
La Sicurezza della Terapia Farmacologica 31

Hooi Cheng Soon, Pierangelo Geppetti, Luigi Francesco Iannone, Chiara Lupi, Boon Phiauw Kho

31.1 Introduzione

Garantire la sicurezza dei pazienti durante le procedure assistenziali è fondamentale per un sistema sanitario efficiente [1]. Una forte cultura dell'organizzazione della sicurezza e qualità consente di essere maggiormente preparati per le eventuali emergenze, per promuovere una migliore salute della popolazione e contribuire al raggiungimento di una copertura sanitaria universale [2]. La farmacoterapia è il più comune intervento terapeutico in ambito sanitario. Nonostante l'intenzione di portare un beneficio ai pazienti, in alcuni casi l'efficacia dei farmaci è alterata da azioni che portano ad errori terapeutici evitabili che possono mettere a rischio la salute dei pazienti [2].

Cure sicure richiedono che tutti gli individui, inclusi i pazienti e *caregiver*, siano tutelati dal danno farmacologico. Un errore di trattamento è definito dall'*United States National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* come "ogni evento prevedibile che possa causare o portare ad un uso inappropriato dei farmaci o danno al paziente mentre il trattamento è gestito dal professionista sanitario, dal paziente o dal consumatore. Questi eventi possono essere correlati alla pratica professionale, e prodotti da procedure assistenziali, incluse la prescrizione, comunicazione, etichettatura, imballaggio e nomenclatura del prodotto nonché dispensazione, distribuzione, somministrazione, educazione, monitoraggio ed infine uso" [3].

Le pratiche terapeutiche non sicure che portano ad errori terapeutici sono tra le principali cause di morbilità e mortalità nell'erogazione dei servizi sanitari. Un documento sulla sicurezza dei farmaci rilasciato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2019 mostra che errori nel trattamento arrecano danno a milioni di pazienti ogni anno [4]. Il conseguente peso economico stimato è di circa 42 miliardi di dollari (USD) ogni anno, rappresentando l'1% della spesa sanitaria globale [5]. Ma il fatto più importante è che questi errori sono prevedibili. Identificare le cause

H. C. Soon
Department of Pharmacy, Kulim Hospital, Kedah,
Malaysia

P. Geppetti - C. Lupi
Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia,
Università di Firenze
Centro Cefalee, AOU Careggi, Firenze
e-mail: pierangelo.geppetti@unifi.it;
chiara.lupi@unifi.it

L. F. Iannone
Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia,
Università di Firenze
e-mail: luigifrancesco.iannone@unifi.it

B. P. Kho
Department of Pharmacy, Sarawak General Hospital,
Sarawak, Malaysia

di errori e costruire sistemi di tutela nel sistema sanitario sono passaggi chiave per garantire servizi sanitari sicuri, di qualità, personalizzati, tempestivi, equi, efficienti ed integrati.

31.1.1 Focus sulla transizione dell'assistenza, politerapia e situazioni ad alto rischio

Gli errori terapeutici si verificano spesso a causa del gap tra il processo di uso dei farmaci, dalla prescrizione e richiesta alla trascrizione/documentazione e dalla preparazione e dispensazione alla somministrazione e monitoraggio dei farmaci. I punti di transizione dell'assistenza, come ricoveri in ospedale da una comunità o dall'assistenza primaria, un trasferimento da una area dell'ospedale all'altra o la dimissione dall'ospedale ad un altro ambiente di cura, sono particolarmente suscettibili di produrre errori terapeutici [2]. I farmaci prescritti possono essere controindicati singolarmente o in combinazione con i suoi farmaci concomitanti per un particolare paziente. Il rischio di arrecare danno è ulteriormente aumentato in situazioni ad alto rischio associate con l'uso di farmaci definiti a loro volta ad alto rischio. Le evidenze disponibili indicano che una quota sostanziale di danni correlati al trattamento è concentrato nelle condizioni di politerapia e nelle situazioni ad alto rischio. Nel marzo 2017, l'OMS ha lanciato il terzo *Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm* con l'obiettivo di ridurre il rischio di danno severo prevedibile relativo al trattamento del 50% nei prossimi 5 anni a livello globale [5]. È stato previsto che quando queste

aree saranno adeguatamente gestite, il rischio di danno evitabile potrebbe essere significativamente ridotto, portando ad un aumento della fiducia dei pazienti verso il sistema sanitario, così come la soddisfazione sul lavoro degli operatori sanitari, ottenendo ospedali e cure primarie più sicuri.

31.1.2 Obiettivi Formativi

Questo capitolo ha l'obiettivo di evidenziare i rischi intrinseci e le debolezze nel processo di utilizzo dei farmaci in strutture sanitarie, concentrandosi sulle tre aree principali identificate come aventi il maggior carico di danno, nonché sulle strategie che possono essere applicate per mitigarli. Dopo aver completato questo capitolo, i lettori potranno apprezzare la prevalenza e l'incidenza di problemi comuni sulla sicurezza dei farmaci, così come gli approcci che possono essere utilizzati per ridurre il danno prevedibile da farmaci durante le transizioni assistenziali, la politerapia e le situazioni ad alto rischio. L'erogazione dei servizi sanitari richiede un coinvolgimento multidisciplinare e questo capitolo ha anche l'obiettivo di coinvolgere studenti e medici appartenenti a diverse specialità per garantire insieme la sicurezza dei trattamenti.

31.1.3 Obiettivi Formativi: Apprendimento e Performance

31.1.3.1 Requisiti di Apprendimento

Alla fine di questo capitolo, un professionista sanitario dovrebbe aver appreso:

- La relazione tra errori terapeutici ed eventi avversi da farmaci (ADE).

- La scala degli errori terapeutici nelle tre aree principali della sicurezza farmacologica.
- Punti comuni nel processo di utilizzo dei farmaci dove possono verificarsi errori.
- Modi per garantire la sicurezza dei farmaci nelle tre aree principali di sicurezza dei farmaci.
- I vantaggi dell'approccio interprofessionale.

31.1.3.2 *Requisiti di performance*

Operatori sanitari che comprendono che gli errori terapeutici sono danni prevenibili e che possano valutare i rischi di danni associati con le tre aree prioritarie della sicurezza farmacologica si impegnerà a:

- Migliorare la qualità e la disponibilità delle informazioni durante le transizioni assistenziali.
- Coinvolgere ed educare i pazienti, le famiglie ed i *caregiver*.
- Effettuare riconciliazioni farmacologiche.
- Eseguire le revisioni dei farmaci.
- Effettuare la deprescrizione.
- Utilizzare nomi generici.
- Essere estremamente vigili durante le situazioni ad alto rischio o durante il trattamento di pazienti e farmaci ad alto rischio.
- Comprendere e mettere in pratica come calcolare il dosaggio appropriato dei farmaci, inclusi gli aggiustamenti del dosaggio basati su parametri clinici.
- Conoscere i farmaci prescritti, preparati, dispensati e/o somministrati.
- Sviluppare abitudini di doppio controllo.
- Riconoscere i limiti ed i fattori uma-

ni che contribuiscono agli errori.

- Comunicare chiaramente ed essere un efficace membro di un team.
- Segnalare e imparare dagli errori.

31.2 **Sicurezza dei farmaci nelle transizioni assistenziali**

Le transizioni assistenziali comportano lo spostamento dei pazienti tra differenti livelli di cura all'interno della stessa struttura o attraverso più strutture e tra differenti operatori sanitari (fig. 31.1). Le transizioni assistenziali possono anche coinvolgere altri operatori sanitari, come le cure palliative o l'assistenza sociale. Durante la transizione assistenziale, è molto probabile che vengano effettuati variazioni nella terapia farmacologica. Perciò, garantire la sicurezza farmacologica implica l'attuazione di misure pratiche tali da garantire la sicurezza per colmare potenziali errori di comunicazione durante l'utilizzo dei farmaci. Queste misure potrebbero includere un'appropriata prescrizione e la valutazione del rischio, la revisione farmacologica, la comunicazione e il coinvolgimento del paziente, nonché la riconciliazione dei farmaci [6]. La figura 31.1 mostra il processo di utilizzo dei farmaci per un paziente all'interno dello stesso ambiente o su diversi livelli di assistenza, specificamente all'interfaccia tra ospedale e cure primarie.

