



CON IL PATROCINIO DI



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO DI



1234065

LA DISPENSAZIONE DEL FARMACO ONCOLOGICO ORALE IN FARMACIA OSPEDALIERA

LA DISPENSAZIONE DEL FARMACO ONCOLOGICO ORALE IN FARMACIA OSPEDALIERA



Testi a cura dell'Area Oncologica Nazionale della SIFO

*In ogni caso, e quale fosse il ritmo,
la sorte ci premiava, perché a voler trovare connessioni
se ne trovano sempre, dappertutto e tra tutto,
il mondo esplode in una rete, in un vortice di parentele
e tutto rimanda a tutto, tutto spiega tutto.*

Umberto Eco, Il pendolo di Foucault

PROGETTO EDITORIALE E REALIZZAZIONE
EditArt LA SCIENZA MEDICA

PROGETTO GRAFICO E GRAFICA
Simona Canessa

EDITOR
Emanuela Omodeo Salè, Direttore Farmacia Ospedaliera Istituto Europeo di Oncologia

AUTORI
Coordinazione scientifica:
Emanuela Omodeo Salè

GRUPPO DI LAVORO:
Costantino Jemos, Federica Carrara, Silvia Adami, Leonardo Gianluca Lacerenza,
Massimo Boni, Marialuisa Giordano, Elena Loche, Fiorenza Enrico

REVISIONE SCIENTIFICA:
Barbara Rebesco

CON IL PATROCINIO DI



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

EDIZIONE FUORI COMMERCIO IN NUMERO LIMITATO DI COPIE REALIZZATA CON IL CONTRIBUTO DI



© 2020 EDITART

FINITO DI STAMPARE NEL MAGGIO 2020 PRESSO EVERPRINT - CARUGATE (MI)

LA DISPENSAZIONE DEL FARMACO
ONCOLOGICO ORALE
IN FARMACIA OSPEDALIERA



TESTI A CURA DELL'AREA ONCOLOGICA NAZIONALE DELLA SIFO

*L'*idea di redarre questo testo è nata dalla necessità di delineare una best practice delle attività correlate alla distribuzione diretta del farmaco oncologico orale attraverso la Farmacia Ospedaliera.

La formazione e l'informazione del paziente rappresentano, da sempre, una parte importante del lavoro del farmacista ed è per questa sua peculiarità che il Farmacista Ospedaliero deve riappropriarsi del suo ruolo, più che mai fondamentale.

Diverse le strategie utilizzate a questo scopo: l'informazione diretta, l'utilizzo di diari, opuscoli informativi e call center farmacologici; si utilizzano, anche, nuovi strumenti tecnologici come software di assistenza (seguì la terapia) e confezionamenti intelligenti (con rfid che traccia aperture e chiusure del flacone stesso).

Il Farmacista Ospedaliero interagisce, anche, quotidianamente con gli specialisti a diversi livelli: attraverso la collaborazione in seno alla commissione terapeutica per l'inserimento nei prontuari di nuovi farmaci e dispositivi e, poi, giornalmente nella consulenza, sia di tipo tecnico (farmacologico e sul dispositivo), che di tipo burocratico amministrativo (registri AIFA, procedure off labell, Fondo 5%, prontuari terapeutici, ecc..).

In particolare, il nostro apporto risulta rilevante nell'individuazione di interazioni tra farmaci e interazioni con trattamenti di medicina complementare o alimentazione, integratori e altro ancora. Inoltre, farmacovigilanza e dispositivo vigilanza rimangono momenti di incontro importantissimi tra farmacisti, clinici e pazienti.

Il farmacista ha un ruolo diretto di verifica sulla riconciliazione o, in alcuni reparti, ritenuti più critici, riesce ad attuare un monitoraggio più stretto.

Per quanto concerne la continuità terapeutica la sua figura è spesso impiegata nella distribuzione del primo ciclo in dimissione e nella distribuzione diretta di farmaci che richiedono

un monitoraggio del paziente costante, come nel caso degli oncologici e delle terapie per l'ipertensione polmonare e le nuove terapie per l'ipercolesterolemia.

Il farmacista clinico deve essere parte integrante del team di professionisti che prende in carico il paziente e diversi lavori dimostrano l'impatto positivo misurabile (non solo economico, ma di outcome!). Tuttavia, è necessario migliorare la qualità di questi lavori e creare un substrato culturale solido.

La finalità del farmacista clinico è migliorare l'outcome attraverso informazione, ottimizzazione e monitoraggio della terapia farmacologica. Il risparmio economico è una conseguenza implicita.

Lo scopo di questo testo è fornire gli strumenti idonei ai colleghi, affinché possano effettuare un'accurata valutazione e promozione dell'aderenza, relazionarsi in modo professionale nel fornire consigli ai pazienti ed effettuare un maggior controllo di appropriatezza prescrittiva.

Un sentito ringraziamento va ai colleghi che hanno contribuito alla stesura di questo testo: da soli si va più veloce, insieme si va più lontano!

Emanuela Omodeo Salè

DIRETTORE FARMACIA OSPEDALIERA ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA
REFERENTE AREA SCIENTIFICO-CULTURALE ONCOLOGIA SIFO

