

## FARMACOVIGILANZA

# L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico

### Introduzione

La Farmacovigilanza (FV) si occupa della rilevazione e valutazione delle reazioni avverse a farmaci ed è finalizzata ad identificare i potenziali rischi al fine di minimizzarli e se possibile eliminarli. Le reazioni avverse, definite nel D.Lgs. 95/2003 come *risposte ad un farmaco che siano nocive e non intenzionali e che avvengono alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche*, possono essere attese o inattese in base a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in relazione alla loro natura e gravità.

Accanto alle reazioni avverse, legate alle proprietà specifiche della terapia farmacologica, esistono eventi avversi legati all'errore e quindi potenzialmente prevenibili ed evitabili.

Anche in medicina è importante non perdere l'opportunità di imparare da ciò che gli errori possono insegnare.

### Definizione di errore

Secondo la definizione proposta dal *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)*, per **errore di terapia** si intende ogni evento avverso, indesiderabile, non intenzionale, prevenibile che può causare o portare ad un uso inappropriato del farmaco o ad un pericolo per il paziente. Tale episodio può essere dovuto ad errore di prescrizione, di trasmissione della prescrizione, etichettatura, confezionamento o denominazione, allestimento, dispensazione, distribuzione, somministrazione, educazione, monitoraggio ed uso<sup>1</sup>.

Se la FV valuta le reazioni avverse a farmaci legate alle proprietà farmacologiche e quindi intrinseche al farmaco stesso, la valutazione dell'errore di 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"<sup>2</sup>. Ovviamente il rischio clinico è legato anche ad altre tipologie di errori quali gli errori diagnostici, gli errori durante l'esecuzione di procedure invasive, e gli errori dovuti ad una scarsa gestione clinica in reparto, ad esempio per omissione di un aspetto importante delle procedure operative standard di assistenza. Queste tipologie di errori non vengono qui esaminate.

La *US Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisation (JCAHO)* ha individuato nell'ambito degli eventi sentinella (cioè degli eventi gravi, spesso evitabili legati al trattamento e all'assistenza erogata), collezionati mediante un processo di reporting spontaneo, alcuni indicatori per la sicurezza del paziente tra cui l'errore di terapia.

Gli eventi sentinella determinati da errori di terapia sono considerati talmente rilevanti per la sicurezza dei pazienti che sono stati inseriti all'interno di una delle cinque aree considerate prioritarie per lo sviluppo di indicatori di qualità dall'*Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)*<sup>3</sup>. Gli errori di terapia che determinano il decesso o gravi complicazioni sono infatti collocati all'interno dell'area "eventi sentinella" intendendo con questo termine gli eventi che non sarebbero mai dovuti accadere, indicativi di un mal funzionamento in uno o più punti del sistema. Il verificarsi anche di un solo caso impone la revisione di tutte le fasi e procedure che lo hanno determinato al fine di identificarne e rimuoverne le cause.

In molti paesi la rilevazione degli eventi sentinella è considerata un importante aspetto di sanità pubblica e ha portato ad attivare sistemi di monitoraggio. In Italia il Ministero della Salute ha recentemente elaborato in via sperimentale un "Protocollo per il monitoraggio degli eventi sentinella" pubblicato nel proprio sito Web al quale si rimanda il lettore per i dettagli<sup>4</sup>.

## Stima ed entità del fenomeno

Gli studi condotti negli USA<sup>5</sup> e in Australia<sup>6</sup> hanno dimostrato che fino al 16,6 % dei pazienti ricoverati in ospedale è colpito da un evento avverso.

In altri paesi quali il Regno Unito e la Nuova Zelanda, la percentuale degli eventi avversi è stimata rispettivamente del 10,8%<sup>7</sup> e del 12%<sup>8</sup>.

L'analisi retrospettiva delle cartelle è un metodo consolidato per scoprire gli eventi avversi e la metodologia della doppia review delle cartelle cliniche è stata quella più utilizzata in questi studi per valutare l'incidenza e la tipologia degli eventi avversi<sup>9</sup>.

