



manager&evidence health

Farmaci Consigli per evitare e prevenire gli Adverse drug events negli ospedali

Ma l'«Ade» può attendere

**Ogni anno negli Usa
770mila pazienti
sono colpiti
da reazioni avverse
provocate dai farmaci
Gli ospedali possono
evitare i costi in più
di questi errori
grazie a una serie
di contromisure**

di Antonino Cartabellotta *

Ogni anno, negli Stati Uniti, oltre 770mila pazienti sono danneggiati in seguito a eventi avversi da farmaci, altrimenti chiamati "adverse drug events" (Ade): i costi stimati per ciascun ospedale sono di 1,5-5,6 milioni di dollari l'anno, con esclusione sia delle "Ade", che non determinano ricovero ospedaliero, sia dei costi correlati alle controversie legali e alle sequele, più o meno permanenti, dei pazienti. Nel 1999 l'Institute of medicine, esaminando le cause degli errori medici e i conseguenti danni ai pazienti, concludeva che la soluzione migliore è «building a safer health system». In altre parole, solo considerando l'errore come «difetto del sistema e non del singolo professionista» è possibile mettere in atto le contromisure necessarie a ridurre il rischio di errori e di conseguenze per i pazienti.

Affronteremo il problema in punti successivi. E cioè:

- l'impatto economico delle Ade;
- l'imprevedibilità delle Ade;
- l'errore come causa di Ade;
- i sistemi informatici per riconoscere e prevenire le Ade;
- altri strumenti.

L'impatto economico delle Ade

I danni al paziente conseguenti a una terapia farmacologica sono

Il quesito

Tra le aree che riguardano la gestione del rischio clinico - citato nell'articolo sugli indicatori di qualità (dicembre 2001) - le reazioni avverse da farmaci hanno un impatto considerevole sulla qualità e sui costi dell'assistenza. Quali prove di efficacia esistono sui sistemi informatici in grado di monitorare e prevenire tali eventi?

Lettera firmata

tra i più comuni eventi avversi che si verificano in ospedale: il tasso delle Ade varia da 2 a 7 per 100 ricoveri, anche se è molto difficile calcolare l'incidenza a causa della variabilità con cui vengono riconosciuti e identificati gli eventi avversi.

Le Ade comprendono un ampio range di situazioni cliniche: dalla banale reazione cutanea, sino alla morte del paziente. In particolare, Thomas e coll. stimano che il 9,7% delle Ade causa una disabilità permanente; Classen e coll. stimano che i pazienti con Ade hanno un rischio di morte all'incirca doppio.

In questi pazienti la durata della degenza è più lunga (da uno a cinque giorni) e più costosa (in media di 9mila dollari), anche se è

* GIMBE - Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze



la natura dell'Ade a condizionare in maniera differente durata della degenza e costi: da 677 dollari per almeno 18 ore addizionali di ricovero per il "prurito" fino a 9.022 dollari e sei giornate di ricovero in più per una febbre da farmaci. Un altro studio dimostra che i pazienti con Ade severe (aritmie, depressione midollare, depressione del sistema nervoso centrale, convulsioni, emorragie) avevano una degenza media di 20 giorni, quelli con Ade di severità intermedia di 13 giorni, quelli senza Ade di 5 giorni. I rispettivi costi, per le tre categorie di pazienti, erano di 38.007 \$, 22.474 \$ e 6.320 \$.

Pertanto, le Ade e le loro conseguenze determinano un considerevole incremento dei costi: in relazione alle dimensioni del nosocomio, negli Stati Uniti le stime parlano, per ciascuna struttura, di 1,5-5,6 milioni di dollari all'anno, costi che, dopo l'avvento della managed care, non vengono più ricoperti interamente dalle compagnie assicurative.

L'imprevedibilità delle Ade

È molto difficile prevedere in quali pazienti si verificherà un'Ade e quale sarà il farmaco responsabile, perché le evidenze disponibili non hanno ancora identificato, tranne rare eccezioni, validi fattori predittivi.