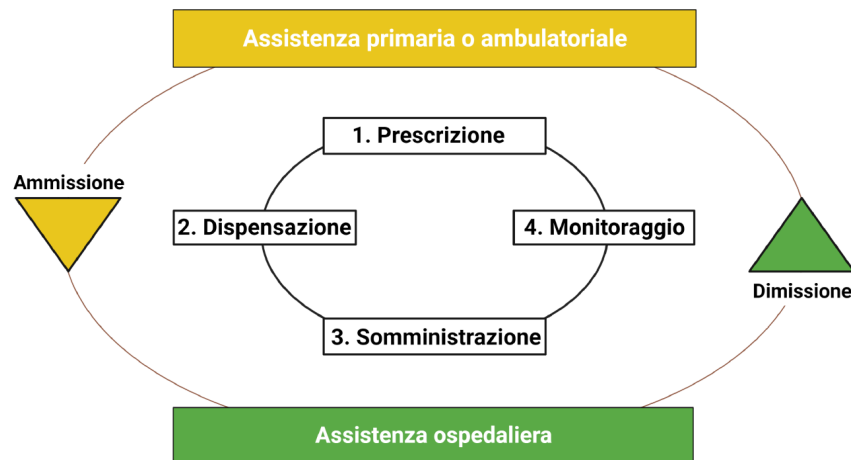


Fig. 31.1 Processo di utilizzo dei farmaci e comunicazione durante le transizioni assistenziali

31.2.1 Prevalenza delle Discrepanze Farmacologiche

Per i pazienti trattati più farmaci da vari prescrittori in diversi setting di assistenza, ottenere un unico elenco di farmaci o un “gold standard” su ciò che dovrebbero assumere può essere un elemento di grande importanza [7]. Ciò può indurre i pazienti ad un “mismatch” tra i farmaci che assumono regolarmente e ciò che è prescritto loro nei centri di cura, così come al ricovero o alla dimissione. Tecnicamente, l’uso del termine “discrepanza farmacologica” sarebbe più appropriato rispetto al termine “errore” quando si fa riferimento al mismatch, per identificare potenziali errori terapeutici che si verificano durante le transizioni assistenziali [7]. La discrepanza farmacologica è quindi definita come “qualsiasi differenza tra l’anamnesi sull’uso dei farmaci e le prescrizioni dei farmaci. Le discrepanze possono essere intenzionali, intenzionali non documentate o non intenzionali” [6].

Il processo di prescrizione, dall’ini-

ziare un nuovo farmaco, aggiungendolo, scalandolo o interrompendolo, alla modifica dei dosaggi da parte dei prescrittori quando il paziente riceve cure ambulatoriali o ospedaliere, potrebbe portare a confusione tra i fornitori di cure successive (ad es. operatori nelle cure primarie e farmacisti). Per esempio, quando i motivi di modifica della l’elenco dei farmaci in pre-ammissione non sono riportati nella lista dei farmaci in dimissione, i prossimi operatori sanitari dovranno determinare per ipotesi la logica di queste alternanze, e se il cambiamento è temporaneo o permanente [8]. Le discrepanze tra i farmaci dovute a modifiche durante il ricovero ospedaliero possono essere intenzionali, attribuite alla condizione che ha causato il ricovero o estranei al motivo del ricovero, ad esempio per migliorare la gestione delle malattie croniche esistenti. È importante sottolineare che qualsiasi discrepanza medica non documentata (intenzionale o non intenzionale) è un rischio per la sicurezza dei pazienti. Infatti, più della metà

dei pazienti ha sperimentato almeno una discrepanza farmacologica non intenzionale durante il ricovero [9, 10]. Un audit nazionale multicentrico ha rilevato che quasi la metà dei pazienti con almeno un nuovo farmaco aveva una ragione non documentata, mentre più della metà dei casi con sospensione di farmaci non ne avevano documentato il razionale. Inoltre, tre pazienti su dieci riportavano omissioni non intenzionali dei farmaci pre-ammissione [11].

31.2.2 Danno Correlato ai Farmaci Durante le Transizioni Assistenziali

La prevenzione dei danni correlati ai farmaci per pazienti che ricevono cure primarie o ospedaliere, anche durante le transizioni dell'assistenza, è una priorità per la sicurezza del paziente. Anche se non tutte le discrepanze farmacologiche che si verificano durante le transizioni assistenziali causano danni immediati al paziente, discrepanze non identificate e irrisolte possono aumentare il rischio di ADE, di accessi al pronto soccorso e riammissioni ospedaliere. Una revisione sistematica ha dimostrato che l'11-59% delle discrepanze farmacologiche che si verificano durante le transizioni assistenziali può portare a questi risultati negativi [10]. Infatti, circa il 33.3% degli ADE che hanno portato al ricovero ospedaliero erano attribuibili a errori terapeutici prevenibili [12, 13]. Anche gli errori di omissione alla dimissione possono rivelarsi dannosi. Ad esempio, l'infarto del miocardio può essere attribuito al mancato proseguimento dell'aspirina per la prevenzione secondaria durante la transizione assistenziale. Tali

rischi sono ulteriormente aumentati per i pazienti con una bassa cultura sanitaria, così come per coloro che hanno ricevuto prescrizione di farmaci ad alto rischio o complessi regimi terapeutici. Un ADE è definito come: *“qualsiasi lesione derivante da interventi medici relati a un farmaco. Questo include sia le reazioni avverse ai farmaci che non sono prevenibili sia le complicanze derivanti da errori terapeutici, che sono invece prevenibili”* [6, 14].

31.2.3 Rendere più Sicuro l'uso dei Farmaci Durante le Transizioni Assistenziali

Garantire la sicurezza dei farmaci durante le transizioni assistenziali spesso richiede un approccio vario e sistematico che coinvolge team di cura interdisciplinari come medici, farmacisti e infermieri. Interventi con l'obiettivo di ridurre danni correlati ai farmaci durante le transizioni terapeutiche si concentrano su tre aree essenziali:

- Riconciliazione dei farmaci;
- Chiarezza e disponibilità delle informazioni in tutte le transizioni assistenziali;
- Coinvolgimento ed educazione dei pazienti e della famiglia.

31.2.3.1 Riconciliazione Farmacologica

La riconciliazione dei farmaci è una strategia di mitigazione del rischio per prevenire gli ADE. È definito come: *“il processo formale strutturato in cui i professionisti dell'assistenza sanitaria collaborano con i pazienti per assicurare informazioni accurate e complete sui farmaci durante le transizioni assistenziali”* [6].

La riconciliazione dei farmaci è una

	All'ammissione	Alla dimissione / trasferimento
Verifica	Verificare le informazioni ottenute dal paziente/ <i>caregiver</i> rispetto ad almeno una fonte di informazioni affidabile.	Recuperare il BPMH (o completarlo se non è stato fatto al momento del ricovero) e verificare l'elenco finale dei farmaci al momento della dimissione o del trasferimento.
Chiarificazione	Tornando al paziente e confermando l'elenco dei farmaci con il paziente per costruire il BPMH.	Chiarire eventuali dosaggi o frequenza inappropriati e se il cambiamento è temporaneo o permanente.
Riconciliazione	Riconciliazione del BPMH con i farmaci prescritti al momento del ricovero per identificare e risolvere eventuali discrepanze.	Riconciliare e decidere quale farmaco è necessario dopo la dimissione o il trasferimento e prescriberlo o elencarlo.
Documentazione	Documentare i motivi delle discrepanze intenzionali e aggiornare i record.	Documentare i motivi delle modifiche o delle interruzioni dell'elenco dei farmaci prima del ricovero e aggiornare i registri, per indicare l'elenco dei farmaci alla dimissione e le modifiche.

Tabella 31.1 Passaggi nel processo di riconciliazione farmacologica per assicurare sicurezza durante la transizione dell'assistenza [6; 13]

componente importante nell'assistenza sanitaria soprattutto per i pazienti durante il ricovero. La migliore anamnesi farmacologica (*best possible medication history*, BPMH) si ottiene quando le informazioni su tutti i farmaci presi da un paziente vengono accuratamente registrati. Questo è spesso effettuato tramite intervista ai pazienti, ai loro familiari o *caregiver* utilizzando un formato strutturato. Ottenere la BPMH seguita dalla riconciliazione dei farmaci durante le transizioni assistenziali è essenziale per garantire la sicurezza e la continuità del trattamento farmacologico, con l'obiettivo di comunicare infor-

mazioni sui farmaci accurate e complete sia ai pazienti che ai successivi *caregiver* (Tabella 31.1).

Ottenere una BPMH ed eseguire la riconciliazione dei farmaci può richiedere fino a 30 minuti a paziente [13]. L'attuazione di processi strutturati di riconciliazione farmacologica richiede istruzione e formazione di tutti i professionisti sanitari coinvolti, compresi prescrittori, infermieri, farmacisti e tecnici di farmacia. I ruoli e le responsabilità di ciascun membro del team dovrebbero essere chiariti e concordati.

Individuare i pazienti ad alto rischio ha il più alto impatto nel contribu-

re al successo dell'intervento, mentre disporre di tecnologie e strumenti appropriati che aiutino la standardizzazione potrebbero rafforzare l'efficacia di questi processi [15]. *L'High 5s Project* è un'iniziativa dell'OMS per standardizzare i processi di riconciliazione dei farmaci al fine di migliorare la sicurezza del paziente. Oltre a ridurre potenziali danni farmaco-relati, una delle lezioni condivise da questo progetto è che le discrepanze nei trattamenti farmacologici che sono risolte subito dopo il ricovero ridurranno i ritardi nella dimissione ed i rischi di errori terapeutici dati da fattori umani.