I dati riportati in letteratura riguardano prevalentemente indagini e stime di errori in ambito ospedaliero e solo recentemente sono stati eseguiti studi al di fuori del percorso ospedaliero anche se in questo contesto risulta più difficile la stima del fenomeno. Un lavoro pubblicato nel 2003 sul *New England Journal of Medicine*<sup>10</sup> riporta i risultati di uno studio di coorte prospettico condotto su pazienti ambulatoriali per valutare tassi, tipi, gravità e prevedibilità degli eventi avversi a farmaci. Il 39% degli eventi avversi a farmaci riportati nello studio era prevenibile o migliorabile. In Olanda si stima che la percentuale degli errori di terapia sia compresa tra il 12% ed il 20% del totale degli errori.

Da uno studio condotto nel Regno Unito più di metà degli eventi registrati risulta dovuta ad errori legati all'uso dei farmaci e ad una gestione clinica in reparto non corretta<sup>7</sup>.

Gli errori nelle terapie farmacologiche possono avere importanti ripercussioni oltre che sulla salute del paziente anche sulla spesa sanitaria in quanto spesso richiedono ospedalizzazione o prolungamento della degenza per peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Purtroppo spesso restano misconosciuti per il timore di conseguenze medico-legali a carico dell'operatore direttamente responsabile, anche se è dimostrato che le cause di tali errori sono sicuramente multifattoriali e quindi riconducibili a mancanza di informazioni, poca comunicazione, calo di attenzione, stanchezza, ma soprattutto mancanza nella organizzazione dell'articolato processo che va dalla prescrizione alla preparazione e somministrazione del farmaco.

Il perverso meccanismo tra l'errore medico e la trattazione dello stesso da parte dei media non aiuta la corretta informazione dell'opinione pubblica.

È soltanto di pochi mesi fa la notizia del caso, comparso su tutti i quotidiani, del bambino deceduto in ospedale a causa della somministrazione in bolo di una fiala di Cloruro di Potassio (altamente letale) scambiata erroneamente con una di Cloruro di Sodio dall'aspetto esterno simile. Relativamente recente è anche il caso di una donna di sessantotto anni alla quale, per una serie di sviste e disattenzioni nella interpretazione della ricetta specialistica, è stata somministrata una dose di methotrexate superiore a quella indicata per la patologia (1000 mg invece di 15 mg) provocandone il decesso per gli effetti tossici. Un altro errore ad esito fatale pubblicato in letteratura è riferito al caso di decesso verificatosi dopo somministrazione errata di amfotericina B deossicolato in sostituzione della formulazione lipidica<sup>11</sup>.

Non mancano anche nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) segnalazioni sporadiche di errori di terapia soprattutto quando la reazione è grave o mette in pericolo la vita del paziente.

È recentissima la segnalazione dell'insorgenza di "epatite fulminante" in un bambino con meno di due anni d'età al quale per 4 giorni è stato somministrato 1gr/die di paracetamolo.

A volte invece l'autorità regolatoria ne viene a conoscenza dopo l'attivazione di procedimenti medico-legali anche se la segnalazione non è stata trasmessa alla RNF. È questo il caso del bambino di pochi mesi a cui è stato somministrato, con uso off-label, Narlisis<sup>®</sup> gocce controindicato per l'età e per lo più ad un dosaggio tossico provocandone la morte per arresto cardiocircolatorio.

Il fenomeno delle intossicazioni da farmaci è denunciato anche dai centri antiveleni (CAV) in Italia: il 34% delle richieste di consulenze è legato a incidenti dovuti ai farmaci e nel solo CAV di Milano le intossicazioni messe in relazione ad errori terapeutici sono risultate il 14% del totale<sup>12</sup>. Questi dati sono in linea con quanto osservato a livello internazionale<sup>13</sup>.

## Interventi di prevenzione

Gli interventi volti a prevenire gli errori di terapia riguardano prevalentemente due aree: quella del farmaco e quella più complessa della gestione della terapia.