Per ciò che riguarda le caratteristiche del paziente, a causa della estrema eterogeneità della popolazione, se alcuni fattori - età avanzata, severità della malattia, "intensità" del trattamento, poli-farmacia - sono variamente asso-

Alcuni numeri da non sottovalutare

- Nei pazienti ospedalizzati con Ade la degenza media aumenta di 8-12 giorni.
- La stima dei costi aggiuntivi per ciascuna ospedalizzazione varia da \$ 16.000 a \$ 24.000.
- Evidenze di buona qualità documentano che, utilizzando sistemi informatici, è possibile prevenire il 28-95% delle Ade.
- I sistemi informatici per la prescrizione di farmaci sono in grado di prevenire l'84% degli errori di dosaggio, frequenza e modali-

tà di somministrazione.

● Negli Stati Uniti si stima che gli ospedali possano risparmiare almeno \$ 500.000/anno in costi diretti, grazie all'impiego dei sistemi informatici.

● Rispetto a quanto accade in altri Paesi, in Italia manca un supporto istituzionale che integri la continua verifica dell'appropriatezza prescrittiva, il monitoraggio degli errori e l'impiego di tecnologie informatiche avanzate.

ciati all'Ade, non è possibile prevedere una precisa relazione causa-effetto. Riguardo al setting assistenziale, è noto che le Ade che si verificano nelle unità di terapia intensiva, determinano conseguenze più gravi per la vita dei pazienti. Nemmeno il tipo di farmaco è un accurato elemento predittivo: infatti, se è vero che nessuna molecola è

priva di effetti avversi, la loro conoscenza - scarsa al momento della commercializzazione - si costruisce progressivamente durante la sorveglianza post-marketing. Diverse classi di farmaci sono maggiormente impu-

tate quale causa di Ade: antibiotici (19-30% dei casi), analgesici (7-30%), soluzioni elettrolitiche (1-10%), farmaci cardiovascolari (8-18%), sedativi (4-8%), antineoplastici (7-8%), anticoagulanti-antiaggreganti (1,3-3%).

L'errore, causa di Ade

Gli errori possono verificarsi in qualunque momento del processo terapeutico: nella fase di prescrizione (39-49%), di trascrizione (11-12%) - il trasferimento manuale della decisione terapeutica nella scheda del paziente - di distribuzione (11-14%) e di somministrazione (26-38%). Pertanto, la responsabilità dell'errore può essere del clinico, del farmacista, del personale infermieristico. Negli studi che hanno analizzato in dettaglio le cause di Ade (vedi ta-

Gli "effetti indesiderati" determinano un incremento dei costi per le strutture spesso non ricoperto dalle assicurazioni

Cause di eventi avversi da farmaci

	Bates et al.	Leape et al.	Lesar et al.	Thomas et al.
Errori di dosaggio	31	28	58	8
Allergia nota	4	8	13	6
Scambio di farmaco/paziente	4	9	5	21
Via di somministrazione	10	2	3	NR
Frequenza di somministrazione	17	6	NR	5



bella), si evidenziano numerosi gap di conoscenza-informazione in grado di determinare gli errori dei professionisti. Altri errori meno frequenti non riportati in tabella, includono: mancata somministrazione di una dose (7%), tecnica di somministrazione errata (6%), prescrizione illeggibile (6%), somministrazione ripetuta (5%), interazione farmacologica (3-5%), errori di funzionamento delle attrezzature (1%) - a esempio le pompe di infusione - monitoraggio inadeguato (1%), errori di preparazione (1%).