SOMMARIO

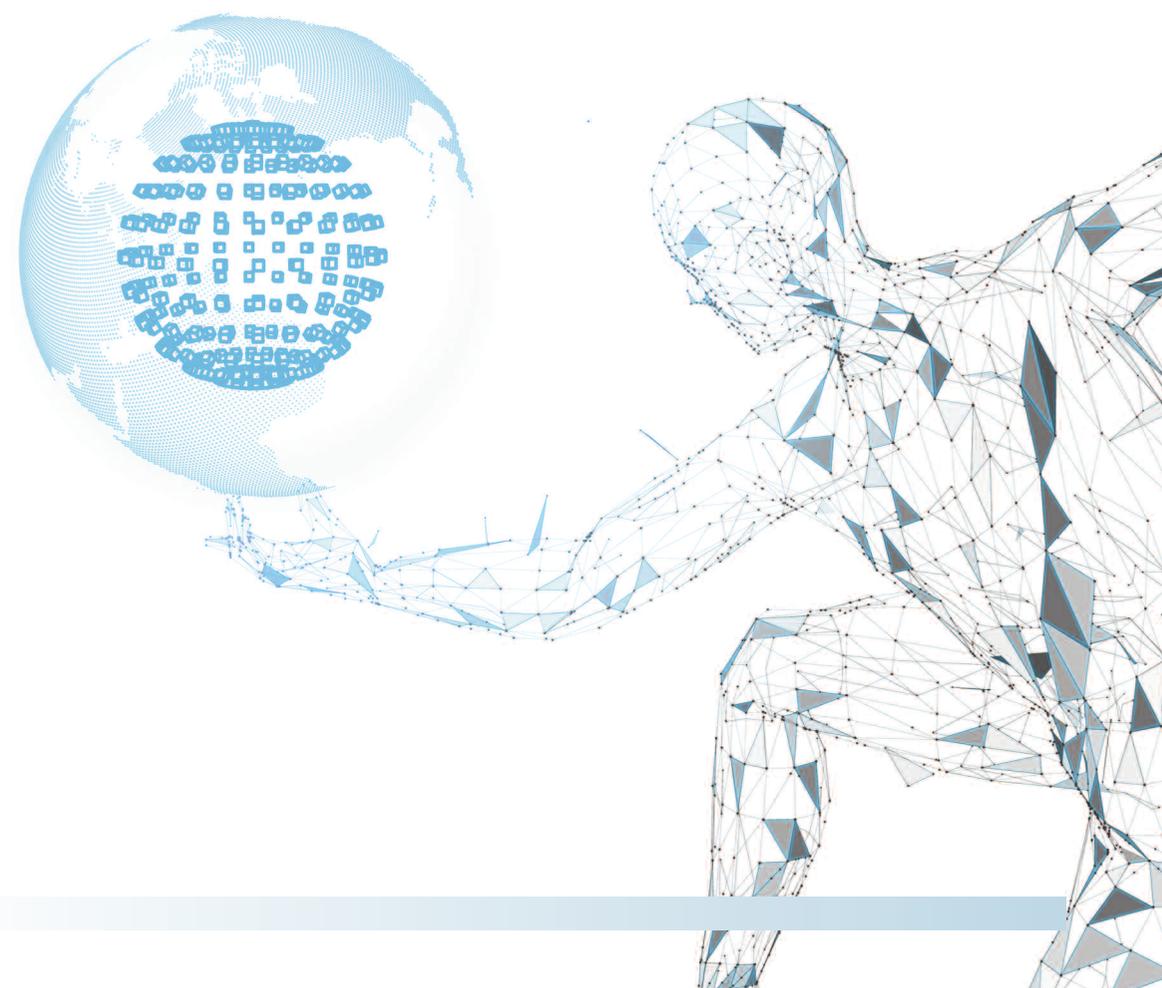
<i>INTRODUZIONE</i>	8
ASPETTI DI FARMACIA CLINICA NELLA DISPENSAZIONE DELLA TERAPIA ORALE	10
Controllo di appropriatezza	11
Promozione dell'aderenza	22
Controllo di interazione	29
Comunicazione con il paziente	37
STRATEGIE DI COMUNICAZIONE	41
FARMACOVIGILANZA	45
Reazioni avverse al farmaco: classificazioni	46
Studi di Farmacovigilanza post-marketing	51
Under-reporting	56
Farmacovigilanza in oncologia	57
Il ruolo del farmacista ospedaliero	60
LA GESTIONE DEI PAZIENTI DISFAGICI	64

VALUTAZIONE DEL DIMENSIONAMENTO DEL SERVIZIO DI DISPENSAZIONE	72
--	-----------

ALLEGATI	81
-----------------	-----------

1. Template di scheda con diario
2. Check list di dispensazione

Bibliografia	84
---------------------	-----------



Introduzione

I farmaci antitumorali disponibili in formulazione orale stanno acquisendo un peso sempre maggiore nell'ambito della terapia oncologica, soprattutto per quanto riguarda le terapie target e le piccole molecole. Lo sviluppo della tecnologia farmaceutica ne ha, infatti, permesso una crescita rilevante, aumentando sempre più l'impiego di farmaci oncologici orali. La percentuale di farmaci oncologici per os è in rapida crescita; infatti, numerosi sono già in uso e molti altri saranno disponibili nel prossimo futuro.

Sono svariati gli studi clinici che hanno dimostrato che il trattamento con farmaci orali permette di ottenere risultati sovrapponibili alla terapia endovenosa in termini di incremento di sopravvivenza e del tempo alla progressione della malattia, accompagnandosi a tutta una serie di vantaggi sia per il paziente che per gli operatori sanitari coinvolti.

I vantaggi legati alla somministrazione orale delle terapie oncologiche sono numerosi e possono essere suddivisi in **pratici**, cioè strettamente legati all'organizzazione e **psicologici**, che influiscono, quindi, sull'approccio del paziente al trattamento oncologico.

Come riportato nel "Rapporto PiT salute 2018" da Cittadinanzattiva, un'importante numero di segnalazioni riguarda l'accesso alle terapie nei *day hospital* ed in particolare l'organizzazione dei servizi sanitari non razionali/disfunzionali e molto difformi sul territorio. Senz'altro la terapia orale può risultare più gestibile rispetto a quella endovenosa. Infatti, da un punto di vista pratico si assiste ad una riduzione del numero di accessi in ospedale e dell'ospedalizzazione ad una riduzione dei rischi correlati al posizionamento di accessi venosi centrali e periferici, all'azzeramento del rischio di stravasamento, alla possibilità di trattare a parità di personale sanitario un numero di pazienti superiore con una diminuzione dei carichi di lavoro dei *day hospital*. A tutto ciò si associa la comodità per il paziente dell'assunzione del farmaco al proprio domicilio, con una netta riduzione del tempo legato al viaggio, al numero delle visite e all'attesa del trattamento con un minor impatto sulle sue abitudini quotidiane.

Da un punto di vista psicologico, diversi studi hanno evidenziato come la maggior parte dei pazienti preferisca assumere la propria terapia oncologica per via orale piuttosto che endovenosa [1] [2] [3]. In uno studio randomizzato crossover che ha comparato un regime a base di capecitabina orale con l'infusione di 5-fluorouracile/leucovorina in 97 pazienti con cancro colon-rettale in stadio avanzato, ad esempio, la quasi totalità dei pazienti ha espresso la sua preferenza per la terapia orale [1]; risultati simili sono stati ottenuti da Liu et al. in uno studio che ha coinvolto 103 pazienti, dove a preferire la terapia orale rispetto a quella endovenosa è stato l'89% degli intervistati [2]. In uno studio italiano svolto all'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, Catania et al., servendosi di un questionario somministrato a 59 pazienti con cancro alla mammella in stadio avanzato, hanno dimostrato che la terapia oncologica orale si associa a maggior senso di controllo sulla malattia, maggior senso

di indipendenza, minore 'senso di malattia' e minor paura di effetti collaterali [3].

Nonostante i numerosi vantaggi, però, la terapia oncologica orale pone gli operatori sanitari ed i pazienti stessi di fronte a diverse sfide.

Dal punto di vista dell'organizzazione dell'assistenza sanitaria, la riduzione delle giornate di degenza e degli accessi ospedalieri rappresenta un'importante opportunità di risparmio, mentre l'organizzazione della distribuzione della terapia al paziente può avvenire in diversi momenti e con diverse strategie.

Le farmacie ospedaliere e le farmacie di comunità sono coinvolte in prima persona nella distribuzione di queste terapie direttamente al paziente e, in entrambi i casi, ci sono elementi di novità per la figura professionale del farmacista.

Il farmacista ospedaliero, infatti, sta recuperando un rapporto diretto col paziente che non era usuale in precedenza, mentre il farmacista di comunità si trova a dover gestire le informazioni correlate a farmaci nuovi ad alto costo e ad alto contenuto di innovazione, con effetti collaterali specifici e spesso importanti.

Diventa quindi fondamentale per la società scientifica dei farmacisti ospedalieri fornire strumenti che possano aiutare i colleghi nella gestione delle terapie oncologiche orali e codificare informazioni che possano essere utili anche per i colleghi di comunità nella gestione territoriale dei pazienti.

