
- 174 sono state valutate come non prevenibili;
- 84 come prevenibili;
- 28 come non valutabili;
- 14 sono conseguenza di abusi.

Tabella 4 Valutazione della prevenibilità

Prevenibilità	Numero ADR	Percentuale
Prevenibile	84	28%
Non prevenibile	174	58%
Non valutabile	28	9%
Abuso	14	5%
Totale	300	100%

Il dato importante è che delle 84 valutate come prevenibili, solo il 6,3% (19 schede) di queste erano state codificate in RNF come reazioni avverse frutto di errori terapeutici e che 28 segnalazioni sono risultate non valutabili per la bassa qualità nonché incompletezza dei dati delle schede. La qualità di compilazione della scheda di segnalazione è fondamentale per sviluppare qualsiasi tipo di analisi ed è risultata media o bassa nel 45% dei casi.

Figura 14 Criteri di Schumock maggiormente riscontrati nelle schede valutate come prevenibili.



Nell’ambito delle ADR prevenibili, i criteri di Schumock maggiormente riscontrati sono stati (vedi **Figura 14**):

- Monitoraggio ed esami diagnostici (36%).
- Dose, via o frequenza di somministrazione non appropriata (19%).
- Compliance del paziente (16%).
- Interazione farmacologica (11%).

Le fasi di processo in cui più frequentemente si è verificata un fallimento terapeutico (*failure*) che ha generato una ADR prevenibile (**Tabella 5**) sono stati:

- monitoraggio e valutazione del paziente;
- fasi gestite dal paziente;
- prescrizione.

Come si può osservare in **Tabella 6**, le tipologie di errore più frequenti (è da tener conto che in ciascun evento prevenibile si possono rilevare più tipi di errore) sono state:

- Errore di monitoraggio.
- Errore di dosaggio.
- Interazione farmacologica.

Tabella 5 Distribuzione percentuale delle fasi di processo coinvolte e valutazione del rischio clinico

Fase di processo	Percentuale
Prescrizione	21%
Dispensazione	1%
Somministrazione	4%
Monitoraggio e valutazione paziente	50%
Fasi gestite dal paziente	24%

Tabella 6 Distribuzione percentuale delle tipologie di errore.

Tipo di Errore	Percentuale
Errore di dosaggio	21%
Farmaco sbagliato	4%
Tecnica somministrazione sbagliata	2%
Interazione del farmaco	12%
Reazione storica o allergia nota	3%
Farmaco controindicato	6%
Farmaco omesso	3%
Errore di monitoraggio	47%
Altro	2%

Nell'ambito delle ADR prevenibili si è evinto che:

- la prevalenza di ADR prevenibili è maggiore nel sesso maschile (**Figura 15**);
- gli anziani e gli adulti sono le fasce d'età in cui si sono riscontrati il maggior numero di eventi prevenibili (**Figura 16**);
- i principi attivi maggiormente riscontrati nelle ADR prevenibili sono stati warfarin (32%) ed insulina (24%) (**Figura 17**).

Figura 15 Distribuzione di ADR prevenibili per sesso.

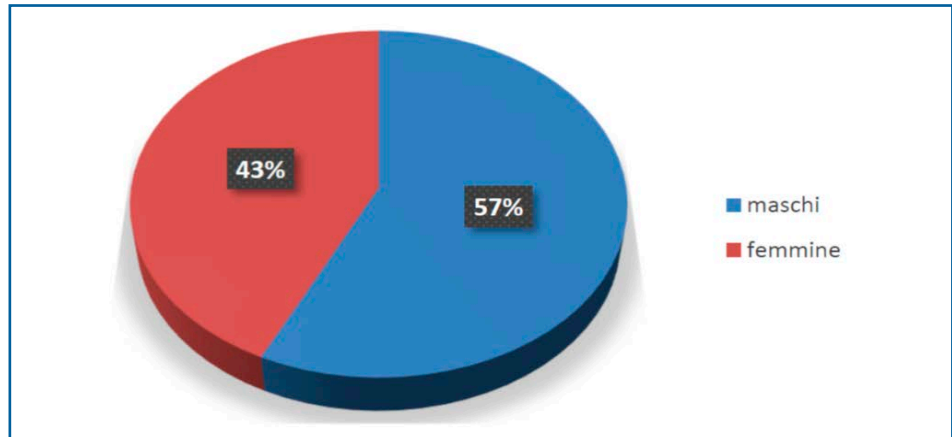


Figura 16 Distribuzione delle ADR prevenibili per fasce di età.