I sistemi informatici per riconoscere e prevenire le Ade

L'attuale sistema di reporting delle Ade è affidato sia alla capacità dei clinici (e degli infermieri, ove responsabilizzati) di riconoscerle, sia alla loro "disponibilità" a riportarle su supporto cartaceo (solitamente la cartella clinica). Attraverso questo sistema è possibile individuare solo una minima percentuale di Ade (circa il 6%). Numerosi studi hanno dimostrato che, grazie all'utilizzo dei sistemi informatici è possibile prevenire sino al 28-95% delle Ade. Tali sistemi hanno due principali modalità di intervento: la prescrizione automatizzata e il riconoscimento precoce dell'Ade. Almeno due studi attribuiscono il 42-60% delle Ade a un dosaggio eccessivo del farmaco in relazione alle caratteristiche del paziente (peso, malattie concomitanti, funzione renale); i sistemi informatici permettono ai medici di considerare questi fattori al momento della prescrizione al fine di ottimizzare i dosaggi. La

seconda modalità di funzionamento fa sì che, anche se l'Ade non è prevenibile, i sistemi informatici possono riconoscerla precocemente permettendo agli operatori sanitari di intervenire, mitigando gli effetti della reazione avversa. Lunghi dal poter essere completi, riportere- mo di seguito alcune evidenze che documenta-

no l'efficacia di tali sistemi. Eccoli in sintesi.

- Il sistema Help («Health evaluation through logical processing») identifica i pazienti a elevato rischio di Ade, attraverso il monitoraggio continuo di alcuni indicatori: rash cutaneo, modificazioni della frequenza respiratoria e

cardiaca, alterazioni dell'udito e dello stato mentale, convulsioni, reazioni anafilattiche, diarrea, febbre. In presenza di uno o più di tali segni e di alterazioni di indagini di laboratorio, di livelli ematici estremi di alcuni

farmaci, di dosaggio inappropriato in relazione all'età/peso/ funzione renale del paziente, il sistema allerta gli operatori sani-

tari. I risultati dell'applicazione del sistema Help non necessitano alcun commento: dal numero di Ade - "riportate volontariamente" - dagli operatori sanitari (9 nel periodo 1988-89), si è passati a 401 Ade identificate nel 1989-90 e a 598 nel 1990-91.

- Altro sistema è quello che monitora il dosaggio degli antibiotici in relazione alla funzione renale, così da identificare precocemente i pazienti che ricevono dosi eccessive di farmaco. Il sistema, ottimizzando il numero e la durata delle somministrazioni, oltre ai costi della terapia antibiotica e alla degenza media (tabella in pagina), riduce drammaticamente il numero delle Ade.

- Sistemi di identificazione allergie. Grazie all'integrazione delle cartelle cliniche con i dati della farmacia ospedaliera, del laboratorio e di altri data base, i farma-

Dal 42 al 60% delle reazioni avverse è colpa di dosi eccessive in relazione alle caratteristiche del paziente

cisti identificano precocemente le allergie a farmaci, nonché le interazioni farmacologiche e alimentari. Il sistema consente anche di monitorare i livelli ematici dei farmaci al fine di prevenire le Ade dovute a

eccesso di dose. L'immediata "notifica" al clinico, da parte del farmacista, di una possibile Ade offre la possibilità di sospendere/

In molti casi è il gap di conoscenza e informazione a provocare gli errori di medici, farmacisti e infermieri

I risultati dello studio di R.S. Evans et al.

	Prima	Dopo
Dose media	10,10	8,90
Media grammi	9,70	8,70
Costo medio (\$)	92,96	80,62
N° Ade	82	14
Durata degenza	7,0	6,6



sostituire il farmaco "incriminato" evitando l'evoluzione dell'Ade verso forme più severe. Grazie a questo sistema di riconoscimento precoce delle allergie, nel 99% dei casi veniva prescritto un farmaco differente e, nel periodo 1990-91, solo 8 Ade erano conseguenti a reazioni allergiche.

- Il «Brigham integrated computer system» (Bics) è un sistema integrato di gestione di dati clinici, amministrativi ed economici che prevede la prescrizione informatizzata dei farmaci e identifica le diverse combinazioni prescrittive e di risultati di laboratorio che segnalano una possibile Ade. Su un totale di 617 Ade identificate, la revisione delle cartelle cliniche ha permesso di identificare un numero maggiore di Ade (398), rispetto alla reportistica volontaria (23) e al monitoraggio informatico (275), risultato, comunque, molto più efficiente perché, rispetto alla revisione delle cartelle cliniche, consente un notevole risparmio di tempo.