Anche quando il farmacista ospedaliero non dispensa direttamente il farmaco orale, infatti, può comunque esercitare il fondamentale ruolo di trasferimento delle informazioni relative ai farmaci oncologici per contribuire alla formazione ed informazione dei colleghi di comunità. L'attività di informazione sul farmaco non può limitarsi alla sola comunicazione di notizie, ma deve essere inquadrata in un contesto più ampio. Esistono, inoltre, numerosi processi correlati alla dispensazione che esulano dalla singola attività di informazione.

I processi legati alla dispensazione orale di farmaco oncologico sono:

area governance

- ✓ gestione di farmaci ad alto costo;
- ✓ programmazione e monitoraggio di consumi e spesa;
- ✓ meccanismi di rimborso.

area compounding

- ✓ dose unitaria e sconfezionamento.

area clinica e counselling

- ✓ informazione al paziente;

- ✓ promozione di aderenza e persistenza;
- ✓ ricognizione e riconciliazione;
- ✓ elementi e/o materiali di supporto al paziente.

area di sicurezza

- ✓ farmacovigilanza;
- ✓ identificazione di effetti collaterali ed eventuale indirizzo del paziente al clinico di riferimento o al pronto soccorso.

area di ricerca

- ✓ raccolta e promozione di raccolta di informazioni e analisi di *real word data*.

In questo volume analizzeremo parte di queste tematiche, focalizzando l'attenzione sugli aspetti maggiormente legati al rapporto diretto con il paziente, agli aspetti di consulenza e controllo di farmacia clinica. Ovviamente quanto descritto in questo testo trova applicazione sia nel contesto del paziente affetto da tumori solidi che in ematologia. In questa stesura, quindi, ogni qual volta si impieghi il termine oncologico si intende, seppur con le specificità di ciascun campo, la globalità delle neoplasie.

ASPETTI DI FARMACIA CLINICA NELLA DISPENSAZIONE DELLA TERAPIA ORALE

La cronicizzazione della terapia del paziente oncologico sta sempre più spostando l'assistenza verso il trattamento domiciliare e, anche nel contesto ospedaliero, gli accessi per terapia diventano sempre più di tipo ambulatoriale e di DH (*outpatient*), mentre si riducono le giornate di degenza per chemioterapia.

Tuttavia, se questo approccio rispetta il desiderio del paziente di vivere la propria vita al fianco dei propri cari in un contesto domiciliare e che meglio si sposa con il mantenimento delle proprie attività lavorative, personali e relazionali, dall'altro lascia il paziente solo al proprio domicilio con la necessità di gestire farmaci ad indice terapeutico ristretto e con un regime terapeutico molto spesso complesso. Alcuni ruoli e responsabilità che tradizionalmente sono affidati a infermieri, medici e farmacisti vengono demandati ai pazienti e ai loro *caregivers*.

Questo nuovo paradigma terapeutico determina un forte cambiamento nella somministrazione della terapia: da un processo controllato e monitorato da parte di medici e infermieri negli ospedali e nelle cliniche ambulatoriali tipico della terapia endovenosa, si passa al domicilio dove la complessità della conoscenza del dosaggio e degli effetti collaterali diventa una responsabilità dei pazienti, delle loro famiglie e dei loro *caregivers*.

Le sfide principali che si accompagnano alla terapia oncologica orale riguardano:

- Prevenzione degli errori in terapia legati a prescrizioni o informazioni non corrette o non

comprese.

- Errori di assunzione dovuti all'auto-somministrazione (sovradosaggio/sottodosaggio).
- Effettiva aderenza al trattamento.
- Interazioni con altri farmaci, alimenti, integratori o terapie alternative.
- Identificazione e gestione delle tossicità.
- Minor monitoraggio del paziente (riduzione degli accessi in ospedale).

I paragrafi successivi si focalizzeranno sui temi legati al controllo dell'appropriatezza, dell'aderenza e alla verifica delle interazioni tra farmaci.

CONTROLLO DI APPROPRIATEZZA

La verifica dell'appropriatezza della prescrizione è una delle fasi più importanti nel percorso di dispensazione del farmaco oncologico. La maggior parte della letteratura e dei documenti esistenti si rivolgono all'identificazione e classificazione delle misure di prevenzione degli errori nel contesto della prescrizione di forme farmaceutiche ad uso parenterale. Questo è dovuto alla maggiore tossicità acuta e all'elevata personalizzazione di queste terapie, nonché all'alta variabilità dei dosaggi legati ai diversi schemi terapeutici in cui può essere prescritto un farmaco oncologico a somministrazione endovenosa.

Il costante aumento del numero di farmaci orali nella terapia oncologica [4], tuttavia, deve necessariamente, sulla base delle esperienze pregresse, portare ad una analisi equivalente anche nel contesto della prescrizione e dispensazione del farmaco orale, che non è affatto scevra da rischi [5].

Esistono, confrontando i processi, evidenti differenze nelle tipologie di rischio di errore che spesso si riflettono in differenti strumenti a disposizione del personale sanitario.

Nel contesto della chemioterapia endovenosa, infatti, buona parte della complessità associata al trattamento si risolve in ambito ospedaliero, per questo motivo troviamo più frequentemente l'impiego di sistemi informatizzati di prescrizione e l'impiego di schemi standardizzati e predefiniti. Inoltre, è più frequentemente garantita la possibilità per diverse tipologie di professionisti sanitari di avere accesso ai dati clinici del paziente.

Se prendiamo in esame la dispensazione orale, invece, buona parte della complessità associata al trattamento è spostata nel contesto domiciliare ed affidata quindi ai pazienti stessi, ai loro cari ed alla rete di assistenza disponibile sul territorio (medici di base, farmacia di comunità). Proprio per questo motivo si trovano in contesto ospedaliero processi meno strutturati per la prescrizione/revisione di queste terapie.

La variabilità sul territorio nazionale delle politiche Regionali di dispensazione dei farmaci introduce ulteriori difficoltà nel creare degli standard condivisi e nel definire ruoli e processi codificati.

A partire da queste considerazioni e limitazioni è però necessario ricordare alcuni punti fondamentali che possono essere considerati, in un certo qual modo, anche un diritto del paziente stesso.

Nella *Carta dei diritti del malato* redatta da Cittadinanza attiva [6], si rivendica il **Diritto alla sicurezza**, “*chiunque si trovi in una situazione di rischio per la sua salute ha diritto ad ottenere tutte le prestazioni necessarie alla sua condizione e ha altresì diritto a non subire ulteriori danni causati dal cattivo funzionamento delle strutture e dei servizi*” e il **Diritto alla qualità** “*ogni cittadino ha diritto di trovare nei servizi sanitari operatori e strutture orientati verso un unico obiettivo: farlo guarire e migliorare comunque il suo stato di salute*”.

Questi diritti trovano un fondamento anche nelle Raccomandazioni Ministeriali e in numerosi documenti a livello delle singole Regioni.

La **Raccomandazione 14** [7], che pure riserva alla terapia orale una sezione molto ristretta rispetto a quella endovenosa, riporta: “*analogamente a quanto avviene per i farmaci antineoplastici somministrati per via parenterale, è indispensabile che anche per i farmaci orali si utilizzino schede di prescrizione condivise dall'intera équipe (medico, farmacista, infermiere)*”.