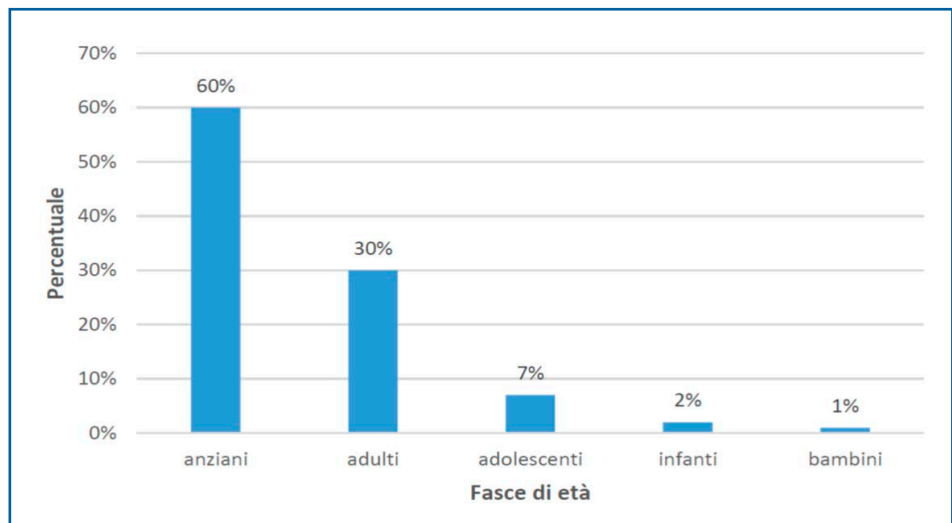
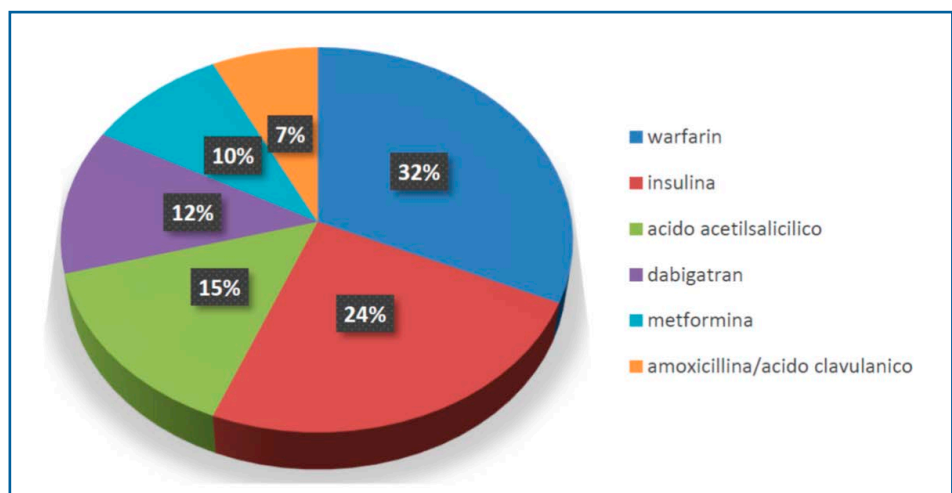


Figura 17 Distribuzione delle ADR prevenibili per principio attivo.



Discussione

Secondo le stime, gli errori terapeutici riguardano annualmente circa 1,3 milioni di persone nei soli Stati Uniti [24]. Rilevante è anche l'impatto economico sui sistemi sanitari nazionali, quantificato in un costo complessivo di 42 miliardi di dollari all'anno, quasi l'1% del totale della spesa sanitaria mondiale. Obiettivo di questo lavoro era eseguire un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (ADR) a causa di errori terapeutici insorti in Lombardia, al fine di individuare profili di rischio che consentano di mettere in atto misure concrete per la prevenzione del danno da farmaci e l'uso sicuro dei medicinali.

Dai risultati è emerso che:

- Le fasi di processo maggiormente coinvolte nelle ADR prevenibili sono la fase di monitoraggio e di valutazione del paziente.
- Il monitoraggio non effettuato o sbagliato è correlato all'utilizzo di ipoglicemizzanti, farmaci che necessitano di un attento monitoraggio della glicemia e che sono gestiti dal paziente in ambiente domiciliare.
- L'omissione della prescrizione di farmaci è soprattutto associata alla mancata prescrizione di un gastroprotettore in corso di trattamento cronico con FANS o anti-coagulanti.
- È stato osservato, inoltre, che all'aumentare della qualità di compilazione della scheda di segnalazione aumenta la possibilità di effettuare una valutazione del caso.