- Sistemi di prescrizione informatizzata. Richiedono al medico di indicare il nome del farmaco, il dosaggio, la via e la frequenza di somministrazione, e consentono di ridurre fino all'84% degli errori di scambio di farmaci, di dosaggio, frequenza e via di somministrazione; inoltre, azzerano le Ade conseguenti a richieste illeggibili. Uno studio condotto al «Brigham and women's hospital», ha dimostrato che questi sistemi riducono in maniera significativa gli errori prescrittivi e l'incidenza di Ade; nello studio di Bates e coll., l'incidenza di Ade prevedibili è stata ridotta di almeno il

17%.
- «Regenstrief medical record system» (Rmrs). È una cartella clinica informatizzata in uso al

.....
I sistemi informatici di monitoraggio sono molto spesso in grado di riconoscere e prevenire gli "adverse events"
.....

«Wishard memorial hospital». Overhage e coll. hanno valutato se, in occasione delle prescrizioni di farmaci, suggerire i cosiddetti "corollary orders", può contribuire a ridurre gli errori. L'ipotesi dei ricercatori si basa sul fatto che un adeguato monitoraggio, attraverso tali indagini, possa contribuire alla riduzione degli errori e delle Ade. A esempio, nei pazienti ai quali viene prescritta eparina, il sistema offre la possibilità di richiedere una conta piastrinica; in quelli che ricevono supplementi di potassio, invece, il monitoraggio degli elettroliti. I risultati dimostrano che i medici che avevano la possibilità di richiedere tali test effettuavano un numero doppio di richieste di test, rispetto ai colleghi ai quali non veniva offerta questa possibilità (46,3% vs 21,9%). Il numero di Ade per i pazienti assistiti dai medici che utilizzavano la prescrizione informatizzata era di un terzo inferiore, rispetto a quelli assistiti da colleghi che prescrivevano in maniera tradizionale.

- I sistemi di "alert". Presso il «Good samaritan regional medical center» è stato sviluppato un sistema per identificare e "allertare" gli operatori sanitari su errori prescrittivi e Ade. Il sistema contiene svariate tipologie di informazioni relative al paziente: dati demografici, prescrizioni di farmaci, allergie, dati di laboratorio e strumentali. Il sistema prevede due tipi di "alert": la prima categoria - "alert" di prevenzione primaria - identifica possibili errori prescrittivi e raccomanda la loro correzione. A esempio, se in un paziente in terapia con digossina viene rilevato un valore di potassio ai limiti inferiori e/o una digossinemia elevata, il sistema raccomanda la somministrazione di potassio o la riduzione del dosaggio di digossina. Gli "alert" di prevenzione secondaria, invece, indicano una potenziale Ade: a esempio in un paziente con delirio, il sistema invita l'operatore sanitario a rivedere tutti i farmaci assunti per verificare se può trattarsi di un'Ade. I risultati dello studio indicano che il sistema consente di identificare e prevenire errori di prescrizione e Ade altrimenti non riconosciute, anche se il numero di "alert" falsamente positivi non è trascurabile.

Altri strumenti

Accanto ai sistemi informatici è opportuno ricordare che esisto-

I risultati dello studio di R.A. Raschke et al.

	Identificazione errori di prescrizione	Riconoscimento precoce di Ade
Totale "alert"	803	313
"Alert" veri positivi	490	106
Eventi non riconosciuti dal medico	238	27



no altri sistemi per migliorare il sistema di segnalazione, monitoraggio e prevenzione delle Ade.

- Normative istituzionali. In Italia il sistema della farmacovigilanza è regolato da due leggi, una del 1987 e una del 1997, che impongono ai medici di segnalare all'autorità centrale tutti i casi di Ade identificate che vengono poi classificate e registrate in un data base.