Sempre nella **Raccomandazione 14** viene definito che le schede di prescrizione orale devono contenere almeno le seguenti informazioni:

- ◆ dati anagrafici del paziente (nome, cognome, data e luogo di nascita, residenza);
- ◆ recapiti telefonici del paziente e dell'eventuale *caregiver*;
- ◆ peso, altezza e superficie corporea del paziente;
- ◆ comorbidità;
- ◆ elenco completo dei farmaci assunti dal paziente;
- ◆ posologia del farmaco antineoplastico con indicazione delle dosi da assumere per ogni singola somministrazione, delle modalità di assunzione in relazione ai pasti e dell'orario di somministrazione. Le dosi totali e il loro eventuale frazionamento in dosi multiple giornaliere devono essere chiaramente indicate.

Il farmacista, in qualità di professionista sanitario, ha il compito di eseguire diversi tipi di controllo:

- ◆ di tipo formale sulla completezza dei requisiti necessari perché la prescrizione sia spedibile, compresa la verifica che la prescrizione sia stata effettuata - ove previsto - dai centri autorizzati individuati dalla Regione;
- ◆ di tipo regolatorio, per la verifica che la prescrizione sia coerente con quanto richiesto in termini di rimborsabilità del farmaco da parte del SSN;
- ◆ di tipo farmacologico, per la verifica che la prescrizione sia coerente in termini di diagnosi e indicazione terapeutica, dose, modalità di somministrazione, controindicazioni e terapie di associazione secondo la scheda tecnica del farmaco e secondo le condizioni fisiopatolo-

giche del paziente stesso. Questi controlli sono, ovviamente, solo una parte dell'operazione di dispensazione che vede il farmacista intervenire anche a livello di ricognizione farmacologica, di farmacovigilanza, di promozione dell'aderenza, nonché di informazione al paziente.

Se il controllo formale è evidentemente un obbligo per il farmacista e deve essere fatto prima della spedizione della ricetta in tutti i casi, il controllo della rimborsabilità si applica esclusivamente nel caso dei farmaci erogati in SSN. A tal proposito è legittimo chiedersi se il controllo di tipo farmacologico sia un obbligo per il farmacista o meno.

Questo terzo controllo coincide, almeno negli aspetti più macroscopici, con il secondo: non applicarlo sui pazienti “non SSN”, significa in definitiva permettere un uso non controllato dei farmaci quando questi siano a carico del cittadino.

Questo tipo di approccio non è coerente con la nostra regolamentazione che prevede che tutti i cittadini italiani possano godere dei medesimi livelli di assistenza sanitaria indipendentemente dalla classe sociale e, in caso di copertura da parte di assicurazione sanitaria privata, espone la stessa struttura che eroga il farmaco a vedersi negato il rimborso dello stesso da parte dell'assicurazione. Oltre, quindi, ad essere un comportamento non etico e non coerente con lo spirito della normativa, non risponde neppure a quanto disposto dagli *Statement* dell'EAHP (*European Association of Hospital Pharmacists*), che indicano che è compito del farmacista effettuare un controllo clinico della prescrizione ogni qual volta abbia accesso ai dati necessari per farlo.

Controllo dei formalismi della prescrizione e della rimborsabilità

I formalismi da verificare per le prescrizioni sono:

- anagrafica del paziente, ovvero verificare che i dati del paziente siano corretti;
- timbro e firma del medico;
- verificare in caso di RRL, quali siano gli specialisti autorizzati alla prescrizione e/o ove previsto i centri autorizzati alla prescrizione individuati dalla Regione;
- corretta dicitura del farmaco/principio attivo;
- corretta dicitura del dosaggio e della via di somministrazione;
- verifica delle eventuali note AIFA necessarie, che ove previsto siano indicate per la rimborsabilità.

I formalismi da verificare per i piani terapeutici:

- indicazione terapeutica, ovvero verificare le indicazioni terapeutiche rimborsate facendo un controllo incrociato con il farmaco prescritto, verificare inoltre se il farmaco è soggetto a monitoraggio AIFA;
- verificare la coerenza con la scheda tecnica del farmaco della posologia e modalità di

somministrazione;

■ verificare la coerenza con la scheda tecnica del farmaco della durata del trattamento.

Inoltre per i farmaci soggetti a Registro AIFA è necessario controllare che il medico abbia compilato la sezione di prescrizione, verificare che in caso di riduzione di dose sia stata compilata la scheda relativa ed effettuare la dispensazione registrandola nella maschera dedicata.

È necessario porre particolare attenzione, poi, a tutti quei casi di prescrizione in condizioni particolari, per iter autorizzativo o per modalità di rimborso e che richiedono generalmente documentazione aggiuntiva che andrà verificata prima della dispensazione.

Di seguito nella **Tabella n. 1** si riportano alcune modalità di accesso con iter modificato.

Tabella n. 1. Schema di sintesi delle 648/96; 326/2003; DM 7 novembre 2017, legge 94/98, CNN.

Requisito	648/96	Fondo 5% Legge 326/2003	Uso compassionevole DM 7 Settembre 2017	Legge 94/98 (di Biella)	Legge 189 2012 CNN decreto Balduzzi
Mancanza di alternativa terapeutica	Si * Legge 79/2014 ammessi nelle liste anche farmaci meno onerosi per il SSN	Si	Si	Si	Si
Documentazione scientifica	Fase II	Fase II	Fase II Dati almeno di fase I in caso di malattie rare e tumori rari	Fase II	Parere favorevole del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) di EMA
Consenso Informato	Si	Si	Si	Si	Si
Monitoraggio	AIFA e Regione	AIFA	Comitato Etico Azienda Farm	ASL	ASL- Azienda Farm - AIFA
Costo Terapia	SSN	AIFA	Azienda Farm	Cittadino o ASL	ASL o Azienda Farm

Controllo farmacologico di appropriatezza clinica

Se la prescrizione è completa in tutti gli aspetti previsti dalla **Raccomandazione Ministeriale 14** è possibile sempre controllare:

- ❖ indicazione terapeutica generica;
- ❖ dose che rientri nel range delle dosi prescrittibili;
- ❖ presenza di comorbidità (patologie croniche e/o coesistenti alla patologia oncologica);
- ❖ interazioni con le terapie principali.

Più difficilmente anche per la carenza di strumenti e di informazioni è possibile verificare:

- ❖ presenza o meno di elementi specifici quali i livelli di espressione di un determinato target molecolare o di sottotipi (livelli di diagnosi più specifici);
- ❖ presenza di polimorfismi che abbiano impatto su farmacocinetica o farmacodinamica del medicinale;
- ❖ condizioni patologiche concomitanti (insufficienza d'organo, neutropenie o altre condizioni ematologiche, reazioni avverse non riportate) che possono richiedere aggiustamenti di dosaggio;
- ❖ possibili interazioni con farmaci non oncologici compresi farmaci di automedicazione, fitofarmaci, terapie alternative.

Nonostante quanto indicato nella **Raccomandazione 14**, abitualmente anche le comorbidità e la lista dei farmaci assunti dal paziente non vengono riportate nelle prescrizioni; queste informazioni sono prevalentemente annotate nei referti della visita, spesso non visibili al farmacista in dispensazione nel *setting* ospedaliero e mai presenti quando la dispensazione avviene sul territorio.