31.2.3.2 Chiarezza delle Informazioni e Disponibilità in Tutti i Punti di Transizione Assistenziale

Come precedentemente discusso, il BPMH è un importante documentazione del paziente durante la transizione assistenziale. Gli ospedali ed i team di assistenza primaria dovrebbero lavorare insieme ed in maniera complementare per costruire il BPMH e sia i pazienti che i professionisti sanitari dovrebbero avere accesso alla lista dei farmaci aggiornata per garantire la continuità assistenziale [16]. Varie tecnologie e strumenti descritti di seguito sono ora disponibili per garantire la chiarezza e la disponibilità delle informazioni durante le transizioni assistenziali.

Appropriata strumentazione e tecnologia

Avere checklist e un modulo per standardizzare ogni fase del processo di riconciliazione dei farmaci può essere utile per migliorare la sicurezza; un ulteriore vantaggio di questo inter-

vento è la sua fattibilità anche in ambienti con risorse limitate. Il modulo standardizzato (sia in formato cartaceo che in formato elettronico) dovrebbe essere progettato per consentire l'elenco di tutti i farmaci attuali e avere uno spazio per comunicare eventuali cambiamenti nella terapia, se aggiunta o in sospensione, temporanea o permanente, con la motivazione chiaramente espressa [16, 17].

Fascicoli sanitari elettronici (EHR)

Gli EHR sono versioni elettroniche di cartelle cartacee, che registrano le informazioni del paziente. Un sistema EHR ben funzionante migliora la chiarezza e la tempestività delle informazioni sul trattamento durante le transizioni assistenziali. Mentre c'è stata una crescita costante nell'adozione di EHR a livello globale, molte non sono integrate tra i vari setting, complicando il trasferimento continuo di informazioni. Oltre alla disponibilità di finanziamenti, altri importanti ostacoli includono infrastrutture e tecnologie di comunicazione poco sviluppate per supportare anche i sistemi EHR, così come la mancanza di risorse umane e la capacità di sviluppare e mantenere tali sistemi complessi [18]. I registri riepilogativi di dimissione dovrebbero riflettere l'uso di farmaci da parte del paziente durante le transizioni assistenziali, oltre ad essere accessibili e modificabili dal personale sanitario [6]. Quando sono disponibili un EHR e strumenti di supporto ben progettati, è realizzabile fino a una riduzione del 45% nelle discrepanze non intenzionali, nel miglioramento della comunicazione al paziente,

nell'ottimizzazione dei regimi farmacologici nonché in una maggiore aderenza al trattamento [19, 20].

Informazioni per supportare l'uso in sicurezza dei farmaci

Promuovere l'uso dei nomi generici (*international non-proprietary name*) dei farmaci nei processi di prescrizione ed etichettatura aiuterà ad incrementare la chiarezza sia per i pazienti che per i professionisti sanitari, minimizzando gli errori di riconciliazione farmacologica. Inoltre, i centri nazionali di farmacovigilanza, le farmacie od i servizi di informazione sui farmaci possono migliorare la comprensione e supportare un uso sicuro ed efficace dei farmaci, fornendo pronte informazioni sui farmaci e potenziali ADE sia ai pazienti che ai professionisti sanitari.

31.2.3.3 Coinvolgimento e Educazione del Paziente

Farsi strada nei complicati processi delle transizioni assistenziali, soprattutto in contesti differenti, richiede un alto livello di cultura sanitaria e un coinvolgimento attivo dai pazienti e dalle loro famiglie o *caregiver* [21–23]. Questo è essenziale in quanto sono loro l'unica costante nei rispettivi percorsi sanitari, e quelli con una scarsa cultura sanitaria dovranno affrontare delle sfide per identificare e dare voce alle discrepanze nei loro trattamenti durante le transizioni assistenziali. Essere inadeguatamente istruiti riguardo i propri trattamenti aumenta il rischio di ADE o terapia sub-ottimale, e varie iniziative possono essere intraprese dagli operatori sanitari per impegnarsi ad istruire i

pazienti. Per cominciare, i professionisti sanitari dovrebbe garantire che tutti i pazienti e i loro familiari stretti o *caregiver* siano informati dei cambiamenti nella loro terapia, nel monitoraggio delle esigenze e chi contattare in caso di problemi insorti durante le transizioni assistenziali [13]. Questo può essere fatto coinvolgendoli e consigliandoli adeguatamente, soprattutto durante le dimissioni ospedaliere. Altre strategie includono lo sviluppo di istruzioni standardizzate di dimissione, creando o aggiornando l'elenco dei farmaci con un razionale per i cambiamenti nella terapia e specificando l'eventuale esigenza di follow-up. Questo elenco dei farmaci completo può anche aumentare la loro comprensione sulle loro condizioni mediche, così come sull'indicazione di ogni farmaco, come prenderlo, quali effetti collaterali aspettarsi e quando cercare assistenza.

31.2.3.4 Monitoraggio e Misurazione

Implementare adeguatamente gli interventi sulle transizioni assistenziali richiede un ampio coordinamento e comunicazione tra operatori sanitari di diverse istituzioni. Interventi vari possono essere messi alla prova per migliorare le transizioni assistenziali, ma devono essere adeguatamente monitorati e misurati per determinare la loro efficacia nel ridurre le discrepanze farmacologiche e i danni evitabili al paziente. Sono disponibili varie misure di *outcome* standardizzate, per esempio misure per la qualità ed efficacia della riconciliazione farmacologica [13]. Inoltre, strumenti di indagine validate per misure *patient-based*, come l'esperienza e la

comprensione dei farmaci da parte del paziente, sono raccomandati anche per raggiungere una valutazione a tutto tondo [16, 24, 25].

31.3 Sicurezza Farmacologia nella Politerapia

Per avere una stima approssimativa della prevalenza della politerapia farmacologica, è necessario prima comprendere la definizione di politerapia. Nella sua definizione più semplice, politerapia significa: “*un individuo trattato con più farmaci*” [26, 27]. Questo di solito accade a quei pazienti con numerose condizioni croniche, ed è altamente prevalente negli anziani, in quanto il numero di comorbidità aumenta con l'età [28, 29]. Individui in politerapia spesso consultano più di un medico specialista e hanno farmaci prescritti da più farmacie, rendendo il loro regime farmacologico complesso. Questo è ulteriormente complicato dall'uso di farmaci non prescritti nonché trattamenti tradizionali e/o complementari [28].

Non esiste tuttavia una definizione esatta per la politerapia. È solitamente definita dal prendere cinque o più farmaci, ma anche altri numeri di farmaci sono utilizzati come *cut-off* [30]. Questa definizione numerica è criticata come arbitraria, in quanto il numero di farmaci assunti non è correlato con gli *outcome* clinici dei pazienti. In effetti, l'uso di più farmaci è giustificato e razionale in alcune condizioni di salute, ad esempio, un'insufficienza renale o cardiaca. Questa politerapia razionale è contraria alla connotazione negativa associata al termine, dove è usata per descrivere la duplicazione di terapia,

la presenza di interazioni farmacologiche e l'uso di farmaci non indicati o eccessivi [31, 32]. Pertanto, è stato proposto di fare una distinzione tra una politerapia appropriata ed inappropriata [31, 32].

Affinché la politerapia sia appropriata, la combinazione dei farmaci prescritti deve essere ottimizzata sulla base delle migliori evidenze disponibili ed incorpora inoltre le richieste del paziente di raggiungere i risultati clinici previsti [26, 33]. L'incapacità di fare ciò risulterà in una politerapia inappropriata o problematica, dove il rischio della terapia supera il beneficio previsto, con conseguente trattamento subottimale o danno al paziente. Ciò comprende potenziali omissioni di prescrizione, dove la politerapia si traduce paradossalmente in una prescrizione insufficiente di farmaci a causa di un'avversione verso potenziali ADE e non aderenza al trattamento [33].

31.3.1 Prevalenza della Politerapia

La maggior parte degli studi di prevalenza si è concentrata sul numero di farmaci, nonché sulla frequenza di farmaci potenzialmente inappropriati (*potentially inappropriate medications, PIM*) [34, 35].

La politerapia è generalmente definita come l'uso di ≥ 5 farmaci, mentre il termine di politerapia eccessiva si riferisce all'utilizzo di ≥ 10 farmaci. La maggior parte delle ricerche sulla politerapia si concentra sugli anziani (età ≥ 65 anni), coloro che vivono in strutture di assistenza e malati oncologici, poiché queste popolazioni sono più inclini e vulnerabili alle conseguenze di una politerapia inap-

propriata. Nella popolazione anziana, una revisione sistematica ha evidenziato che gli anziani nell'assistenza primaria hanno una minore prevalenza di pazienti trattati con ≥ 5 farmaci, con una percentuale del 27-59% rispetto a quelli ricoverati in ospedale che si attesta al 46-84% [35]. Uno studio condotto in tutta Europa ha stabilito che un terzo dei pazienti residenti in comunità era in politerapia [36]. I tassi di politerapia eccessiva erano anche riportati, con circa il 10% dei pazienti compresi all'interno di questo gruppo [35, 37]. Nelle strutture di lungodegenza, il 38-91% assumeva ≥ 5 farmaci, mentre l'11-65% assumeva ≥ 10 farmaci [38].