- Migliorare il riconoscimento delle Ade. Considerato che gli operatori sanitari spesso non riconoscono gli effetti collaterali dei farmaci, è necessario pianificare adeguati processi educazionali al fine di una migliore identificazione di segni e sintomi potenzialmente indicativi di Ade.

- Favorire la segnalazione delle Ade. Gli errori non riportati rendono impossibile costruire il sistema informativo necessario a mettere in atto le strategie preventive. Considerato che è molto difficile "ammettere di aver sbagliato", bisogna migliorare il clima tra operatori sanitari e tra questi e i pazienti: in particolare, è fondamentale evitare il timore di ripercussioni medico-legali.

- Favorire la collaborazione tra clinici e farmacisti. Al "Brigham and women's hospital" la percentuale di Ade nell'unità di terapia intensiva è stata ridotta da 33 per 1.000/giorni/paziente a 11,6 per

1.000/giorni/paziente, grazie alla collaborazione attiva di un farmacista durante le discussioni dei casi con il team dei clinici. L'ospedale stima che, utilizzando il tempo del farmacista in maniera diversa, ha ridotto i costi di circa \$ 270.000/anno.

La revisione della Cochrane Collaboration

Una revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha valutato l'efficacia dei supporti informatici nel mantenere il dosaggio ematico di farmaci a elevata tossicità.

Grazie a un'esaustiva ricerca bibliografica (registro specializzato del Cochrane effective practice and organization of care group, Medline, Embase, ricerca manuale in riviste specialistiche, contatto con esperti del settore) sono state identificate 15 sperimentazioni cliniche (1.229 pazienti) che rispondevano ai criteri d'inclusione.

Tutti gli studi inclusi erano condotti in setting ospedalieri per acuti; i farmaci presi in considerazione erano teofilli-

na, warfarin, eparina, aminoglicosidi, nitroprussiato, lidocaina, ossitocina, midazolam; l'intervento riguardava nella maggior parte degli studi la prescrizione del medico, ma in alcuni studi anche il farmacista o l'infermiere.

In generale, i supporti computerizzati per il dosaggio di farmaci a elevata tossicità forniscono benefici significativi riducendo: il tempo necessario per raggiungere le dosi terapeutiche, i livelli di tossicità plasmatica del farmaco, le reazioni avverse e la durata della degenza.

Sono necessari ulteriori studi per confermare se, quanto dimostrato in setting specialistici può essere ottenuto anche nella pratica routinaria.

- Migliorare i sistemi di somministrazione e monitoraggio utilizzati dal personale infermieristico. Includono l'utilizzo di farmaci con codici a barre e di avvertenze particolari per farmaci a elevata probabilità di Ade, quali insulina, oppiacei, cloruro di potassio, anticoagulanti.

In conclusione, le Ade, e più in generale la categoria degli errori medici, derivano da una complessa interazione tra operatori sanitari (clinici, farmacisti, infermieri), farmaci e paziente. Tali eventi, oltre ad avere un considerevole impatto sui costi, possono determinare danni irreversibili per i pazienti sino alla disabilità e alla morte. Sebbene non esista ancora un sistema

che predica accuratamente le Ade, i sistemi informatici sono efficaci nel prevenire tali eventi avversi attraverso il monitoraggio del paziente, delle Ade, e delle modalità di prescrizione, oltre che integrando i dati clinici con quelli della farmacia e del laboratorio. Grazie al riconoscimento e alla prevenzione delle Ade esistono buone evidenze che tali sistemi riducano rischi e costi dell'assistenza, migliorandone al tempo stesso la qualità. Tali strumenti, in ogni caso, non sono sostitutivi, ma solo integrativi, di altre strategie utilizzate per la prevenzione delle Ade. Rimane da verificare quale possa essere il loro impatto nel nostro sistema sanitario, ancora agli albori delle applicazioni informatiche, forse più per inspiegabile protezionismo culturale che per oggettive difficoltà tecnologiche.