L'impiego di Registri di appropriatezza come il Registro AIFA, possono colmare alcune lacune informative e offrire la sicurezza di un maggiore monitoraggio dell'utilizzo del farmaco e degli esiti. Tuttavia, è previsto per una minoranza di farmaci e, se la compilazione dei Registri AIFA fosse obbligatoria per tutti gli oncologici orali, sarebbe necessario un deciso intervento in termini di personale sanitario per poter adempiere a tutte le procedure correlate. Nel campo del controllo della prescrizione della chemioterapia endovenosa, la SIFO [8] ha definito attraverso una tabella riassuntiva cosa si intenda per controllo di appropriatezza. Tale tabella, riadattata in alcuni punti, può essere applicabile anche nel campo della dispensazione orale (**Tabella n. 2**).

Tabella n.2. Tabella per la definizione degli elementi da controllare durante la revisione della prescrizione (adattata da Standard SIFO di Galenica Oncologica Sterile).

REQUISITO	STANDARD MINIMO	STANDARD DI ECCELLENZA
Verifica di impiego del farmaco secondo le indicazioni approvate e/o attivazione delle procedure specifiche come ad esempio l'attivazione di off label per le terapie fuori indicazione.	Si	Si
Verifica della correttezza dei calcoli relativi alla dose ed alle riduzioni di dose applicate ai trattamenti, in particolar modo quando questi non derivino da calcoli automatici tramite SW prescrittivi.	Si	Si
Verifica dell'adeguatezza delle dosi in base alle condizioni cliniche generali del paziente, quali insufficienze di organo o neutropenie o piastrinopenie o altre condizioni che richiedano un approfondimento sulla correttezza del dosaggio prescritto.	No	Si
Verifica dell'adeguatezza delle terapie ancillari e dei protocolli generali di idratazione/prevenzione-trattamento di tossicità attese.	No	Si
Verifica della possibile interazione farmacologica con altre terapie presenti nella medesima prescrizione.	Si	Si
Verifica della possibile interazione farmacologica con altre terapie non presenti nella medesima prescrizione, ma contemporaneamente assunte dal paziente e/o di polimorfismi con impatto farmacocinetico.	No	Si
Verifica delle eventuali informazioni posologiche riportate sulla prescrizione (assumere lontano dai pasti, assumere il mattino o la sera...), comprese indicazioni relative alla divisione o frantumazione della forma farmaceutica.	Si	Si

“In caso il farmacista evidenzi questioni tecniche e/o condizioni cliniche, tratte da informazioni a cui il farmacista stesso abbia accesso rapidamente e facilmente, effettua notifica al medico prescrittore. La decisione clinica finale spetta al medico specialista che si fa carico anche della responsabilità della prescrizione. Tuttavia il farmacista deve rifiutarsi di effettuare preparazioni che siano chiaramente pericolose per il paziente a cui sono indirizzate, ad esempio quando i dosaggi prescritti superino i limiti di sicurezza previsti per il farmaco stesso o risultino totalmente inappropriate o prive di alcun razionale.”[8]

Nel caso la prescrizione risulti incompleta e/o errata, si provvederà a rinviarla all'unità operativa per l'integrazione dei dati mancanti e/o la correzione dei dati non conformi.

Impatto del controllo di appropriatezza clinica

La letteratura relativa alla revisione delle prescrizioni in campo oncologico è piuttosto numerosa, tuttavia la maggior parte dei lavori ha *outcome* poco definiti, riporta raccolte retrospettive e si rifà a contesti non riproducibili o comunque poco definiti e, quindi, poco confrontabili.

Il problema di una letteratura numerosa, ma di scarsa qualità è probabilmente uno dei principali ostacoli allo sviluppo della farmacia clinica [9]. Nel 2017 è stata pubblicata una *review* e metanalisi di Huiskes et al. [10], da cui emerge come non vi sia un'evidenza di miglioramento degli *outcome* clinici, un impatto moderato su alcuni *outcome* farmaco-specifici e nessun impatto sulla qualità di vita dei pazienti a seguito della revisione delle prescrizioni; risultati simili emergono dalla revisione della letteratura pubblicata sul database Cochrane da Khalil H et al. [11], in cui si mostra come le evidenze siano di grado basso o molto basso e l'impatto su *outcome* clinici generali, come il numero di ricoveri o la mortalità, sia piuttosto modesto. Mentre sembrano produrre risultati leggermente migliori l'impiego di soluzioni tecnologiche.

Anche nel *setting* del paziente ricoverato, l'impatto sull'*outcome* clinico risulta di bassa evidenza e poco significativo, mentre un miglior risultato si ottiene sul ricorso ai dipartimenti di urgenza [12].

Da notare come questi risultati siano indipendenti da chi esercita la revisione, siano questi medici, farmacisti o infermieri, come d'altra parte emerge dalla letteratura, che non vi siano differenze significative se si compara la prescrizione da parte di medici o non medici (farmacisti e infermieri) nelle patologie croniche [13].

In molti casi gli autori riportano che gli studi di partenza soffrivano di diversi bias, che la *review*, quindi, non è da considerarsi come esaustiva ai fini della valutazione del quesito di ricerca e che la mancanza di armonizzazione nelle pratiche e nella definizione stessa del tipo di intervento eseguito rendono il risultato dell'analisi debole.

Bisogna ovviamente considerare la tipologia di *outcome* misurati: nelle *review*, infatti, vengono considerati dati generali come la mortalità e i ricoveri, più limitati sono invece i dati

su *outcome* specifici. Ovviamente questi *outcome* sono più facilmente misurabili in alcuni *setting* come il cardiovascolare e lo psichiatrico.

Molti lavori suggeriscono l'adozione di *check-list* codificate, la definizione di termini comuni e la produzione di documenti di consensus in grado di indirizzare le pratiche.

Sicuramente analizzando i risultati dei singoli lavori si può apprezzare che l'applicazione della revisione della prescrizione a tutti i *setting* e a tutte le tipologie di pazienti e di farmaci può essere la strategia sbagliata.

I dati esistenti non vanno quindi ignorati né sottovalutati, devono servire per individuare i *setting* in cui è più utile un lavoro di revisione della prescrizione.

Per individuare tali ambiti possiamo procedere con un'analisi dei fattori che possono condurre ad un risultato di basso impatto sugli *outcome* più significativi.

La revisione delle prescrizioni ha il primario scopo di evitare eventi rari, ma gravi, di errori di prescrizione potenzialmente fatali. Questa evenienza è più probabile quando si sta impiegando una terapia a ristretto indice terapeutico, nell'impiego in categorie di pazienti con dati limitati o con politerapia (geriatria e pediatria).

Certamente il campo oncologico è uno dei *setting* da analizzare in modo più dettagliato, sia per la fragilità dei pazienti che per la tossicità dei farmaci. In questo ambito, visto il rischio di conseguenze rilevanti a seguito di errori prescrittivi, la revisione della terapia rappresenta un possibile valore aggiunto.

A tal fine è fondamentale armonizzare il più possibile le pratiche di controllo di appropriatezza in questo *setting* e identificare delle strategie di controllo comuni.