31.3.2 Danno Correlato ai Farmaci in Politerapia

La preoccupazione per la politerapia che la rende una priorità per la sicurezza dei farmaci è che aumenta il rischio di reazioni avverse ai farmaci (ADR) date da interazioni farmaco-farmaco e dalla duplicità della terapia.

Questi effetti indesiderati sono una delle principali cause di danni iatrogeni correlati ai farmaci per i pazienti, e gli anziani sono più suscettibili a causa del declino fisiologico dato dall'età [31, 39]. Una reazione avversa può anche provocare una cascata di prescrizioni, dove l'ADR viene scambiata per una condizione medica emergente e trattata perciò con nuovi farmaci [29]. Queste situazioni contribuiscono all'incidenza di non-aderenza intenzionale o non intenzionale tra i pazienti, così come danni fisici come cadute, fratture, disturbi cognitivi e demenza [29, 40]. In termini

di implicazioni economiche, la politerapia aumenta i costi dell'assistenza sanitaria data dalle visite al pronto soccorso e ricoveri [40, 41].

La causa principale della politerapia è la presenza di morbidità multiple in una popolazione che diventa anziana. La prevalenza di avere due o più condizioni croniche aumenta con l'età, affliggendo i due terzi di quelli di età superiore ai 65 anni [42]. Le multiple morbidità sono uno dei principali fattori confondenti nella relazione tra numero di farmaci e *outcome* clinici [43]. Altri fattori relati al paziente che influenzano la politerapia includono il genere (con una maggiore prevalenza di donne che assumono più farmaci) etnia e status socioeconomico, con coloro che sono meno istruiti che sono anche più inclini alla politerapia [34, 37, 44].

Modifiche del sistema sanitario che causano un aumento della politerapia includono una migliore consapevolezza del paziente e disponibilità di cure, un'assicurazione con copertura più ampia (dove questa è prevista), così come le promozioni farmaceutiche [45, 46]. L'aumento della medicina preventiva contribuisce anch'essa alla politerapia, in quanto ai pazienti vengono prescritti farmaci per ridurre la loro probabilità di essere affetti da ictus o infarto miocardico acuto [26]. L'enfasi sulla pratica basata sull'evidenza si traduce anche nella applicazione routinaria delle linee guida cliniche per effettuare le prescrizioni. Sfortunatamente, queste linee guida sono spesso strutturate su singole condizioni specifiche e non soddisfano i potenziali problemi legati ai farmaci dovuti al trattamento

di morbilità multiple, aumentando il numero di farmaci potenzialmente inappropriati che vengono prescritti [26, 29, 40].

Il numero di farmaci stesso, indipendentemente dall'appropriatezza prescrittiva, costituisce un rischio per l'insorgenza di ADR in quanto aumenta le probabilità di interazione farmacologica e di prescrizioni inappropriate [37, 40]. Per esempio, l'uso combinato di diuretici e farmaci per l'ipertensione in un paziente con insufficienza cardiaca può portare a ipotensione posturale ed iponatriemia. Possono verificarsi interazioni anche con farmaci che non necessitano di prescrizione, complementari e medicine alternative, così come il cibo [34]. Infatti, l'aggiunta di un nuovo farmaco in un paziente trattato con trattamenti multipli aumenta il rischio di errori di prescrizione o monitoraggio del 16% [27]. La prevalenza di farmaci potenzialmente inappropriati varia dal 27% al 56% tra gli anziani [35].

31.3.3 *Approcci per Affrontare la Politerapia*

Garantire la sicurezza dei farmaci in politerapia comporta l'ottimizzazione dell'uso dei farmaci, quali farmaci prescritti per un paziente sono indicati e ben considerati in termini di rischio e vantaggi, le potenziali interazioni e l'accettabilità da parte del paziente. Vari interventi mirati a migliorare l'uso appropriato del politerapia sono stati effettuati nel tempo, ma le revisioni sistematiche hanno concluso che questi interventi dovevano ancora dimostrare risultati clinici significativi [33, 47]. Tuttavia, questo è

più probabilmente causato da carenze nel disegno degli studi piuttosto che dall'effettiva inefficacia degli interventi. La maggior parte degli studi ha dei follow-up più brevi di un anno, che potrebbe non essere sufficiente per rilevare cambiamenti significativi negli *outcome* clinici. Gli interventi sono stati realizzati da medici, farmacisti o team multidisciplinari, ed hanno coinvolto un programma strutturato di assistenza farmaceutica, interventi educativi e formativi, revisione e screening dei farmaci e delle prescrizioni, interventi basati sulle cartelle cliniche elettroniche, valutazione geriatrica globale e discussione multidisciplinare di casi [33, 47]. Alcune delle strategie più consolidate sono ulteriormente discusse in seguito. Per i pazienti che vivono in case di cura o strutture di cura per anziani, vari interventi simili sono stati impiegati per ottimizzare l'uso dei farmaci. La revisione dei farmaci è stata la principale componente ricorrente insieme alla discussione multidisciplinare dei casi, alla formazione del personale e l'utilizzo di un sistema di supporto alle decisioni cliniche [48]. Altri interventi hanno suggerito di includere (1) l'implementazione del servizio di riconciliazione farmacologica da parte dei farmacisti, (2) conduzione di audit sull'uso di farmaci ad alto rischio, (3) sviluppo di protocolli di deprescrizione, (4) sviluppo di linee guida di prescrizione per i pazienti geriatrici con comorbilità multiple, (5) rendere tabelle e registri dei farmaci elettronici ed accessibili a tutti gli operatori sanitari e (6) responsabilizzare il *Medication Advisory Committee* sui farmaci per determinarne l'adeguatezza [49].

31.3.3.1 Valutare l'Appropriatezza Farmacologica

Al fine di garantire la sicurezza dei farmaci in politerapia, i farmaci presi da un paziente, in particolare coloro con morbidità multiple, dovrebbero sempre essere valutati dai medici prima dell'inizio di nuovi farmaci, o routinariamente dai farmacisti durante la revisione e riconciliazione dei farmaci [50]. Lo scopo di questa valutazione è aumentare l'appropriatezza farmacologica e diminuire i farmaci prescritti in modo inappropriato e le omissioni nelle prescrizioni. Tra gli anziani, il criterio Beers [51] è spesso utilizzato per determinare l'adeguatezza dei farmaci da utilizzare. In questi criteri sono considerati tutti i farmaci che in genere dovrebbero essere evitati in questa popolazione o in alcune specifiche condizioni mediche. Un totale di 48 farmaci è ritenuto inappropriato per essere utilizzato tra gli anziani, comprese le benzodiazepine, gli anticolinergici e gli antistaminici, nonché l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e lassativi. Altri strumenti di screening convalidati includono l'indice di adeguatezza dei farmaci (*Medication Appropriateness Index*, MSI) e lo *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment* (STOPP/START) [26]. Burt et al. hanno sviluppato una misurazione a 12 item di appropriatezza poli-terapeutica basata su una revisione sistematica ed *expert panel consensus*, aggiungendo alle misure sui determinanti dell'aderenza del paziente, la complessità del regime terapeutico farmacologico e non-farmacologico.

31.3.3.2 Revisione del Trattamento

La revisione degli schemi farmaco-terapeutici è la strategia più importante per ridurre la politerapia. Nelle revisioni del trattamento, i farmaci dei pazienti sono valutati da un professionista sanitario esperto e discussi insieme per identificare i problemi legati ai farmaci. Sono poi effettuate raccomandazioni per ottimizzare il trattamento [41, 53, 54]. Nel 2018, il servizio sanitario nazionale scozzese ha pubblicato un processo completo di revisione in sette fasi come guida nella gestione della politerapia incentrata sul paziente. Ciò implica (1) stabilire gli obiettivi del trattamento con il paziente prima di lavorare sull'intero elenco di farmaci per determinare le terapie farmacologiche che sono (2) essenziali così come (3) potenzialmente non necessarie. Il trattamento attuale viene quindi valutato per determinarne (4) l'efficacia, (5) la sicurezza, (6) i costi e (7) l'accettazione da parte del paziente [50]. Le revisioni dei farmaci sono spesso guidate da farmacisti, dove sono considerati anche altri problemi quali l'aderenza farmacologica, le tecniche di utilizzo di device ed il monitoraggio del trattamento [53, 54]. Questo servizio è disponibile nella maggior parte dei paesi occidentali, inclusi Stati Uniti, Regno Unito, Australia, Canada e Nuova Zelanda, ed è spesso condotta nelle farmacie comunali e rimborsabile dai rispettivi governi [54]. Le revisioni del trattamento che sono più complete e condotte tenendo conto delle condizioni cliniche dei pazienti hanno ridotto significativamente i ricoveri [53]. Le revisioni dei farmaci con follow-up hanno anche dimo-

strato di migliorare la qualità della vita dei pazienti, di ridurre i ricoveri correlati ai farmaci ed essere economicamente convenienti [55, 56]. Negli Stati Uniti, le revisioni farmacologiche note come *Medication Therapy Management* (MTM) hanno dimostrato di migliorare l'appropriatezza farmacologica, l'aderenza ed il ricovero ospedaliero per patologie quali insufficienza cardiaca e diabete [57]. Per un paziente in politerapia, esiste un aumento del rischio di discrepanze durante la transizione assistenziale tra diverse istituzioni. Perciò effettuare revisioni e riconciliazioni dei farmaci durante il ricovero ospedaliero e alla dimissione può avere un forte impatto sulla sicurezza del trattamento. Un sistema deve essere messo in atto per garantire che i cambiamenti della terapia siano documentati adeguatamente e comunicati al successivo team di assistenza, poiché queste informazioni fondamentali sono spesso imprecise o carenti [26, 27].