La prevenzione delle reazioni avverse evitabili non può prescindere da specifici interventi rivolti al farmaco per far in modo che questo non diventi

fonte di errore. Tali interventi iniziano già nella fase di sviluppo di un farmaco prima ancora che il medicinale sia immesso in commercio e continuano per tutta la vita del prodotto.

È noto che un farmaco viene autorizzato all'immissione in commercio quando dalla documentazione presentata a supporto della registrazione si evidenzia un favorevole rapporto beneficio-rischio nella popolazione destinataria di quel medicinale. Negli ultimi anni, a livello internazionale, c'è stata un'evoluzione del concetto di gestione del rischio finalizzata a massimizzare il rapporto beneficio-rischio sia a livello di popolazione target sia del singolo individuo. Da una valutazione del rischio reattiva all'insorgenza di segnali si è passati ad un concetto di valutazione pro-attiva del rischio, finalizzata alla prevenzione degli eventi avversi. La necessità di una valutazione del rischio, quale processo fondamentale e continuo in tutta la vita del farmaco per la sicurezza, è stata riconosciuta anche dalla legislazione europea nella quale sono stati introdotti dei riferimenti al risk management (Regolamento CE 726/2004 e Direttiva 2001/83/CE). Il Risk Management System è costituito da un insieme di attività volte ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi relativi ai prodotti medicinali. Tali attività vengono implementate attraverso il Risk Management Plan (RMP) che rappresenta quindi una parte costituente del dossier di registrazione che le aziende farmaceutiche devono presentare ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio; un punto specifico del RMP è intitolato: "Medication errors". Le aziende farmaceutiche richiedenti la registrazione di un farmaco devono valutare, prima che inizi la commercializzazione, tutte le potenziali fonti di errore ed in particolare le seguenti:

- Nome: la presenza sul mercato di farmaci con nomi simili può causare confusione ed aumentare le possibilità di errore. A titolo di esempio si cita una Dear Doctor Letter<sup>14</sup> pubblicata nel 2004 dall'FDA in relazione ad errori terapeutici segnalati per confusione tra Reminyl® (galantamina idrobromide) autorizzata per alcune forme di malattia di Alzheimer e Amaryl® (glimepiride) indicato per il diabete mellito di tipo 2. La somministrazione di quest'ultimo farmaco al posto del primo ha determinato episodi di gravi ipoglicemie ed un decesso. In merito al nome dei farmaci il Comitato per i medicinali ad uso

umano dell'EMA, (CHMP), nell'aprile 2005 ha adottato una specifica linea-guida "*Guide on the acceptability of invented name for human medicinal products processed through the centralised procedure*". In tale linea-guida è previsto che il nome proposto per il medicinale soggetto a registrazione con procedura centralizzata sia valutato in relazione alla possibilità di creare problemi di salute pubblica e più in particolare potenziali rischi di sicurezza. È previsto inoltre che l'azienda titolare effettui il monitoraggio delle segnalazioni relative a "prescription errors/medication errors" indipendentemente dal fatto che da tali errori derivino o meno reazioni avverse. Un report sintetico di queste segnalazioni deve essere inserito nei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs).

- Presentazione: forma, colore, confezione. La presentazione del prodotto deve essere chiara: una scarsa differenziazione, ad esempio, di una confezione contenente una stessa forma farmaceutica ma con dosaggi diversi per adulti e bambini, rischia di esporre gli adulti a dosi inefficaci ed i bambini a sovradosaggio. Per questi ultimi, infatti, la probabilità di commettere errori nel somministrare i farmaci è più alta che in altre fasce di età sia per l'eterogeneità della popolazione pediatrica, sia per la frequente necessità di adattare il dosaggio al singolo paziente.
- Differenziazioni fisiche o visive dovrebbero essere prese in considerazione tra forme diverse dello stesso prodotto e tra altri prodotti comunemente autorizzati.
- Istruzioni per l'uso e via di somministrazione: è di fondamentale importanza che queste informazioni siano presentate in maniera chiara, comprensibile ed inequivocabile. Particolarmente delicata è la via di somministrazione, soprattutto nei casi in cui il ricorso ad una via diversa da quella autorizzata può mettere in pericolo la vita del paziente (es. nelle somministrazioni parenterali im e non ev); in questo caso le informazioni devono essere messe in risalto e maggiormente evidenziate, ad esempio con appositi box negli stampati. Anche quando la forma farmaceutica e le indicazioni terapeutiche sono chiare, vale la pena di precisare con particolare attenzione la via e la modalità di somministrazione (es. le gocce dei colliri, oppure le bustine di prodotti ad uso topico esterno non vanno ingeriti).