**Altri strumenti,
oltre a quelli
che usano il computer,
sono in grado
di far migliorare
i target di segnalazione**



Riferimenti bibliografici

- Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al. *Adverse Drug Events in Hospitalized Patients*. JAMA 1997;277:301-6.
- Bates D.W., Spell N., Cullen D.J. et al. *The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients*. JAMA 1997;277:307-11.
- Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al. *Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events*. JAMA 1995;274:29-34.
- Raschke R.A., Collihore B., Wunderlich T.A. et al. *A Computer Alert System to Prevent Injury from Adverse Drug Events*. JAMA 1998;280:1317-20.
- Thomas E.J., Studdert D.M., Newhouse J.P. et al. *Costs of Medical Injuries in Utah and Colorado*. Inquiry 1999;36:255-64.
- Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. et al. *The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II*. N. Engl. J. Med. 1991;324:377-84.
- Jha A.K., Kuperman G.J., Teich J.M. et al. *Identifying Adverse Drug Events: Development of a Computer-Based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report*. J. Am. Med. Inform. Assoc. 1998;5:305-14.
- Bates D.W., Boyle D.L., Vander Vliet M.B. et al. *Relationship Between Medication Errors and Adverse Drug Events*. J. Gen. Intern. Med. 1995;10:199-205.
- General Accounting Office (U.S.). *Adverse Drug Events*. GAO/HEHS-00-21; Jan 2000.
- Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C. et al. *Prevention of Adverse Drug Events through Computerized Surveillance*. Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care 1992:437-41.
- Thomas E.J., Studdert D.M., Burstin H.R. et al. *Incidence and Types of Adverse Events and Negligent Care in Utah and Colorado*. Med. Care 2000;38:261-71.
- Evans R.S., Classen D.C., Stevens L.E. et al. *Using a Hospital Information System to Assess the Effects of Adverse Drug Events*. Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care 1993:161-5.
- Bates D.W., Miller E.B., Cullen D.J. et al. *Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients*. Arch. Intern. Med. 1999;159:2553-60.
- Food and Drug Administration (U.S.). *From Test Tube to Patient: Improving Health Through Human Drugs*. DHHS Publication No. (FDA) 99-3168. Rockville (MD): Food and Drug Administration;1999.
- Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S.. *Factors Related to Errors in Medication Prescribing*. JAMA 1997;277:312-7.
- Leape L.L., Bates D.W., Cullen D.J. et al. *Systems Analysis of Adverse Drug Events*. JAMA 1995;274:35-43.
- Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C. et al. *Evaluation of a Computer-Assisted Antibiotic Dose Monitor*. Ann. Pharmacother. 1999;33:1026-31.
- Bates D.W., Teich J.M., Lee J. et al. *The Impact of Computerized Physician Order Entry on Medication Error Prevention*. J. Am. Med. Assoc. 1999;6:313-21.
- Bates D.W., Leape L.L., Cullen D.J. et al. *Effect of Computerized Physician Order Entry and a Team Intervention on Prevention of Serious Medication Errors*. JAMA 1998;280:1311-16.
- Overhage J.M., Tierney W.M., Zhou X. et al. *A Randomized Trial of "Corollary Orders" to Prevent Errors of Omission*. J. Am. Med. Assoc. 1997;4:364-75.
- Sexton J.B., Thomas E.J., Helmreich R.L. *Error, Stress, and Teamwork in Medicine and Aviation: Cross-Sectional Surveys*. BMJ 2000;320:745-9.
- Leape L.L., Cullen D.J., Clapp M.D. et al. *Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit*. JAMA 1999;282:267-70.
- Schaubhut R.M., Jones C. *A System Approach to Medication Error Reduction*. J. Nurs. Care Qual. 2000;14:13-27.
- Walton R.T., Harvey E., Dovey S., Freemantle N. *Computerised Advice on Drug Dosage to Improve Prescribing Practice (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.