

Barbara Basso¹, Alessandro Bertoli², Ranieri Paier³, Gionata Pessa⁴, Rosario Falanga⁴

¹ Farmacista SOC Assistenza Farmaceutica, ² Biologo SOC Assistenza Farmaceutica, ³ Infermiere responsabile della riorganizzazione case di riposo, ASS n. 6 "Friuli Occidentale"; ⁴ Medici di Medicina Generale, SIMG Pordenone

Progetto di prevenzione delle interazioni farmacologiche e delle potenziali reazioni avverse a farmaci nei pazienti anziani istituzionalizzati dell'ASS n. 6 "Friuli Occidentale": risultati preliminari

Introduzione

La popolazione anziana è una popolazione fragile e a rischio di reazioni avverse a farmaci. Proprio per questa caratteristica vi è un'oggettiva difficoltà a diagnosticare una patologia da farmaci, in quanto le manifestazioni cliniche possono essere scambiate per problematiche tipiche del paziente anziano. I cambiamenti fisiologici legati all'età, che variano la risposta dell'organismo al farmaco, la frequente presenza di comorbidità e la conseguente assunzione di un numero elevato di farmaci, il peggioramento dello stato funzionale cognitivo che rende più difficile la compliance e l'uso corretto dei farmaci aumentano il rischio di interazioni farmacologiche (IF).

Tutto ciò rende difficile una corretta gestione della terapia in questi pazienti e di conseguenza può generare errori che comportano ricadute, sia di salute sia di costi sanitari (ospedalizzazioni, aumento dei trattamenti farmacologici, ecc.).

Più in generale molti dati di letteratura evidenziano il problema della gestione delle terapie farmacologiche: uno studio realizzato in 1.116 ospedali statunitensi ha evidenziato che gli errori in terapia si verificano nel 5% circa dei pazienti ricoverati in un anno¹.

Un altro studio statunitense ha evidenziato che la quarta causa di morte negli Stati Uniti è legata a reazioni avverse ai farmaci

(*Adverse Drug Reaction*, ADR), seguita dalle malattie polmonari, diabete, AIDS e incidenti automobilistici².

Articoli successivi hanno approfondito i costi delle ADR: sempre negli Stati Uniti i costi diretti da ADR vanno da 30 a 130 miliardi di dollari in un anno, superiori a quelli provocati dal diabete³.

Le conseguenze degli eventi avversi a farmaci tuttavia possono essere sottostimate in quanto gli operatori sanitari tendono a sotto segnalare i casi: uno studio inglese stima che sia comunicato solamente il 10% di tutte le reazioni avverse gravi e il 2-4% delle non gravi⁴.

Riferendosi ai dati locali, l'analisi della spesa farmaceutica dell'ASS n. 6, riguardante le prescrizioni di farmaci nella provincia di Pordenone nel 2010, ha evidenziato che circa il 59% è dovuta a prescrizioni per la popolazione anziana (20% della popolazione) e che il 49% degli anziani ultra 65enni assumeva almeno 3 farmaci concomitanti nel periodo in esame. Questi dati evidenziano l'importanza di monitorare il paziente fragile nel territorio, per individuare eventuali problematiche collegate a errori di terapia o reazione avversa al farmaco e ridurre i ricoveri potenzialmente prevenibili. In quest'ottica l'Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Friuli Occidentale" in collaborazione con la SIMG della provincia di Pordenone e il Dipartimento di Medicina dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone ha presenta-

to nel 2011 il progetto "Prevenzione delle IF e delle potenziali ADR negli anziani in politerapia". Lo studio è stato approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco tramite la Direzione Centrale della Salute, Integrazione Sociosanitaria e Politiche Sociali della regione Friuli Venezia Giulia ed è stato inserito nel programma nazionale di farmacovigilanza attiva dell'AIFA.

Obiettivi

Questo progetto attuato nel territorio dell'ASS n. 6, corrispondente alla provincia di Pordenone, si è proposto di:

- analizzare la situazione di rischio di ADR, IF ed errori di terapia, sia prescrittivi sia di preparazione e di somministrazione (*medical error*, ME) nel paziente anziano in politerapia, ospite nelle case di riposo;
- stimare i tassi di ADR, IF e ME nei pazienti anziani in politerapia istituzionalizzati, con particolare attenzione alle prescrizioni correlate al trattamento della salute mentale;
- condurre un'analisi quali-quantitativa delle diverse politerapie per tipo di patologia tra gli utenti delle strutture residenziali, in particolare delle prescrizioni di farmaci antipsicotici;
- attivare, alla luce dei risultati emersi, in collaborazione con i prescrittori (medico di medicina generale, MMG/internisti

ospedalieri/psichiatri), adeguati interventi formativi che possano ridurre e/o limitare il fenomeno di ADR, IF e ME nei pazienti anziani delle case di riposo e nel territorio, divulgando i risultati anche con cartellonistica, poster e materiale informativo ad hoc (in modo da ottenere un effetto prolungato nel tempo);