- Particolare attenzione deve essere rivolta ai farmaci con uno stretto margine terapeutico, significativa tossicità e potenziale sovradosaggio.
- Dovrebbero essere prese in considerazione modalità per prevenire l'ingestione accidentale da parte dei bambini. Gli errori identificati nella fase di sviluppo del farmaco, le cause ed i possibili rimedi insieme a relative proposte di strategie per la minimizzazione del rischio dovrebbero essere discusse nel piano di azione del Pharmacovigilance Plan.

L'esigenza di riconoscimento, analisi e prevenzione dell'errore è quindi molto sentita dal punto di vista regolatorio ed ha portato a sviluppi di nuove regole e all'elaborazione di ulteriori linee-guida.

Particolare attenzione è stata rivolta negli ultimi tempi alle potenzialità del foglio illustrativo posto nelle confezioni del farmaco quale strumento di informazione/istruzione per il paziente soprattutto per i medicinali che non prevedono l'obbligo di prescrizione medica. Un foglio illustrativo non sempre è facilmente comprensibile e a volte la lunghezza delle informazioni contenute può rilevarsi controproducente nel richiamare l'attenzione del paziente sulle istruzioni principali, facendone calare l'interesse con prematura interruzione di lettura.

Al riguardo, la Direttiva 2001/83/CE prevede l'obbligo per le aziende farmaceutiche di redigere un foglio illustrativo che rifletta i risultati di consultazioni con gruppi mirati di pazienti (*user testing*) al fine di garantirne la leggibilità, la chiarezza e la facilità d'impiego.

Per quanto riguarda gli interventi preventivi rivolti alla gestione della terapia, l'attivazione di sistemi di monitoraggio degli eventi sentinella in molti paesi ha permesso di analizzare le cause che generano gli errori e di adottare strategie per evitare che possano ripetersi o per minimizzare il rischio. A tale proposito, negli USA, sono stati attivati programmi specifici attraverso l'Institute for safe medication practices, in Francia attraverso il *French medication error reporting programme* (REEM)<sup>15,16</sup>. Alla fine del 2004 è stata istituita, da parte dell'OMS, la World Alliance for Patient Safety finalizzata a ridurre il numero di malattie, infermità e morti subite dai pazienti durante le cure sanitarie.

## Conclusioni

L'errore terapeutico è una realtà poco nota e poco documentata che tende ad emergere di tanto in tanto, nei casi ad esito più grave, più come fatto di cronaca attraverso i media che come rilevazione di sistema.

La gravità e l'entità del fenomeno, tuttavia, richiedono una maggiore apertura da parte degli operatori sanitari nei confronti della segnalazione spontanea degli eventi avversi derivati da errori terapeutici.

Le esperienze a livello internazionale nel settore del rischio clinico hanno dimostrato che dagli errori si può imparare, in quanto se opportunamente segnalati possono essere analizzati nella causa e corretti per evitare che si ripetano o per ridurre la gravità dell'evento avverso che ne può derivare.

Pertanto un adeguato monitoraggio degli eventi avversi legati ad uso improprio dei farmaci e la successiva valutazione degli stessi nell'ambito della FV possono permettere l'adozione di misure preventive finalizzate a minimizzare il rischio per il paziente e contenere la spesa sanitaria.