Nell'ultimo decennio la farmacovigilanza ha assunto un ruolo più rilevante nel coinvolgimento degli operatori alla segnalazione, grazie alle risorse economiche rese disponibili per i Centri regionali e per i progetti di farmacovigilanza attiva, che hanno dato risultati apprezzabili e misurabili, e grazie all'applicazione della nuova normativa che ha ampliato il campo di attività anche alle reazioni avverse insorte a seguito di utilizzi del farmaco fuori dalle indicazioni previste dall'AIC. Il suo ruolo si è progressivamente modificato e ampliato: da una raccolta passiva delle segnalazioni spontanee effettuate dagli operatori sanitari, ha negli ultimi anni acquisito un ruolo sempre più attivo, attraverso la ricerca e l'individuazione delle segnalazioni delle ADR come strumento per aumentare la sicurezza d'uso dei farmaci. Queste due importanti novità se, da una parte, rappresentano una grande opportunità di crescita e sviluppo della farmacovigilanza, dall'altra impongono un approccio diverso alle problematiche legate al farmaco e alla sua gestione. In particolare, occorre conciliare i metodi e gli strumenti della farmacovigilanza classica con quelli utili a monitorare gli eventi "prevenibili", ovvero legati ad errore terapeutico o ad uso inappropriato del farmaco.

In questo studio è stata effettuata un'analisi descrittiva delle reazioni avverse riscontrate in Lombardia dal 2010 (anno della direttiva 2010/84/UE, implementata in Italia successivamente nel 2012) al 2018 da errori terapeutici, utilizzando la RNF. Si è provveduto ad analizzare le schede dal 2010, in modo da verificare e confrontare l'andamento delle segnalazioni da errori terapeutici prima e dopo l'effettiva entrata in vigore della direttiva. Nell'ambito di queste segnalazioni i dati relativi alle ADR da errore terapeutico nel 2018 (aggiornati al 31 marzo) sono risultati elevati se confrontati e rapportati al numero di segnalazioni gravi totali. Ciò può anche dipendere dalla sempre più diffusa cultura del "Rischio clinico" e relativa sensibilizzazione degli operatori sanitari in Regione Lombardia (ad esempio con applicazione della "Raccomandazione 17" del Ministero della Salute).

Oltre all'analisi di tutte le ADR segnalate, in questo studio è stata condotta una specifica valutazione della prevenibilità di tali eventi (gennaio-marzo 2018), al fine di misurare l'impatto delle carenze nel processo di gestione del farmaco, su cui è possibile intervenire con specifiche azioni di miglioramento, finalizzate alla sicurezza del paziente, al miglioramento della qualità delle cure, nonché al contenimento della spesa sanitaria. In particolare, questo lavoro ha permesso di identificare precisi profili di rischio degli eventi prevenibili rispetto a:

- classi di farmaci;
- pazienti particolarmente esposti al rischio di ADR;
- fasi di gestione del farmaco maggiormente vulnerabili;
- tipo di errori.

Dall'analisi condotta su un campione di 300 segnalazioni consecutive di ADR gravi, a partire da gennaio 2018 ed elaborate nell'ambito del progetto regionale "Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico", è emerso che:

- vi è una lieve prevalenza di uomini rispetto alle donne;
- la frequenza delle ADR aumenta nettamente al di sopra dei 65 anni in politerapia, con pluripatologie e/o cronicità;
- i principi attivi maggiormente coinvolti nelle pADR sono: warfarin, insulina, acido acetilsalicilico, dabigatran e metformina;
- i farmaci antidiabetici sono quelli che maggiormente hanno determinato la comparsa di ADR prevenibili a causa di un monitoraggio sbagliato o non appropriato della glicemia e di una scarsa compliance del paziente, unitamente ad una scorretta alimentazione;
- le interazioni farmacologiche più frequentemente causa di ADR sono legate all'utilizzo di farmaci anticoagulanti.

Nel complesso, l'elaborazione delle informazioni a disposizione ha messo in evidenza che i soggetti più esposti al rischio di gravi effetti nocivi da farmaco sono gli ultraottantenni, in politerapia cronica, che assumono farmaci antitrombotici, cardiologici e antidiabetici, ovvero terapie che richiedono un frequente ed accurato monitoraggio clinico e laboratoristico, rappresentando un costo sanitario, oltre che, ovviamente, un pericolo per il paziente e un impegno per i familiari, con i relativi oneri sociali.