- osservare nel periodo successivo all'intervento la variazione dei tassi di ADR, IF e ME nella medesima popolazione di riferimento per valutare gli esiti dell'intervento;
- estendere, in funzione ai dati che emergeranno dallo studio, i principali risultati e le avvertenze per limitare i fenomeni più frequenti di ADR, IF e ME a tutte le strutture residenziali dell'Azienda e ai principali prescrittori (MMG, medici ospedalieri), al fine di propagare ogni informazione sanitaria che possa prevenire possibili eventi avversi;
- analizzare l'impatto dell'intervento sul SSR in termini di riduzione del tasso di ADR, riduzione del tasso di ospedalizzazione nella popolazione di riferimento e di costi evitati ed evitabili.

Materiali e metodi

La popolazione di riferimento è costituita da un campione di pazienti anziani (≥ 65 anni) in politerapia (definita come l'assunzione concomitante di almeno 3 farmaci) accolti nelle 18 case di riposo (CDR) della Provincia di Pordenone (1.820 posti letto convenzionati nel 2012); la selezione delle strutture è avvenuta attraverso una fase preliminare di audit rispettando il criterio dell'omogeneità territoriale.

È stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare (farmacista, infermiere, MMG, medico ospedaliero, psichiatra) che ha identificato le ADR, le IF e i principali errori di terapia e li ha classificati secondo le definizioni della letteratura più consolidata. Tali criteri sono poi stati utilizzati per l'analisi dei dati nelle strutture.

L'analisi delle interazioni è stata condotta utilizzando le seguenti banche dati: Drug-Reax Micromedex 2.0, il Modulo Interazioni "Mario Negri" di Terap.

Per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva sono stati utilizzati i Criteri di Beers che individuano i farmaci o le classi di farma-

ci che in generale si dovrebbero evitare negli anziani in quanto "il rischio di reazioni avverse alla terapia è tale da diminuire il potenziale benefico" (Updated Beers Criteria, 2012)⁵. A tutto il personale delle strutture coinvolte è stato fornito il modulo per la segnalazione di reazione avversa a farmaco e le istruzioni per la compilazione.

Lo studio, di durata triennale, è stato suddiviso in 3 fasi successive:

- I fase - osservazione pre-intervento (settembre 2012-luglio 2013): sono state monitorate e registrate, senza alcun intervento, le prescrizioni e le ADR negli anziani delle residenze protette; sono state pianificate le strategie di formazione/informazione in relazione al tipo di eventi registrati (tipologia di ADR, IF, ME);
- II fase - intervento/ formazione (agosto 2013-febbraio 2014): i risultati emersi dallo studio sono stati condivisi dal gruppo di lavoro e illustrati ai prescrittori e agli operatori delle strutture coinvolte. La formazione è stata strutturata in 3 moduli: un primo evento residenziale che approfondisce tematiche di normativa, gestione del farmaco e rischio clinico, un secondo evento che prevede la formazione di gruppi di lavoro per la realizzazione di procedure condivise per la gestione in sicurezza del farmaco e un terzo evento che approfondisce tematiche di farmacovigilanza, IF e appropriatezza nella gestione terapeutica del paziente anziano;
- III fase - osservazione post-intervento e analisi dei risultati (marzo 2014-agosto 2015): verranno raccolte le informazioni a seguito degli interventi formativi e verrà effettuato un secondo monitoraggio delle terapie nelle strutture coinvolte. Sarà effettuata l'elaborazione dei dati per valutare esiti, effetti, costi e trend di efficacia degli interventi formativi proposti. Infine, i risultati dello studio verranno diffusi sull'intero territorio aziendale e proposti a livello regionale in maniera da diffondere le informazioni raccolte tra tutti gli operatori che si occupano di assistenza a pazienti ospiti nelle case di riposo.

Risultati

Lo studio è ancora in corso, a luglio 2013 si è conclusa la prima parte del progetto (fase

osservazionale) e sono ora disponibili alcuni dati preliminari che sono stati discussi e condivisi con le strutture partecipanti.