Strategie di verifica dell'appropriatezza clinica

Per la verifica dell'appropriatezza è prima di tutto necessario pensare a un processo strutturato che possa adattarsi alla propria disponibilità di risorse in termini strumentali e umane. I fattori da considerare sono primariamente il rapporto tra prescrizioni da verificare e ore/uomo disponibili per eseguire l'attività.

Il tempo necessario per la verifica di ciascuna prescrizione dipende da:

- ◆ approfondimento richiesto nella revisione della prescrizione;
- ◆ formazione del personale coinvolto;
- ◆ disponibilità e rapido accesso alle informazioni;
- ◆ complessità del programma terapeutico del singolo paziente.

Qualora le risorse non permettessero una completa verifica di tutte le prescrizioni, le strategie attuabili possono essere:

- ❖ definizione di livelli di verifica differenziati in base al livello di rischio specifico (approccio per *cluster*);
- ❖ interventi proattivi di mitigazione del rischio (approccio per minimizzazione del rischio).

Di seguito si propone un breve esempio di algoritmo decisionale per la definizione dell'organizzazione del servizio di controllo clinico delle prescrizioni mediche (Figura 1):

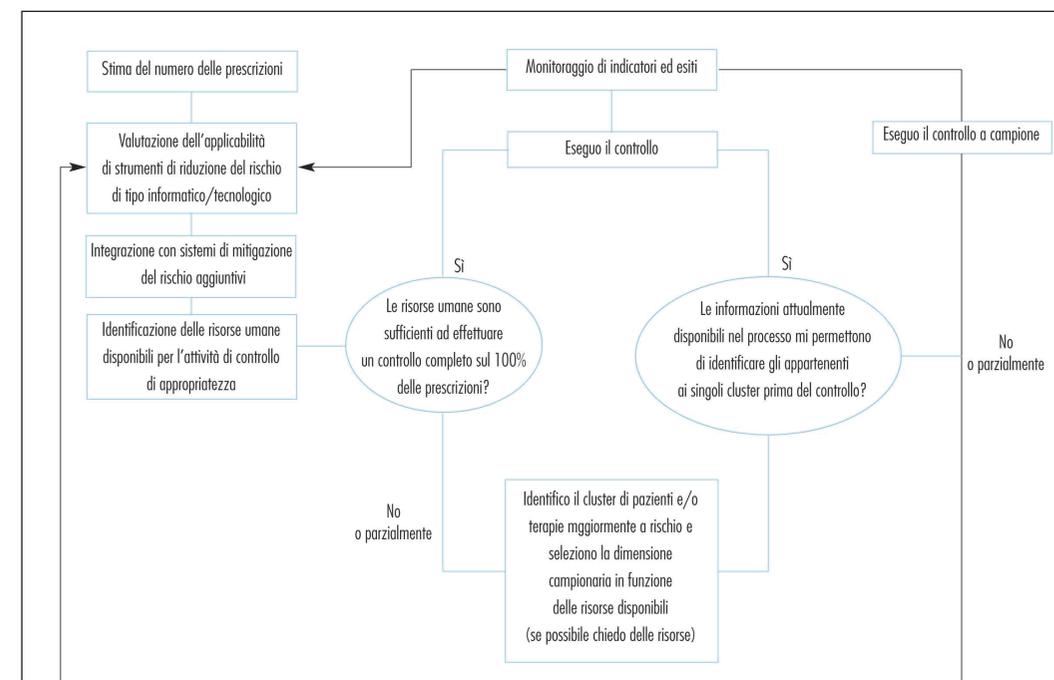


Figura 1. Algoritmo decisionale per la definizione dell'applicazione della revisione clinica avanzata nel setting oncologico.

Suggeriamo per differenziare i *cluster* di casistica basati sul rischio, di considerare i seguenti fattori:

- condizione di fragilità legata a età, comorbidità e insufficienze d'organo;
- popolazione pediatrica.

Anziano

L'età del soggetto è un fattore determinante per il rischio di interazioni dovuti alle comorbidità delle patologie croniche, oltre al rischio di errori per adesione al trattamento [14]. Storicamente in letteratura si considerano anziani i pazienti dai 65 anni, questa soglia appare essere oggi bassa in funzione dell'allungamento della vita media e del migliore stato di forma fisica. Per questo si consiglia di inserire dei cut-off più alti, spostati verso i 70/75 anni, categoria che viene indicata in letteratura (>74 anni) come "late elderly" [15].

Pediatria

In campo pediatrico ogni singola prescrizione dovrebbe seguire un percorso di revisione at-

tento, in particolare sul rationale dell'impiego e dei dosaggi prescritti in stretta collaborazione con i medici prescrittori [16].

Fragilità

Nel soggetto fragile, errori terapeutici possono determinare danni maggiori, essendo limitate le capacità di risposta del soggetto stesso. La condizione di fragilità deriva da una valutazione clinica multifattoriale e dovrebbe essere evidenziata dal medico [17].

Farmaci sperimentali, ad uso terapeutico e/o off label

L'impiego di terapie non routinariamente prescritte e dispensate, soprattutto quando impiegate in *setting* per i quali esistono limitati dati di sicurezza, data la complessità, scarsità di dati ed esperienza, può determinare un aumentato rischio, soprattutto in campo oncologico. Questo è il caso specifico dei farmaci impiegati in usi terapeutici nominali, in Expanded Access Program, in impieghi off-label e in sperimentazione clinica [18].

Strategie di mitigazione del rischio

Le strategie di mitigazione del rischio non si dovrebbero basare esclusivamente sull'utilizzo di controlli, ma dovrebbero comprendere percorsi e processi atti a ridurre le cause di errore e/o aumentare la capacità dei controlli di rilevare gli errori stessi. Di seguito riportiamo alcuni esempi di strategie attuabili.

Predisposizione di schemi standardizzati di terapia

La condivisione multidisciplinare di schemi precompilati o informatici predefiniti permette di ridurre il rischio di trascrizioni, di dimenticanze o di mal interpretazioni delle prescrizioni stesse, riducendo, inoltre, il tempo necessario per eseguire i controlli di appropriatezza in fase di dispensazione e rendendo le informazioni essenziali più chiare e codificate.

Impiego di prescrizioni informatizzate

L'utilizzo di prescrizione informatizzata (meno diffusa nel campo della terapia orale rispetto a quella endovenosa in ambito oncologico), permette l'esecuzione di controlli automatici, l'inserimento di sistemi di allerta e l'impostazione di blocchi che possono ridurre il tempo necessario al controllo della singola prescrizione; tuttavia, l'impiego di questi sistemi da soli non sono in grado di azzerare il rischio [19].

Identificazione di schede informative condivise sul singolo paziente

La possibilità di prevedere dei documenti strutturati e predefiniti in cui riportare alcune informazioni di rapida consultazione e compilazione può velocizzare la definizione dell'identificazione nel corretto *cluster* di rischio del paziente stesso, senza essere un aggravio in

termini procedurali per il prescrittore. Tali informazioni possono essere inserite nella prescrizione (informatica o cartacea che sia), oppure essere fornite tramite un documento a sé stante. Queste dovrebbero limitarsi a indicazioni erogabili tramite la selezione di caselle precompilate e riferite a *cluster* predefiniti e offrire al clinico la possibilità di richiedere esplicitamente anche il doppio controllo su quella specifica prescrizione.

Esempio di scheda informativa sugli elementi di rischio legati al soggetto.