La prevenibilità delle reazioni avverse dovuta ad una insufficiente o inadeguata gestione del processo terapeutico può essere facilmente identificata e analizzata con opportuni strumenti e metodi. Per questa finalità, l'algoritmo di Schumock si è confermato uno strumento di semplice utilizzo e valido per l'individuazione e l'analisi delle reazioni avverse prevenibili.

Ulteriore considerazione che è possibile esprimere è quella relativa alla qualità delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione. Si conferma che l'utilità dei dati è strettamente correlata alla qualità di compilazione della scheda di segnalazione, che risulta fattore determinante per la possibilità di esprimere una valutazione della prevenibilità delle ADR.

L'errore è, quindi, una priorità su cui investire e lavorare. Il tema della qualità e delle procedure che garantiscano un servizio sanitario migliore è oggetto della massima attenzione negli ultimi anni. Risulta, dunque, fondamentale migliorare la formazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella segnalazione e nella gestione delle schede, con un approccio multidisciplinare e condiviso tra segnalatori, monitor di progetto, responsabili locali di farmacovigilanza, *risk manager* e centri regionali [25]. Da questo studio si conferma il ruolo chiave della farmacovigilanza nel migliorare la salute pubblica non solo monitorando la sicurezza d'uso dei medicinali ma anche fornendo gli strumenti per gestione e la prevenzione degli errori [24]. Diverse sono state le iniziative italiane volte a sensibilizzare gli operatori sanitari sul tema; nel maggio 2016, un gruppo di esperti interessati agli errori terapeutici si sono incontrati ad Erice, Sicilia, su invito del Prof. Giampaolo Velo, che ha organizzato l'incontro. In questa occasione sono state stilate delle raccomandazioni, pubblicate sul *British Journal of Clinical Pharmacology*, per ridurre il rischio di errori terapeutici, alcune delle quali risultano essere dei validi spunti di riflessione [26]:

- fornire sufficienti opportunità di apprendimento per rendere il medico un sicuro prescrittore;
- procurare agli studenti gli strumenti adatti per avere competenze finalizzate a ridurre gli errori;
- formare gli studenti sui comuni errori terapeutici e come evitarli;
- indirizzare i prescrittori a considerare la storia clinica del paziente;
- armonizzare gli stati europei sulle raccomandazioni di prescrizione, sicurezza e misure di regolamentazione, con regolare feedback sull'uso razionale dei farmaci;
- valutare i pazienti anziani sulla base del calo delle funzioni fisiologiche;
- formare i professionisti del settore sanitario sull'uso dei farmaci, gli effetti negativi ed errori di medicazione riscontrabili nelle persone anziane;
- coinvolgere i farmacisti nella pratica clinica;

- introdurre forme integrate di prescrizione e attuazione a livello nazionale nei singoli Paesi;
- sviluppare un miglior monitoraggio dei sistemi di rilevazione di errori di terapia, basati sulla classificazione e analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse e indagare il ruolo degli errori terapeutici quando si incorre in un decesso del paziente;
- utilizzare sistemi informatici, quando disponibili, per fornire metodi utili ad evitare errori di medicazione;
- comunicare maggiormente con il paziente circa le preoccupazioni e il palesarsi di sintomi che essi percepiscono come reazioni avverse al farmaco.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato il “*Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*” (29 marzo 2017), un piano globale per ridurre del 50% entro i prossimi cinque anni gli errori nella prescrizione e somministrazione dei farmaci. Obiettivo del piano è di affrontare le criticità dei sistemi sanitari che possono condurre ad errori terapeutici e provocare gravi danni, individuando strategie per favorire l'appropriatezza delle prescrizioni e l'aderenza terapeutica a tutela di pazienti sempre più informati e consapevoli dei rischi associati ad un uso improprio dei farmaci. Pazienti, operatori sanitari, farmaci, sistemi e pratiche di terapia sono le quattro aree sulle quali è focalizzata l'iniziativa dell'OMS, che invita i Paesi a porre particolare attenzione ai pazienti che assumono contemporaneamente più farmaci per malattie e condizioni diverse e a quelli che affrontano la transizione da una modalità di cura a un'altra.