I dati sulla gestione in sicurezza del farmaco e sulle fasi critiche a rischio di errore di terapia (ME) sono stati ricavati nella fase di selezione (AUDIT) delle strutture aderenti allo studio (settembre 2012). Sono state valutate e analizzate le metodiche di prescrizione della terapia medica, la preparazione e la somministrazione dei farmaci nelle 18 CDR della Provincia, esaminando le schede terapeutiche di un campione del 10% dei pazienti in ogni struttura per un totale di 182 schede. Successivamente si è deciso di selezionare per lo studio 10 CDR della Provincia per un totale di 1.053 ospiti. In queste strutture sono state valutate le schede di terapia di tutti gli ospiti che rientravano nei criteri di inclusione: età ≥ 65 anni e almeno 3 farmaci in terapia (Tab. I). Sono state raccolte 1.075 schede di terapia e analizzate per la verifica di eventuali interazioni terapeutiche e per valutare l'appropriatezza d'uso secondo i criteri di Beers.

Per quanto riguarda la fase di AUDIT, una prima criticità individuata è stata la difficoltà di compilazione della scheda di terapia per quanto riguarda la registrazione del farmaco prescritto: il principio attivo è stato riportato nell'11% delle schede, la forma farmaceutica nel 67%, le vie di somministrazione nel 54%, il dosaggio, il numero di somministrazioni e gli orari di somministrazione nel 94%; aggiunte e correzioni non sempre sono datate e controfirmate; così come non sempre univoca risulta l'identificazione del prescrittore (Tab. II); la durata delle terapie non croniche non sempre è segnata; ne tantomeno specifici indicatori nelle terapie condizionali (Tab. III).

TABELLA I.

Numero di farmaci in terapia per ospite nelle 10 strutture analizzate.

N. farmaci	N. schede	%
0-4	157	15%
5-9	576	54%
10-14	301	28%
15 o più	41	3%
	1.075	

Altra criticità la diversa disponibilità di strumenti condizionanti la modalità di compilazione della scheda di terapia: solo 2 CDR sono dotate di una scheda computerizzata, 13 CDR si sono dotate di una scheda dattiloscritta, 3 CDR solo manuale.

Un'ulteriore criticità riguarda l'identificazione sicura dell'ospite sulle schede di terapia: in 12 CDR è indicato il codice fiscale (CF)/ codice regionale assistito (CRA) e/o la data di nascita dell'ospite, nelle restanti 6 strutture l'identificazione non appare sempre univoca, la foto dell'ospite appare solo in alcune e all'interno delle stesse non in tutte le schede. Difforme poi è anche la modalità, tra le varie CDR, nella preparazione, nella conservazione e nella somministrazione della terapia, che l'infermiere professionale ha l'incarico di svolgere, somministrazione che non sempre viene effettuata secondo gli standard previsti (Tab. IV) ⁶.

Nella I fase osservazionale le 1.075 schede delle 10 CDR campione hanno fornito i dati riguardanti le interazioni e l'appropriatezza d'uso nell'anziano. L'esame in questa fase è stato circoscritto alle sole controindicazioni (interazioni da evitare) e alle interazioni maggiori (interazioni che possono essere una minaccia per la vita e/o richiedere l'intervento medico per ridurre o prevenire seri effetti avversi).

I risultati hanno evidenziato nelle terapie in atto ben 561 interazioni maggiori e 59 controindicazioni.

Dall'analisi delle schede sono stati rilevati 482 diversi principi attivi o associazioni, le prime 50 molecole più prescritte erano presenti nel 68% delle prescrizioni. Applicando alle 50 molecole più prescritte i criteri di Beers, si è riscontrato che 14 molecole, pari al 19% delle prescrizioni, risultano sconsigliate nell'anziano (Tab. V).

Per quanto riguarda la raccolta delle segnalazioni di ADR in struttura sono pervenute solamente 3 schede di sospetta ADR, 2 schede compilate da un medico e 1 scheda da un infermiere. Due delle reazioni descritte sono state classificate "non gravi" e una "grave".

A questa fase di studio sono seguiti nei mesi di settembre e ottobre 2013, 6 edizioni del primo evento formativo accreditato ECM che ha riguardato la normativa e le procedure di gestione delle terapie farmacologiche e, in relazione alla gestione del rischio clinico, l'approfondimento di alcuni aspetti relativi alla prevenzione degli errori di terapia durante le varie fasi della gestione del farmaco. Al corso hanno partecipato un totale di 242 operatori così suddivisi: 135 infermieri delle case di riposo (sul totale di 145 operanti in tutte le strutture convenzionate della Provincia), 27 MMG, 7 medici ospedalieri, 1 guardia medica e 8 medici di distretto insieme ad altri 64 operatori sanitari (infermieri di distretto, farmacisti ospedalieri, ecc.).