Tabella di stratificazione del rischio legato al soggetto				Impiego	La prescrizione contiene almeno un farmaco a:
Fragilità	alta	moderata	lieve	Off label	
Funzionalità renale	grave	moderata	lieve o assente	Terapeutico/Comp	
Funzionalità epatica	grave	moderata	lieve o assente	Sperimentale	
Politerapia farmacologica	N≥10	10>N≥5	N<5		
Altre patologie croniche	N≥3	N=2	N<2		Disfagia
Controllo aggiuntivo	richiesto	consigliato	non richiesto	Paziente disfagico	Sì/No

Percorsi Diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA)

Inserimento nei PDTA di patologia a livello locale dei fattori di rischio che possono richiedere particolare attenzione e prevedere i percorsi di verifica e le analisi di rischio correlate.

Analisi proattiva del rischio del singolo schema terapeutico

I farmacisti potrebbero definire proattivamente il livello di rischio associato al singolo schema e predefinire con il clinico quali siano le terapie da monitorare con attenzione in fase di prescrizione (Tabella n.3).

Tabella n.3. Elementi di identificazione del rischio di interazione legato al farmaco.

Schema X	Metabolismo	Polimorfismi farmacocinetici	Escrezione	Profarmaco	Frantumabile	Rischio per favismo	Principali classi di interazione	Note
Farmaco 1	epatico: CYP3A4; UGT 1A1	sì	epatica	sì	no	no	warfarin, benzodiazepine, alcuni antiemetici	ridurre in soggetti con Gilbert
Farmaco 2	epatico: CYP2D6	sì	renale	no	solo divisibile	moderato	nessuna	presenza di lattosio

PROMOZIONE DELL'ADERENZA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aderenza terapeutica come “il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”.

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende l'assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico e la persistenza terapeutica, ossia la prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico. I due aspetti possono essere disgiunti: il paziente può essere persistente, se prosegue la cura nel tempo, ma non-aderente se assume il farmaco in dosi inferiori, superiori o in maniera diversa rispetto a quanto indicato.

L'aderenza è caratterizzata da tre componenti: **iniziazione, implementazione e interruzione** (Figura 2). La fase di iniziazione corrisponde al momento in cui il paziente assume la prima dose di un farmaco prescritto. Il processo continua con la fase di implementazione, definita come il periodo di tempo nel quale il paziente deve assumere la terapia e ha come endpoint l'assunzione dell'ultima dose. La fase di interruzione ha inizio dal momento in cui il paziente interrompe l'assunzione del farmaco e nessuna dose viene più presa [20].

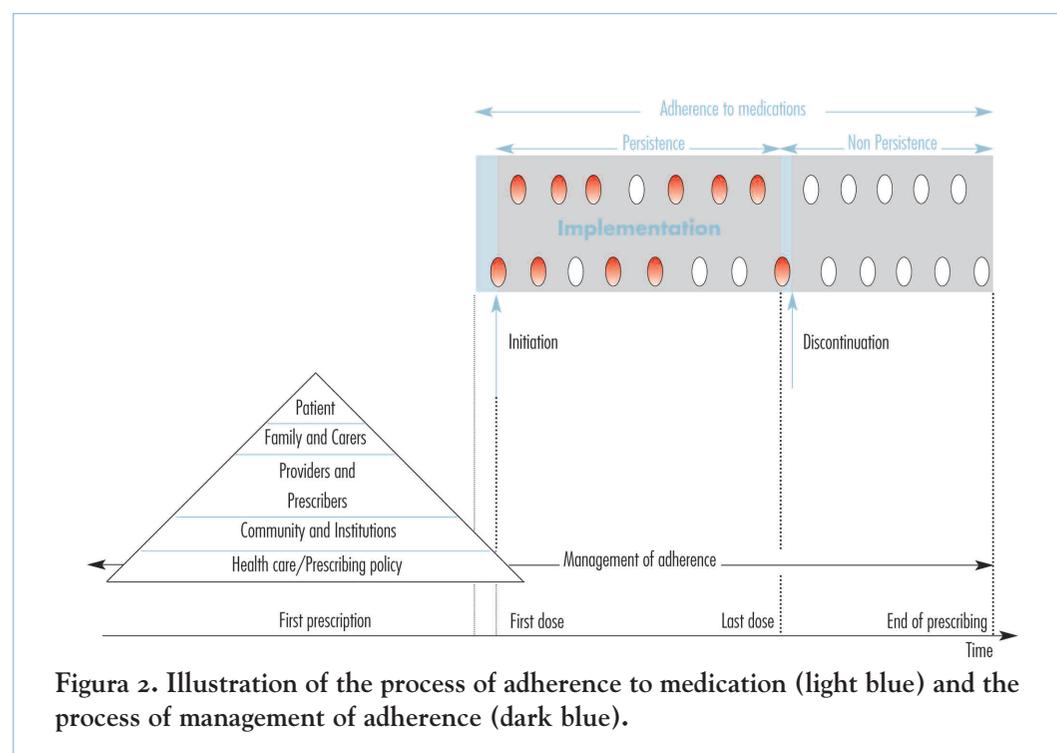


Figura 2. Illustration of the process of adherence to medication (light blue) and the process of management of adherence (dark blue).

L'adesione al trattamento è un processo comportamentale complesso determinato da numerosi fattori interdipendenti che comprendono il rapporto tra il clinico e il paziente, le peculiarità del paziente, il contesto ambientale in cui vive, la natura e le caratteristiche della malattia, la complessità e la durata della cura, le modalità di erogazione delle prestazioni, i costi dei trattamenti e gli effetti iatrogeni dei farmaci [21].

Questi fattori sono stati raggruppati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in cinque “dimensioni” che sono: fattori socio-economici, fattori correlati al sistema sanitario e al team di assistenza, fattori legati al paziente, fattori correlati alla patologia e fattori correlati alla terapia [22].

Siccome il grado di percezione del rischio è strettamente correlato all'aderenza, per anni si è supposto che i pazienti oncologici fossero altamente aderenti alle terapie. In realtà nell'ultimo decennio diversi studi hanno dimostrato che l'aderenza alle terapie oncologiche è ben lontana dal 100%.

Noens e colleghi, ad esempio, hanno analizzato il tasso di aderenza a imatinib in una popolazione di 169 soggetti con leucemia mieloide cronica dimostrando che solamente il 14,2% del campione era totalmente aderente alla terapia e hanno anche evidenziato che pazienti con risposta sub-ottimale avevano percentuali significativamente maggiori di non-aderenza (23.2%, standard deviation [SD] = 23.8) rispetto a quelli con risposta ottimale (7.3%, SD = 19.3, P = 0.005; percentages calculated as proportions x 100) [23].

Il problema della mancata aderenza alla terapia oncologica orale è ulteriormente aggravato dal fatto che i pochi studi di correlazione tra aderenza e outcome clinici indicano che, se normalmente il cut-off per considerare un paziente aderente ad una terapia cronica si assesta intorno all'80%, per il paziente oncologico questo potrebbe essere nettamente maggiore. Santoleri et al, ad esempio, in uno studio volto a valutare la correlazione tra aderenza a inibitori tirosin-chinasici nel trattamento della leucemia mieloide cronica e risposta molecolare profonda, hanno dimostrato che gli outcome erano nettamente maggiori nel gruppo con cut-off di aderenza superiori al 90% rispetto al gruppo con cut-off inferiori al 90% [24]. Il monitoraggio dell'aderenza alle terapie oncologiche orali è, quindi, di fondamentale importanza al fine di determinare l'efficacia, valutare la tossicità e garantire ai pazienti la sicurezza dei farmaci.