31.3.3.3 Prescrizione Razionale

Sono state pubblicate diverse linee guida sulla prescrizione per gli anziani, soprattutto per le condizioni che spesso colpiscono questa popolazione come la gestione della stitichezza, del dolore cronico e l'uso razionale delle benzodiazepine, degli anticolinergici e degli antipsicotici [50]. Linee guida per la gestione dei pazienti con molteplici condizioni croniche sono anche in corso di sviluppo [27]. Queste linee guida sono attualmente carenti, e solo otto sono state identificate da una revisione sistematica [58]. Sono anche disponibili strumenti di supporto nei processi decisionali in pa-

zienti in politerapia; per esempio, il *Medicines Effectiveness Summary*, dove sono calcolati annualmente i "number needed to treat" (NNT) basati sui trial clinici, per ottenere un beneficio durante il trattamento con farmaci ad alto rischio [50]. I sistemi computerizzati di supporto alle decisioni sono mezzi sempre più adottati anche per affrontare la politerapia. Ciò include il rilevamento assistito di farmaci e dosi inadeguate, che sono poi trasmesse ai medici prescrittori tramite un sistema di allerta. Questo intervento è risultato in grado di ridurre modestamente gli ADE [37]. PRIMA-eDS, un recente sistema di elettronico sviluppato su base europea è in grado di consigliare l'interruzione di farmaci o la modifica in base ai dati dei pazienti ed alle ultime linee guida [59].

31.3.3.4 Deprescrizione

Deprescrivere implica analizzare sistematicamente l'elenco dei farmaci del paziente per identificare gli elementi che possono essere tranquillamente interrotti. Questo include identificare la logica con la quale ciascuno dei farmaci è stato prescritto precedentemente, soppesando il beneficio del trattamento contro il rischio di ADE, valutando il potenziale nell'interruzione ed a monitorare l'effetto sulla terapia del paziente [60]. Effettuare la deprescrizione in maniera appropriata è fondamentale, in quanto deprescrivere farmaci in modo inappropriato può portare ad eventi avversi relati alla sospensione. Per questi farmaci, un *tapering* graduale delle dosi è raccomandato [44]. Studi clinici hanno suggerito che la deprescrizione consente di risparmiare sui costi, ri-

duce lo spreco dei farmaci e non provoca danno al paziente. Comunque, un impatto definitivo sugli *outcome* clinici così come sull'aderenza dei pazienti non può essere determinata a causa della scarsità di studi di alta qualità a lungo termine [61, 62].

31.3.3.5 Modifiche al Sistema Sanitario

Al fine di sviluppare programmi sostenibili per la gestione della politerapia, processi come il *Kotter's Eight step* per guidare le modifiche, così come l'attuazione di strategie fondate su solide teorie [41]. Progetti multidisciplinari e multinazionali, coinvolgendo vari *stakeholder* inclusi politici, commissari sanitari, educatori, agenzie regolatorie, fornitori e pazienti, così come il consorzio SYMPATHY dell'Unione europea è essenziale per indurre innovazione e guidare la gestione del cambiamento [63].

31.3.3.6 Suggerimenti Pratici

In aggiunta ai cambiamenti a livello istituzionale, i professionisti possono valutare la politerapia secondo le loro capacità individuali. Il *King's Fund* (2013) ha dato suggerimenti pratici sulla gestione della politerapia che può essere effettuata da tutti gli operatori sanitari [26]. I suggerimenti includono di assicurarsi che i regimi farmacologici siano i più semplici possibili per i pazienti in termini di frequenza e numero di farmaci, ad esempio, sostituendo piuttosto che aggiungendo farmaci al trattamento. Si consiglia inoltre di semplificare le cose, come fornire istruzioni scritte chiare e specifiche, programmi di dosaggio, così come valutare il loro livello di comprensione.

31.3.3.7 Effettuare Trattamenti Incentrati sul Paziente

Il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari nel processo decisionale sul loro regime di trattamento è importante per garantire la sicurezza dei farmaci in politerapia. I prescrittori dovrebbero sempre comunicare con i pazienti per garantire che le loro esigenze siano soddisfatte e le preoccupazioni affrontate. Il coinvolgimento dei pazienti è essenziale per assicurarsi che comprendano il regime farmacologico e aderiscano ai farmaci prescritti [26, 50, 52]. Possono essere utilizzati strumenti per facilitare il coinvolgimento del paziente, compresi record farmacologici gestiti dal paziente, materiale esplicativo per le malattie ed i farmaci, nonché materiali di supporto come il "*WHO's 5 Moments for Medication Safety*" [41].

31.4 Situazioni ad Alto Rischio nella Sicurezza del Trattamento

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci, le situazioni ad alto rischio sono circostanze associate a danno significativo dovuto a pratiche farmacologiche non sicure o errori terapeutici [64]. Il rischio intrinseco nell'uso di determinati farmaci, definiti ad alto rischio, così come alcuni ambienti di lavoro (es. ospedale) e scenari clinici (es. situazioni di emergenza), che comportano particolari difficoltà per gli operatori sanitari nel rispettare le normali pratiche di sicurezza farmacologica, rappresentano alcuni esempi di situazioni ad alto rischio. Allo stesso modo, ci sono anche alcune condizioni inerenti al paziente, come l'infanzia e l'età avanzata, e le condizioni mediche, come insuffi-

cienza epatica, renale o cardiaca, che predispongono i pazienti ad un aumentato rischio di errori terapeutici e ADR [64]. Anche le donne incinte possono essere incluse tra i pazienti ad alto rischio a causa delle informazioni limitate sulla sicurezza della maggior parte dei farmaci in questa popolazione, a causa della mancanza di studi clinici randomizzati [65]. Tutte le situazioni ad alto rischio richiedono meccanismi per prevenire errori nel trattamento e, nel caso si verificassero, di mezzi per identificarli prima che si inducano un danno al paziente. In un recente consenso, un gruppo di *leading researcher* nella sicurezza del paziente e dei farmaci, compresi esperti del *WHO Global Patient Safety Network*, hanno identificato come aree di ricerca prioritarie lo sviluppo di linee guida e procedure operative standard per trattamenti ad alto rischio, pazienti e contesti, così come la produzione di approcci basati sul punteggio nel predire situazioni ad alto rischio.

31.4.1 Errori nel Trattamento e Danni Correlati in Situazioni ad Alto Rischio

31.4.1.1. Farmaci ad Alto Rischio

I farmaci ad alto rischio sono farmaci che hanno più probabilità di causare danni a un paziente quando sono utilizzati per errore o somministrati in modo inappropriato. Sebbene gli errori possano o non possono essere più frequenti con questi farmaci, le conseguenze di un errore a qualsiasi livello (vale a dire prescrizione, conservazione, dispensazione, preparazione, somministrazione e monitoraggio) sono più dannosi per i pazienti ri-

spetto ai farmaci non ad alto rischio [67]. Questi farmaci richiedono particolare attenzione nel processo di utilizzo, principalmente a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico o delle alte possibilità di interazioni farmacologiche.

Una recente revisione sistematica, che si è focalizzata sull'epidemiologia degli errori di prescrizione dei farmaci ad alto rischio in ambito ospedaliero, ha evidenziato che la prevalenza di questi errori era altamente variabile, da 0.24 a 89.6 errori ogni 100 prescrizioni. Questo ampio range rifletteva la mancanza di unicità sulle definizioni sia degli errori prescrittivi che dei farmaci ad alto rischio. Errori di dosaggio, data di prescrizione errata e omissioni dei farmaci richiesti erano i più comuni errori di prescrizione. Gli oppioidi ed i sedativi erano le categorie farmacologiche più frequentemente associate a questi errori [68]. In un'altra revisione sistematica della letteratura per definire le classi di farmaci ad alto rischio, metotrexato e warfarin erano i primi due farmaci risultanti in errori fatali [69]. Mentre i farmaci identificati come ad alto rischio possono variare tra i paesi e strutture sanitarie a seconda dei tipi di molecole utilizzate e dei pazienti trattati, l'analisi dei dati e la revisione della letteratura hanno identificato un gruppo di farmaci che dovrebbero essere universalmente considerati ad alto rischio. Nel 2015, la *New South Wales Clinical Excellence Commission* ha riassunto questi farmaci con l'acronimo "A PINCH" (agenti anti-infettivi, potassio e altri elettroliti, insulina, narcotici e altri sedativi, chemioterapici e agenti im-

munosoppressivi, eparina e anticoagulanti) [70]. I più frequenti errori e ADR associati all'uso delle categorie di farmaci ad alto rischio considerate nell' "A PINCH" sono riportati nella Tabella 31.2 [64, 70]. Questo elenco non intende essere esaustivo e le tabelle dovrebbero essere sviluppate localmente al fine di riflettere le specificità dei farmaci utilizzati in diversi contesti. È stata stilata una lista più ampia che è periodicamente aggiornato dall' *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)*, basate su segnalazioni di errori presentate all' *ISMP National Medication Errors Reporting Program*, evidenze dalla letteratura e dai contributi dei professionisti ed esperti di sicurezza. I farmaci ad alto rischio sono stati classificati in base al loro diverso uso in acuto, assistenza sanitaria ambulatoriale e a lungo termine [71].