Il secondo evento formativo (novembre 2013-febbraio 2014), inquadrato come formazione sul campo secondo le norme ECM, ha avuto come obiettivo l'analisi dei processi nella gestione del farmaco nelle varie case di riposo, in particolare le fasi dalla prescrizione alla preparazione e alla somministrazione, la rilevazione delle aree critiche e la formulazione di ipotesi migliorative. È stato istituito un gruppo di lavoro per ogni distretto, composto da infermieri e medici delle varie strutture, coordinati da un MMG con il ruolo di conduttore di comunicazione tra pari (animatore di formazione). A quest'ultimo evento hanno partecipato 21 MMG e 71 infermieri, sono state raccolte le criticità nella gestione in sicurezza del farmaco e sono stati definiti dei percorsi di miglioramento attraverso la predisposizione di un documento relativo a una procedura condivisa per la prescrizione, la preparazione, la somministrazione e il monitoraggio del farmaco.

Considerazioni e conclusioni

"Primum non nocere" riassume la filosofia della dottrina di Ippocrate. Questa norma di etica professionale valida da tempo, dovrebbe guidare in primis ogni operatore sanitario.

Non basta raccogliere dati di buona qualità

TABELLA II.

Scheda prescrizione: identificazione del prescrittore.

Distretto	Casa	Identificazione univoca del prescrittore				
		Firma e timbro	Firma	Sigla	Nessuna	
1	A	-	82%	18%	-	
	B	22%	31%	48%	-	
2	A	-	38%	50%	12%	
	B	62%	38%	-	-	
	C	10%	80%	10%	-	
	D	-	-	-	100%	
	E	-	-	-	100%	
3	F	-	89%	11%	-	
	A	20%	-	-	80%	
	B	13%	74%	13%	-	
	C	-	80%	20%	-	
	4	A	78%	-	22%	-
		B	-	80%	20%	-
C		50%	17%	17%	17%	
5	A	15%	62%	23%	-	
	B	11%	28%	22%	39%	
	C	75%	-	-	25%	
	D	-	100%	-	-	

TABELLA III.

Scheda prescrizione: terapie condizionali.

Distretto	Casa	Condizionali con indicatori*		
		Specifici	Generici	Assenti
1	A			100%
	B	10%	10%	95%
2	A		80%	60%
	B		100%	
	C	100%	80%	20%
	D	33%		100%
	E			100%
	F	78%	11%	56%
3	A			100%
	B			100%
	C	100%	10%	100%
4	A		50%	50%
	B	29%	29%	86%
	C	33%	100%	33%
5	A	10%	10%	80%
	B	4%	13%	87%
	C	92%		18%
	D	33%	17%	67%

* Esempio di indicatore generico: tachipirina se febbre o se dolore. Esempio di indicatore specifico: tachipirina se TC > 37,5°C o se NRS > 4.

o strutturare percorsi metodologici corretti se non si interviene cercando di modificare i modelli culturali e le procedure operative. Si è cercato di fare proprio il concetto che gli errori, inevitabili per chi lavora, devono essere visti come un'opportunità finalizzata al miglioramento continuo della sicurezza, passando dalla cultura della colpevolizzazione alla cultura della gestione del rischio. Ne consegue che il fattore centrale nella prevenzione del rischio clinico è rappresentato dalla consapevolezza dei singoli professionisti sanitari dell'importanza che assume l'individuazione dell'errore e la segnalazione dello stesso per poterlo evitare in futuro, anche attraverso la ricerca di strumenti di integrazione e interazione corretti. Dall'analisi dei dati raccolti nella fase di audit, nella successiva fase osservazionale

e nella formazione sul campo, si possono trarre le seguenti indicazioni:

- la necessità di avere una scheda di terapia informatizzata unica, veicolata attraverso un software accessibile per tutte le CDR della Regione o almeno della Provincia, dove vengono registrati attraverso un prontuario farmaceutico informatizzato le specialità, il principio attivo, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, il numero e gli orari di somministrazione, affinché tutte le prescrizioni siano chiaramente leggibili e non diano adito a dubbi;
- l'opportunità di disporre di un applicativo computerizzato che segnali eventuali controindicazioni e interazioni;
- l'opportunità di valutare bene nella preparazione delle dosi da assumere, la miscelazione di farmaci, che posso-

no essere fisicamente o chimicamente incompatibili tra loro o con le soluzioni utilizzate per la diluizione, nonché la frantumazione delle compresse o l'apertura delle capsule solo quando viene indicato sulla scheda tecnica del farmaco e quando non vi è alcun rischio per l'operatore che compie tale operazione;