A tal fine particolare rilevanza assume la necessità della 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. **bif**

## Bibliografia

1. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention – NCCMPERP. [www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)
2. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
3. Millar J, Matkic S and the Members of OECD Patient Safety Panel. OECD Health Technical Papers n.18. Selecting indicators for patient safety at the health system level in OECD countries, 2004.
4. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/qualita/qualita.jsp>.
5. Brennan TA, Leape LL, Laird MN, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients. N Engl J Med 1991; 324: 370-6.
6. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, et al. The quality in Australian health care study. Med J Aust 1995; 163: 458-71.
7. Woloshynowych M, Neale G, Vincet C. Adverse events in

- hospitalised patients: a pilot study and preliminary findings. *Clinical Governance Bulletin*, Vol. 1, N. 2 settembre 2000, pag. 2-3.
8. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J* 2002; 115: U271.
  9. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 145-51.
  10. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Patient safety: adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
  11. Mohr JF, Hall AC, Ericsson CD, Ostrosky-Zeichner L. Fatal amphotericin B overdose due to administration of nonlipid formulation instead of lipid formulation. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 426-8.
  12. Davanzo f, Settimi L, Manfrè S, et al. Intossicazioni da farmaci in Italia: la casistica presa in esame dal centro antiveleni di Milano nel 2004. *Not Ist Super Sanità* 2005; 18: III-IV.
  13. Watson AW, Litovitz TL, Schuartz WK, et al. 2003 Annual report of the American Association of Poison control Centres Toxic Exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 335-421.
  14. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/reminyl\\_DHCP.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/reminyl_DHCP.htm)
  15. Dufay E, Schmitt E, Kettani C, Calop J. Un réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse. *Pharm Hosp* 1998; 33: 14-8.
  16. Dufay E, Schmitt E, Kettani C, Calop J. Un réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse: le réseau REEM. *Pharm Hosp* 2000; 35: 20-1.

## a proposito di...

## Farmaci di fascia C

*Il Decreto Legge n. 87/2005<sup>1</sup>, "Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale", è stato convertito nella Legge n. 149/2005, in vigore dal 30 Luglio scorso<sup>2</sup>.*

*Nella conversione in Legge, relativamente alle misure riguardanti i farmaci appartenenti alla fascia C, il testo del Decreto ha subito delle modifiche e delle integrazioni:*

- *il farmacista non è più tenuto ma "è obbligato, sulla base della sua specifica competenza professionale" ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali bioequivalenti con un prezzo minore rispetto a quello del medicinale prescritto dal medico;*
- *il farmacista che non ottempera all'obbligo di cui sopra è soggetto ad una sanzione amministrativa (da € 258,23 a 1549,37); in caso di reiterazione delle violazioni può essere disposta la chiusura temporanea della farmacia per un periodo non inferiore a quindici giorni;*
- *una o più copie della lista di trasparenza dei farmaci in fascia C devono essere poste in modo ben visibile al pubblico all'interno di ciascuna farmacia;*
- *diminuzioni del prezzo dei farmaci classificati in fascia C sono possibili in qualunque momento mentre, come già stabilito dal precedente Decreto Legge, variazioni in aumento sono consentite soltanto nel mese di gennaio di ogni anno dispari.*

*La Legge 149/2005 ha introdotto ulteriori misure che non riguardano solo il contenimento del prezzo dei farmaci in fascia C. I farmaci generici vengono formalmente definiti "medicinali equivalenti": le aziende titolari dell'AIC, entro novanta giorni dall'entrata in vigore della Legge, devono apporre sulle confezioni la nuova dicitura.*

*L'Agenzia Italiana del Farmaco, entro novanta giorni dall'entrata in vigore della Legge, individuerà tra i farmaci le specialità per le quali possono essere previste confezioni monodose o confezioni contenenti una singola unità posologica.*

*Entro il 31 dicembre 2005, infine, sulle confezioni esterne sia dei farmaci etici che dei rimedi fitoterapici ed omeopatici, dovrà essere riportato il nome commerciale del prodotto in carattere Braille.*

### Riferimenti normativi

1. Decreto Legge n. 87 del 27 maggio 2005. G.U. n. 124 del 30 maggio 2005.
2. Legge n. 149 del 26 luglio 2005. G.U. n. 175 del 29 luglio 2005.