31.4.1.2 Pazienti ad Alto Rischio

Dati provenienti da studi osservazionali indicano che il 5-27% di tutte le prescrizioni di farmaci pediatrici ha portato ad un errore [72]. I bambini, soprattutto neonati ed infanti, sono particolarmente vulnerabili ad errori terapeutici, considerando l'uso di dosaggi basati sul peso, la necessità di farmaci stock per effettuare la diluizione al fine di somministrare piccole quantità di farmaci, sistemi epatici e renali immaturi e l'incapacità di autosomministrarsi farmaci o di comunicare effetti collaterali [73]. Negli anziani, come discusso nella precedente sezione, una politerapia sul lungo termine a causa della comparsa di molteplici morbilità croniche e dell'alta probabilità di interazioni far-

macologiche sono i fattori più critici per la sicurezza farmacologica. È anche interessante notare che gli anziani sono generalmente poco complianti alla terapia ed hanno meno probabilità di tollerare i farmaci. Infatti, i cambiamenti fisiologici legati all'età, inclusa la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, la diminuzione del volume del flusso sanguigno epatico, nonché un aumento dell'acidità gastrica, influenzano i processi farmacocinetici, esponendo così le persone anziane ad un aumentato rischio di ADR [74].

Recenti studi hanno riportato che l'uso di farmaci è comune tra le donne in gravidanza. In uno studio europeo multinazionale *web-based* nelle donne in gravidanza e neomamme con un bambino con meno di 1 anno di età, il 28% delle donne aveva usato farmaci classificati come rischiosi per il feto o il bambino. Avere una patologia cronica era il fattore con la più forte associazione con l'uso di farmaci rischiosi durante la gravidanza [75]. Anche gruppi di pazienti fragili, come quelli con condizioni dolorose croniche, diabete, cancro o disturbi psichiatrici maggiori, devono essere inclusi tra i pazienti ad aumentato rischio di ADR.

31.4.1.3 Contesti ad Alto Rischio

Due revisioni sistematiche hanno riportato che gli errori di prescrizione sono comuni nella medicina generale e negli ospedali [76, 77]. L'ambiente ospedaliero è particolarmente soggetto a condizioni che provocano errori.

I reparti ospedalieri possono essere troppo occupati o a corto di personale, e i medici possono inadeguata-

mente supervisionare il processo di utilizzo del farmaco o non riuscire a controllare informazioni importanti. La stanchezza e gli impegni multitasking spesso alterano i processi critici, come la somministrazione di farmaci [78]. Ad esempio, uno studio condotto in un pronto soccorso di un ospedale spagnolo, ha evidenziato che gli errori terapeutici si sono verificati più frequentemente durante la somministrazione dei farmaci, soprattutto durante il turno pomeridiano o serale quando il personale era più stanco [79]. Alcune specialità ospedaliere sono inoltre associate ad un aumento del rischio di errori nella somministrazione farmacologica. In un monitoraggio prospettico degli incidenti condotto in un grande ospedale cinese, la frequenza dell'errore di

amministrazione durante l'anestesia era dell'1.1%. Le categorie di errori più frequenti sono state le omissioni, le dosi errate e le sostituzioni [80].

31.4.2 Metodi per Garantire la Sicurezza Farmacologica in Situazioni ad Alto Rischio

31.4.2.1 Farmaci ad Alto Rischio

Sia a livello locale che globale, lo scopo di identificare un elenco di farmaci ad alto rischio è quello di determinare quali farmaci richiedono tutele speciali per ridurre il rischio di errori e minimizzare i danni che possono verificarsi nelle diverse fasi dell'utilizzo dei farmaci [71]. Semplificare e standardizzare l'ordine, la conservazione, la preparazione e la somministrazione di farmaci ad alto

Gruppo farmaci ad alto rischio	Esempio di farmaci	Esempi di errori farmacologici ed eventi avversi
A: Anti-infettivi	Anfotericina	Errori di dosaggio e di somministrazione (es. sostituzione della forma base lipidica con una dose elevata della forma convenzionale cardi tossica)
	Aminoglicosidi	Errori di dosaggio e monitoraggio (ad es. danni all'udito e ai reni correlati alla dose)
P: Potassio ed altri elettroliti	Iniezione di potassio, magnesio, calcio, cloruro di sodio ipertonico	Errori di preparazione e somministrazione (ad es. infusioni endovenose preparate in modo errato, soluzioni concentrate somministrate sul posto di soluzioni diluite)

I: Insulina	Tutte le insuline	Errori di dosaggio e somministrazione (ad es. uso scorretto di siringhe senza insulina, incomprensione delle dosi espresse in U o UI per unità)
N: Narcotici e altri sedativi	Oppiacei (es. idromorfone, ossicodone, morfina, fentanil), benzodiazepine (es. diazepam, midazolam), anestetici a breve durata (es. tiopentone, propofol)	Errori di prescrizione, dosaggio e somministrazione (es. tossicità cardiorespiratoria da sovradosaggio, gestione errata di molecole con diversa durata d'azione, uso scorretto di cerotti analgesici oppioidi)
C: Chemioterapici e immunosoppressori	Chemioterapici orali e parenterali	Errori di dosaggio e monitoraggio (es. tossicità per sovradosaggio)
	Metotrexato	Errori di somministrazione (es. sovradosaggio indotto dalla somministrazione giornaliera invece di somministrazione settimanale)
H: Eparina e anticoagulanti	Eparine a basso peso molecolare (es. enoxaparina), antagonisti della vitamina K attivi per via orale (es. warfarin), nuovi farmaci orali anticoagulanti (es. rivaroxaban)	Errori di dosaggio e monitoraggio (es. rischio di inefficacia per sottodosaggio, rischio di sanguinamento per sovradosaggio)
Altri farmaci ad alto rischio identificati a livello locale	Paracetamolo	Errori di dosaggio (insufficienza epatica correlata alla dose, principalmente nei bambini)
	Farmaci antinfiammatori non steroidei	Errori di prescrizione (gastrointestinali, renali e cardiovascolari a lungo termine), tossicità principalmente nelle popolazioni ad alto rischio

Tabella 31.2 Lista farmaci ad alto rischio [64; 70]

rischio è la principale strategia per ridurre il rischio di errori con farmaci ad alto rischio. Nella quinta edizione dell'*Accreditation Standards for Hospitals*, il *Joint Commission International* ha identificato un miglioramento la sicurezza dei farmaci ad alto rischio negli ospedali come un obiettivo chiave, prestando particolare attenzione allo sviluppo e all'implementazione di processi per gestire l'uso sicuro di elettroliti concentrati [81]. Le soluzioni elettrolitiche concentrate dovrebbero essere sempre conservate in un ambiente controllato per prevenire errori di selezione e amministrazione involontaria di soluzioni non diluite, che hanno portato ad esiti fatali. Anche gli operatori sanitari sono coinvolti nel garantire la prescrizione, la somministrazione ed il monitoraggio dei farmaci ad alto rischio. Farmaci con un indice terapeutico ristretto, come chemioterapici e antagonisti orali della vitamina K, devono essere dosati con attenzione e monitorati dai medici, al fine di eseguire aggiustamenti della dose quando necessario. Infatti, anche piccoli aumenti nella concentrazione di questi farmaci nel loro sito di azione, ad esempio a causa di un'interazione farmacologica o una patologia concomitante, può causare un aumento significativo del loro effetto, con conseguente danno per il paziente [64]. Le linee guida terapeutiche dovrebbero essere seguite per farmaci in cui il dosaggio è complesso e la durata della terapia aumenta notevolmente il rischio di tossicità, per esempio, aminoglicosidi e oppioidi [70]. "*Navigating opioids for chronic pain*" è uno strumento che fornisce indicazioni su diversi oppio-

idi basato sull'equivalenza della morfina, per confrontare la potenza relativa delle diverse molecole [82]. L'uso di promemoria sugli scaffali, etichette ausiliarie, liste di controllo e avvisi automatici, meglio se costruiti in sistemi informatici, sono utilizzati per migliorare l'informazione e stimolare l'attenzione dei clinici per quanto riguarda i farmaci ad alto rischio. Una revisione regolare degli incidenti e dei quasi incidenti, nonché l'uso di un'analisi prospettica e riprogettazione dei sistemi è fondamentale per prevenire il ripetersi degli stessi errori con questi farmaci [70].