- l'opportunità di porre particolare attenzione alla somministrabilità dei farmaci attraverso sondino nasogastrico o PEG;
- la certezza di un'identificazione univoca dell'ospite, attraverso un archivio anagrafico computerizzato, inserendo la foto dell'ospite per evitare ogni errore anche da parte di personale infermieristico supplente o di nuova nomina;
- l'obbligo di ogni medico di sottoscrivere la scheda di terapia, così come ogni aggiunta o cancellatura apponendo data e firma leggibile, come previsto dalle norme di legge;
- la necessità di rivalutare periodicamente le schede delle terapie, eliminando le terapie non strettamente necessarie⁷;
- la necessità di periodici incontri di aggiornamento e formazione sul campo che vedono medici e infermieri insieme per condividere i processi assistenziali e di management;
- l'utilità di periodici audit, indispensabili per valutare attraverso indicatori di processo e di esito la qualità dell'assistenza, finalizzati a continui miglioramenti oltre che all'identificazione e alla gestione del rischio clinico (*risk management*);
- la nomina in ogni CDR di un coordinatore medico che insieme al coordinamento infermieristico condivide e attui percorsi di management e di assistenza con standard di qualità espressi e misurabili, affinché possano essere adottate procedure/protocolli codificati e condivisi da tutti gli operatori sanitari che operano all'interno della struttura.
- la necessità di una condivisione di percorsi a livello aziendale in modo da garantire una gestione omogenea dei pazienti anziani;
- la necessità di creare una continuità ospedale-territorio in particolare per la gestione del paziente fragile;
- l'opportunità di iniziare dei percorsi che prevedano la riconciliazione terapeutica

TABELLA IV.
Preparazione della terapia.

Distretto	Casa	Terapia preparata		Periodo tra preparazione e somministrazione
		Al momento	Prima	
1	A	3		
	B		3	1/2 h, 6 h, 24 h, fino a 3 giorni
2	A	3		
	B	3		
	C	3		
	D		3	Fino a 1 settimana
	E	3		
	F		3	Massimo ½ ora
3	A	3		
	B	3	3	Massimo ½ ora
	C	3		
4	A		3	Massimo ½ ora
	B		3	1-2 ore
	C	3		
5	A		3	Massimo ½ ora
	B	3	3	1 ora
	C		3	12 ore
	D		3	Massimo ½ ora

se il paziente è seguito per patologie diverse da più specialisti in modo da non creare situazioni di rischio dovuto all'aumentare del numero di farmaci prescritti.

Bibliografia

- Bond CA, Raehl CL, Franke T. *Medication errors in United States hospital*. Pharmacotherapy 2001;21:1023-36.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998;279:1200-5.
- Suh DC, Woodall BS, Shin SK, et al. *Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients*. Ann Pharmacother 2000;34:1373-9.
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Park BK. *Fortnightly review - Adverse drug reactions*. BMJ 1998;316:1295-8.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults*. J Am Geriatr Soc 2012;60:616-31.
- www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_675_allegato.pdf.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. *STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation*. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83.

TABELLA V.
Analisi secondo i criteri di Beers dei primi 50 principi attivi più prescritti nelle 10 strutture selezionate.

Rank	Principio attivo	N. schede	Indicazione	Evidenza
5	Ac. acetilsalicilico	307	Usare con cautela negli anziani con più di 80 anni	Debole
6	Quetiapina	211	Evitare in pazienti con demenza a meno che non sia l'ultima scelta	Forte
7	Promazina*	210	Evitare in pazienti con demenza a meno che non sia l'ultima scelta	Forte
10	Digossina	124	Evitare	Forte
11	Lorazepam*	124	Evitare per il trattamento dell'insonnia, dell'agitazione e del delirium	Forte
15	Aloperidolo*	109	Evitare in pazienti con demenza a meno che non sia l'ultima scelta	Forte
17	Triazolam	97	Evitare per il trattamento dell'insonnia, dell'agitazione e del delirium	Forte
18	Metoclopramide*	96	Evitare salvo in pazienti con gastroparesi	Forte
24	Sertralina	78	Usare con cautela	Forte
29	Ticlopidina	69	Evitare	Forte
38	Fenobarbital	52	Evitare	Forte
42	Citalopram	47	Usare con cautela	Forte
45	Diazepam*	43	Evitare per il trattamento dell'insonnia, dell'agitazione e del delirium	Forte
50	Zolpidem	39	Evitare l'uso cronico (> 90 gg)	Forte

Rank: posizione nella classifica dei principi attivi più prescritti; N. schede: numero delle schede terapia in cui è presente il principio attivo. * Principi attivi prescritti prevalentemente al bisogno.