Conclusioni

Da questo studio si conferma il ruolo chiave della farmacovigilanza nel contribuire alla *safety* dei pazienti sull'uso dei farmaci, nel migliorare la salute pubblica e nel prevenire i danni delle reazioni avverse.

L'errore è un elemento costitutivo “fisiologico” di qualsiasi professione. Obiettivo di ogni professionista non è quello di raggiungere l'infallibilità, ma la capacità di intercettare gli errori prima che essi generino un evento avverso. Pertanto un adeguato monitoraggio degli eventi avversi legati all'uso improprio dei farmaci e la successiva valutazione degli stessi nell'ambito della Farmacovigilanza possono permettere l'adozione di misure preventive finalizzate a minimizzare il rischio per il paziente e contenere la spesa sanitaria.

Diventa in questo modo auspicabile che tutte le realtà ospedaliere possano predisporre una propria procedura per la corretta gestione dei farmaci, con particolare attenzione per quelli considerati ad alto rischio, tenendo conto delle risorse economiche disponibili, delle prestazioni erogate e del livello di efficienza a cui mira la propria organizzazione. Il farmacista, in quanto esperto del farmaco, possiede le competenze migliori per assicurare che i farmaci vengano impiegati in modo razionale e sicuro, per aumentare la vigilanza sugli errori in terapia e sulla loro prevenzione, per implementare il riconoscimento e la segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci, per sviluppare dei programmi educativi e di formazione per operatori sanitari, pazienti e coloro che se ne prendono cura. Risulta indispensabile quindi tenere sempre alto il livello di attenzione rivolta a farmaci come warfarin e insulina, attraverso interventi di formazione/informazione mirati ad approfondire le conoscenze già acquisite, chiarire i dubbi esistenti e assicurarsi la corretta comprensione e applicazione delle azioni di prevenzione adottate. A tal fine particolare rilevanza assume la necessità di formazione del personale sanitario sul rischio clinico e la rimozione, o almeno riduzione, della cortina di reticenza nei confronti del tema “errore in medicina” spesso dovuta al timore di conseguenze medico-legali. Occorrerebbe passare da una cultura della colpa ad una cultura della comunicazione e della consapevolezza di poter imparare dagli errori.

Bibliografia

- [1] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio. 2010.
- [2] Ministero della Salute. “Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma, o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica”, n. 7, 2008.
- [3] https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_it
- [4] European Medicines Agency. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors, 18 novembre 2015.

- [5] European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medications errors, 23 ottobre 2015.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 22 giugno 2012.
- [7] Decreto Ministeriale 30 aprile 2015. Procedura operativa e soluzioni tecniche per efficaci azioni di Farmacovigilanza.
- [8] <https://www.farmacovigilanza.eu/>
- [9] Bollettino di informazione sui farmaci. L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico. 2014.
- [10] Green C, Mottram D, Rowe F, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 81-86.
- [11] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 200; 285: 2114-2120.
- [12] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. 2014; 89: 1116-1125.
- [13] Pharmaceutical Care. Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM. Council of Europe, 2012.
- [14] Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000; 320: 768-770.
- [15] Ministero della Salute. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci Look-Alike/Sound-Alike. 2015.
- [16] Moore TJ, Cohen MR, Furberg C. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration. *Arch Intern Med.* 2007; 167.
- [17] INC, Istituto Nazionale per la Comunicazione-Roma, Quando l'errore entra in ospedale, risk management: perché sbagliando si impari. Le mappe del rischio, i costi, le soluzioni. 2002.
- [18] American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. 2015; 63: 2227-2246.
- [19] Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. 2016; 41: 158-169.
- [20] Krahenbuhl-Melcher A., RSchlienger R, Lampert M, Haschke M, et al. Drug-Related Problems in Hospitals. A Review of the Recent Literature. *Drug Safety.* 2007; 30: 379-407.
- [21] Wimmer BC, Cross AJ, Jekanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. 2017; 65: 747-753.
- [22] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp. Pharm.* 1992; 27: 538.
- [23] Procedura operativa per i Centri Regionali di Farmacovigilanza/ Organismi/ Strutture Regionali stabilmente definiti. 7-20, 2018.
- [24] Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. 2017; 26: 481-497.
- [25] SIFO. Linee guida per la prevenzione del rischio clinico correlato all'utilizzo dei farmaci ad alto rischio e degli acronimi, simboli, sigle e abbreviazioni. 2015.
- [26] Aronson J. Medication Errors: problems and recommendation. *BJCP* 2009.