31.4.2.2 *Pazienti ad Alto Rischio*

Tutti i pazienti dovrebbero essere supportati da una team prescrittore che lavora in stretta collaborazione con altri operatori sanitari, per garantire che siano consapevoli degli obiettivi terapeutici dei farmaci somministrati, i loro probabili benefici e i potenziali eventi avversi [83]. Il *self-empowerment* tra i pazienti è essenziale per promuovere la sicurezza dei farmaci, in quanto serve come ultima barriera nella prevenzione degli errori farmacologici. A tal fine, l'uso di strumenti di promemoria, come i *WHO 5 Moments for Medication Safety*, dovrebbero essere promossi soprattutto tra pazienti ad alto rischio, le loro famiglie e gli operatori sanitari, a tutti i livelli di cura ed in tutti i contesti [84]. Tra la popolazione pediatrica, un miglioramento della sicurezza dei farmaci durante tutto il loro processo di utilizzo rimane un'area critica. In uno studio prospettico di coorte sulle strategie per prevenire errori terapeutici e ADR in pazienti pediatrici

ospedalizzati, l'inserimento dell'ordine informatizzato da parte del medico coadiuvato da sistemi di supporto alle decisioni cliniche, farmacisti clinici e una migliore comunicazione tra i medici, infermieri e farmacisti sono stati identificati come aventi il maggior potenziale per ridurre gli errori terapeutici [85]. Mentre alcune tecnologie avanzate sono sempre più adottate in tutto il mondo, altre, compresi sistemi di gestione dei codici a barre e "SMART pumps" (cioè sistemi di erogazione dell'infusione che forniscono supporto decisionale), sono solo utilizzati routinariamente negli Stati Uniti [86]. Tecnologie per migliorare la sicurezza dei farmaci che sono ancora in sviluppo includono applicazioni su dispositivi mobili per assistere ogni fase del processo di gestione dei farmaci, dall'ordine alla consegna, in tempo reale. In pazienti pediatrici ambulatoriali, il focus degli interventi dovrebbe essere in fase di amministrazione considerando che i genitori, piuttosto che i pazienti o gli infermieri, somministrano la maggior parte dei farmaci. Questo processo è soggetto a errori, inclusa la confusione dei cucchiaini, cucchiari e bicchierini. Integrare le informazioni spesso affrettate da medici e farmacisti per quanto riguarda la somministrazione di farmaci, con una consulenza con un farmacista in sede potrebbe essere utile [73].

Nella popolazione anziana, la prescrizione razionale è un passaggio cruciale per evitare l'insorgenza di ADR dovute all'uso di farmaci non necessari, scelte farmacologiche scorrette, regimi di dosaggio inappropriati

e duplicazioni terapeutiche [74]. Varie checklist sono state derivate da consensus per guidare i clinici e principalmente i medici di base, sulle prescrizioni adeguate alle persone anziane, compresi i criteri Beers e lo strumento STOPP/START [87, 88]. L'uso di tali criteri ridurrebbe il rischio di prescrizione errata in persone anziane, sarebbe più efficace se integrato con revisioni periodiche dei farmaci usati, portando ad una riduzione del numero assoluto di farmaci prescritti, così minimizzando il rischio di ADR [74]. Una collaborazione multidisciplinare tra infermieri, medici e farmacisti è essenziale in questo aspetto. Redigendo insieme i piani di assistenza, errori associati a dosi errate e non conformità con regolamenti e leggi possono essere prevenuti in maniera più efficace [89]. C'è una scarsità di informazioni sulla sicurezza dei farmaci durante la gravidanza. Questo sottolinea l'importante ruolo che gli operatori sanitari svolgono come fonte di informazioni affidabili per le donne durante questa fase della loro vita. L'interazione tra donne in età fertile e i loro medici e farmacisti influenzeranno le decisioni che prenderanno sull'uso di farmaci. Messaggi strategici e migliori risorse informative potrebbero aiutare a massimizzare l'efficacia di queste interazioni, garantendo che le donne ricevano al giusto momento informazioni credibili e complete sui rischi di farmaci durante la gravidanza [90].

31.4.2.3 Contesti ad Alto Rischio

L'ambiente di lavoro nelle strutture sanitarie, principalmente le strutture ospedaliere, è spesso subottimale con

fluttuazioni del carico di lavoro, assenze del personale, cartelle cliniche mancanti, distrazioni, e pressioni temporali. Pertanto, i prescrittori dovrebbero essere dotati delle conoscenze e delle competenze per far fronte a queste eventualità [91]. Diverse strategie possono essere adottate per mitigare i rischi intrinseci delle situazioni ad alto rischio. Ad esempio, in ambito ospedaliero, preparare la somministrazione di farmaci per via endovenosa è particolarmente complesso, soggetto ad errori e pericoloso. La riduzione di questo rischio comporta un check degli errori in ogni fase della preparazione. L'uso di iniezioni pre-preparate può anche aiutare ad eliminare gli errori nella ricostituzione del farmaco e del diluente [92]. Un'altra strategia di riduzione del rischio è l'attuazione della prescrizione elettronica. Una recente revisione sistematica e meta-analisi di 38 studi interventistici prospettici ha evidenziato che la prescrizione elettronica ospedaliera riduce gli errori terapeutici, errori di dosaggio e ADR. Sebbene le prove disponibili siano eterogenee e rappresentate principalmente da studi non randomizzati, esse forniscono dati iniziali che giustificano l'implementazione di nuove strategie [93].

31.5 Raccomandazioni Finali e Conclusioni

La complessità e la vastità del sistema di assistenza sanitaria così come il rapido avanzamento della farmacoterapia rende difficile realizzare pienamente la sicurezza farmacologica. Un paziente può essere visto da più prescrittori in più strutture e può essere

trattato con più farmaci, alcuni dei quali ad alto rischio. Anche gli operatori sanitari lavorano in un ambiente sempre più isolato, concentrandosi sulla specializzazione della loro unità, con conseguente frammentato scambio di informazioni e con ridotta cooperazione interdipartimentale. Tutti questi fattori aumentano la probabilità e la propensione di errori terapeutici non intenzionali. Pertanto, è vitale per la prossima generazione di operatori sanitari di apprezzare l'entità delle sfide affrontate per garantire la sicurezza dei farmaci, utilizzando le strategie attuali come riferimento per ideare le proprie soluzioni innovative. Le transizioni assistenziali sono uno dei principali responsabili delle discrepanze tra i farmaci. La mancanza di condivisione delle informazioni tra i professionisti sanitari che descrivono le modifiche ai farmaci quando i pazienti sono trasferiti da un ospedale all'altro o tra diversi setting di cura ed un'adeguata cultura sanitaria del paziente sono le cause principali della mancanza di sicurezza dei farmaci. Concentrarsi sulla riconciliazione dei farmaci, sulla chiarezza delle informazioni durante la transizione assistenziale, così come il coinvolgimento del paziente, sono le chiavi per mitigare questo problema. L'uso di più farmaci o la politerapia sono in costante aumento, portando inevitabilmente ad un incremento degli eventi avversi correlati ai farmaci e danni ai pazienti. Varie misure sono state adottate per promuovere la prescrizione razionale, in particolare per i pazienti anziani e per ridurre una inadeguata politerapia. Condurre ricerche in questo settore è una priorità, in quanto non

è sufficiente evidenziare che gli interventi sulla politerapia migliorano significativamente gli *outcome* clinici dei pazienti. Interventi differenti coinvolgendo più parti interessate ed i cambiamenti del sistema sanitario dovrebbero essere al centro di ricerche future per garantire la sicurezza dei farmaci. Alcune situazioni, inclusi pazienti, specifici trattamenti e contesto di cura, sono associati a maggiori rischi. Farmaci ad alto rischio sono spesso quelli con ristretti indici terapeutici ed elevata potenza, mentre alcune popolazioni come bambini, anziani e le donne in gravidanza, sono fisiologicamente più vulnerabili agli errori. Istituzioni con scarsa organizzazione e a corto di personale, personale insufficientemente preparato, possono aumentare ulteriormente il rischio di errore farmacologico. Utilizzo di sistemi di allerta, checklist e tecnologie informatiche sono strategie che possono ridurre il livello di rischio. Ospedali ed assistenze primarie più sicure saranno realizzabili quando competenze di strategie di sicurezza e gestione del rischio saranno integrate nei sistemi e quando la sicurezza e la gestione dei rischi sarà integrata nei sistemi e nei processi sanitari.

Bibliografia

1. World Health Organization. Patient safety: making health care safer. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. World Health Organization. WHO global patient safety challenge: medication without harm. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. About medication errors [website]. Rockville, MD: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; 2019. Accessed 31 Oct 2019.
4. 10 facts on Patient Safety [website]. Geneva: World Health Organization; 2019. Accessed 31 Oct 2019.
5. Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the responsible use of medicines: applying levers for change. Parsippany, NJ: IMS Institute for Healthcare Informatics; 2012.
6. World Health Organization. Medication safety in transitions of care. Geneva: World Health Organization; 2019.
7. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min S-J. Posthospital medication discrepancies: prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1842-7.
8. Eng JA, Steinman MA. Changing chronic medications in hospitalized patients—bridging the inpatient–outpatient divide. *J Hosp Med.* 2014;9(5):332-3.
9. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 2005;165:424-9.
10. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ.* 2005;173(5):510-5.
11. Shah C, Hough J, Jani Y. Collaborative audit across England on the quality of medication related information provided when transferring patients from secondary care to primary care and the subsequent medicines reconciliation in primary care. London: NHS Specialist Pharmacy Service; 2016.
12. Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *Ann Pharmacother.* 2014;48(10):1298-312.
13. World Health Organization. The high 5s project: interim report. Geneva: World Health Organization; 2014.
14. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):77.
15. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057-69.
16. World Health Organization. Transitions

- of care: technical series on safer primary care. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. Gleason KM, Brake H, Agramonte V, Perfetti C. Medications at transitions and clinical hand-offs (MATCH) toolkit for medication reconciliation. Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD; 2012.
 18. World Health Organization. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016.
 19. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Hoerbst A. The impact of electronic patient portals on patient care: a systematic review of controlled trials. *J Med Internet Res*. 2012;14(6):e162.
 20. Mekonnen AB, Abebe TB, McLachlan AJ, Brien JA. Impact of electronic medication reconciliation interventions on medication discrepancies at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:112.
 21. Coleman EA, Smith JD, Frank JC, Min SJ, Parry C, Kramer AM. Preparing patients and caregivers to participate in care delivered across settings: the Care Transitions Intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1817–25.
 22. Kristeller J. Transition of care: pharmacist help needed. Los Angeles, CA: SAGE Publications.
 23. McCray AT. Promoting health literacy. *J Am Med Inform Assoc*. 2005;12(2):152–63.
 24. Ontario Hospital Association. Recommended patient experience surveys. Toronto, ON: Ontario Hospital Association; 2019.
 25. Canadian Patient Safety Institute. Engaging patients in patient safety: a Canadian guide. Edmonton, AB: Canadian Patient Safety Institute; 2018.
 26. Duerden M, Avery T, Rupert P. Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound. London: The King's Fund; 2013.
 27. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2017;18(1):70.
 28. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345–51.
 29. Sergi G, Rui MD, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(7):509–18.
 30. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
 31. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383–9.
 32. Gillette C, Prunty L, Wolcott J, Broedel-Zaugg K. A new lexicon for polypharmacy: implications for research, practice, and education. *Res Soc Adm Pharm*. 2015;11(3):468–71.
 33. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(9):CD008165.
 34. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. In: Holmes HM, editor. *Clinics in geriatric medicine*, vol. 28. Elsevier Inc: Philadelphia, PA; 2012. p. 159.
 35. Elmståhl SL, Linder H. Polypharmacy and inappropriate drug use among older people—a systematic review. *Healthy Aging Clin Care Elderly*. 2013;5:1.
 36. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;78:213–20.
 37. Lim LM, McStea M, Chung WW, Nor Azmi N, Abdul Aziz SA, Alwi S, et al. Prevalence, risk factors and health outcomes associated with polypharmacy among urban community-dwelling older adults in multi-ethnic Malaysia. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173466.
 38. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Directors Assoc*. 2015;16(6):535e1–e12.
 39. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kienny MP, Donaldson LJ. The third

- global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):546-A.
40. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(6):212–33.
 41. World Health Organisation. Medication safety in polypharmacy. Geneva: World Health Organisation; 2019.
 42. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43.
 43. Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261–72.
 44. Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce poly-pharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2):237–53.
 45. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A.* 2015;70(8):989–95.
 46. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289–98.
 47. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C, et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant end-points: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):532–48.
 48. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD009095.
 49. Jokanovic N, Wang KN, Dooley MJ, Lalic S, Tan ECK, Kirkpatrick CM, et al. Prioritizing interventions to manage polypharmacy in Australian aged care facilities. *Res Soc Adm Pharm.* 2017;13(3):564–74.
 50. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy guidance, realistic prescribing. 3rd ed. Edinburgh: Scottish Government; 2018.
 51. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US Consensus Panel of Experts. *JAMA Intern Med.* 2003;163(22):2716–24.
 52. Burt J, Elmore N, Campbell SM, Rodgers S, Avery AJ, Payne RA. Developing a measure of polypharmacy appropriateness in primary care: systematic review and expert consensus study. *BMC Med.* 2018;16(1):91.
 53. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):102–15.
 54. Messerli M, Blozik E, Vriends N, Hersberger KE. Impact of a community pharmacist-led medication review on medicines use in patients on poly-pharmacy - a prospective randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):145.
 55. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón L, López del Amo MP, Martínez-Martínez F, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE Program. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(6):599–610.
 56. Malet-Larrea A, Goyenechea E, García-Cárdenas V, Calvo B, Arteché JM, Aranegui P, et al. The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):831–8.
 57. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R, et al. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):76–87.
 58. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimor-

- bidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med.* 2019;285(3):272–88.
59. Rieckert A, Teichmann A-L, Drewelow E, Kriechmayr C, Piccoliori G, Woodham A, et al. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS project): a survey of general practitioners' experiences. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26:1323.
 60. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827–34.
 61. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm.* 2013;66(3):201–2.
 62. Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):15.
 63. Stewart D, Mair A, Wilson M, Kardas P, Lewek P, Alonso A, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):203–13.
 64. Medication safety in high-risk situations. Geneva: World Health Organisation; 2019. Accessed 15 Oct 2019.
 65. Wood ME, Lapane KL, van Gelder MMHJ, Rai D, Nordeng HME. Making fair comparisons in pregnancy medication safety studies: an overview of advanced methods for confounding control. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(2):140–7.
 66. Sheikh A, Rudan I, Cresswell K, Dhingra-Kumar N, Tan ML, Hakkinen ML, et al. Agreeing on global research priorities for medication safety: an international prioritisation exercise. *J Glob Health.* 2019;9(1):010422.
 67. American Pharmacists Association. Medication errors. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2007.
 68. Alanazi MA, Tully MP, Lewis PJ. A systematic review of the prevalence and incidence of prescribing errors with high-risk medicines in hospitals. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(3):239–45.
 69. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):637–45.
 70. Clinical Excellence Commission. High-risk medicines management policy. Sydney: NSW Ministry of Health; 2015. Accessed 15 Oct 2019.
 71. ISMP. High-alert medications. Institute for Safe Medication Practices: Horsham, PA; 2019. Accessed 15 Oct 2019.
 72. Rinke ML, Bundy DG, Velasquez CA, Rao S, Zerhouni Y, Lobner K, et al. Interventions to reduce pediatric medication errors: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(2):338–60.
 73. Kaushal R, Jaggi T, Walsh K, Fortescue EB, Bates DW. Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr.* 2004;4(1):73–81.
 74. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):319–26.
 75. Trønnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(7):802–11.
 76. Avery A, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACtICE study. London: General Medical Council; 2012. Accessed 15 Oct 2019.
 77. Dornan T, Ashcroft D, Heathfield H, Lewis P, Miles J, Taylor D, et al. An in-depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education: EQUIP study. London: General Medical Council; 2009. Accessed 15 Oct 2019.
 78. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WT, Day RO. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern Med.* 2010;170(8):683–90.
 79. Consuelo-Estrada JR, Gaona-Valle LS, Portillo-Rodríguez O. Lesiones por causa externa en el servicio de urgencias de

- un hospital en un periodo de cinco años. *Gac Med Mex.* 2018;154(3):302–9.
80. Zhang Y, Dong YJ, Webster CS, Ding XD, Liu XY, Chen WM, et al. The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia in a Chinese hospital. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(2):158–64.
81. Joint Commission International Standards for Hospital. 5th Edition. 2014. Accessed 15 Oct 2019.
82. University of Toronto, Institute for Safe Medication Practices Canada, Physicians for Responsible Opioid Prescribing. Navigating opioids for chronic pain. Toronto, ON: Institute for Safe Medication Practices Canada; 2019. Accessed 15 Oct 2019.
83. Routledge PA. Safe prescribing: a titanic challenge. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):676–84.
84. 5 Moments for medication safety. In: Patient Safety. Geneva: World Health Organization; 2019. Accessed 15 Oct 2019.
85. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):722–9.
86. Kahn S, Abramson EL. What is new in paediatric medication safety? *Arch Dis Child.* 2019;104(6):596–9.
87. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–32.
88. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673–9.
89. Metsälä E, Vaherkoski U. Medication errors in elderly acute care - a systematic review. *Scand J Caring Sci.* 2014;28(1):12–28.
90. Lynch MM, Amoozegar JB, McClure EM, Squiers LB, Broussard CS, Lind JN, et al. Improving safe use of medications during pregnancy: the roles of patients, physicians, and pharmacists. *Qual Health Res.* 2017;27(13):2071–80.
91. Maxwell SRJ, Webb DJ. Improving medication safety: focus on prescribers and systems. *Lancet.* 2019;394(10195):283–5.
92. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(4):341–5.
93. Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T, Addo N, Anand V, Rochon P, et al. Effect of electronic prescribing strategies on medication error and harm in hospital: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2019;34(10):2210–23.