A causa della complessità del fenomeno non ci sono a oggi misure o metodi ideali in grado di valutare in maniera univoca l'aderenza alle terapie in ogni singola situazione di vita del paziente [25]. È consigliabile, quindi, utilizzare metodi diversi e complementari e ripetere tale valutazione regolarmente nel corso della malattia, tenendo traccia del percorso.

I metodi per misurare il grado di aderenza sono molteplici e possono essere distinti in diretti o indiretti, come riportato in Figura 3 [26].

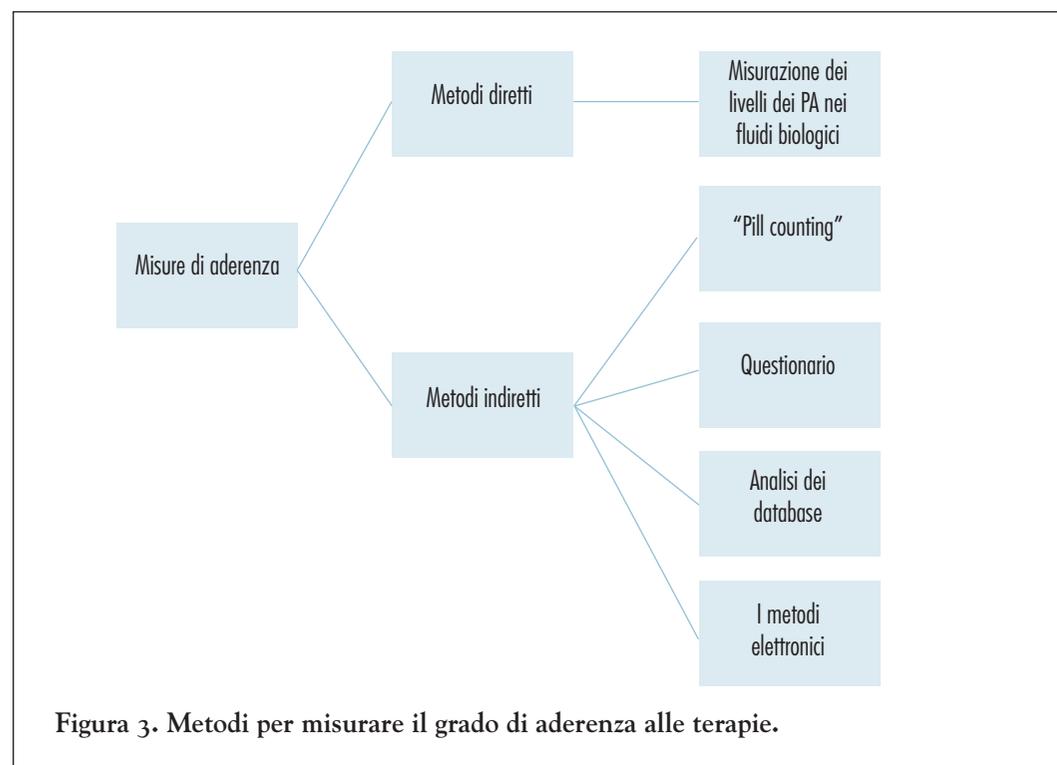


Figura 3. Metodi per misurare il grado di aderenza alle terapie.

I **metodi diretti** comprendono il dosaggio del farmaco o dei suoi metaboliti nei fluidi corporei, come nel sangue, saliva, urine o feci. Sono le misure di aderenza più obbiettive, ma anche le più costose in quanto richiedono laboratori adeguati dove poter eseguire le analisi; sono, inoltre, invasive, non disponibili per tutti i farmaci e possono sovrastimare l'aderenza ai farmaci a maggiore emivita.

Vengono utilizzati in circostanze particolari come negli studi clinici oppure in condizioni di usual care qualora il paziente sia in trattamento con farmaci a basso indice terapeutico che comportano un serio fattore di rischio di salute per il paziente in presenza di alterazioni del metabolismo [27].

I **metodi indiretti** sono sicuramente quelli più utilizzati perché di più facile impiego e comprendono questionari, diari compilati dai pazienti stessi, conta delle pillole assunte ("pill counting"), interviste telefoniche; metodi elettronici e analisi dei database [28] [29]:

- **questionari**: uno fra i più utilizzati è basato sulla scala di Morisky (MMAS Morisky Medication Adherence Scale). In base alle risposte fornite il paziente può ottenere immediatamente il proprio profilo di aderenza [30] [31]: alto-aderente, medio-aderente, basso-aderente. A seconda del profilo di aderenza individuato sarà possibile, poi, per il medico (MMG o specialista) e il farmacista rafforzare gli interventi. Il paziente può auto-valutarsi compilando

il questionario durante l'attesa della visita o mentre aspetta di ritirare il farmaco in farmacia. Il questionario può essere più breve, a 4 voci, o maggiormente esaustivo, a 8 voci. Il questionario a 8 voci è preferibile, ma per motivi pratici può essere utilizzato il questionario a 4 voci.

Scala di Morisky- 4 item	no	sì
1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?	I	o
2. È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?	I	o
3. Quando si sente meglio, a volte, interrompe la terapia?	I	o
4. Quando si sente peggio, a volte, interrompe la terapia?	I	o

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 e ogni risposta negativa ha un punteggio di 1. Il punteggio totale ottenuto permette di suddividere il campione analizzato in livelli di aderenza terapeutica: alta (4 punti), media (2-3 punti) e bassa (0-1 punti).

La MMAS-8 è, invece, basata su 8 domande, di cui le prime sette ancora con due varianti di risposta SI (0 punti) - NO (1 punto); l'ultima, invece, con quattro varianti di risposta e di punteggio.

Scala di Morisky- 8 item adattata da Morisky, Ang et al. [31].	no	sì
1. A volte si dimentica di prendere i farmaci oncologici?	1	0
2. Pensando alle ultime 2 settimane, ci sono stati giorni in cui non ha preso i farmaci oncologici?	1	0
3. Hai mai ridotto o smesso di prendere i farmaci senza dirlo al medico perché si sentiva male quando li prendeva?	1	0
4. Quando viaggia o esce di casa, a volte si dimentica di portare con sé i farmaci?	1	0
5. Ha assunto i suoi farmaci oncologici ieri?	0	0
6. Quando sente che la sua malattia è sotto controllo, a volte smette di prendere i farmaci?	1	1
7. Assumere farmaci tutti i giorni è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai infastidito o ha difficoltà a continuare il suo piano di trattamento?	1	0
8. Quanto spesso ha difficoltà a ricordare di prendere tutti i farmaci del suo trattamento?		
- Raramente/Mai	1	
-Una volta ogni tanto	0,75	
-A volte	0,5	
-Spesso	0,25	
-Sempre	0	

In base al punteggio ottenuto le classi di aderenza terapeutica sono:
 punteggio <6 punti = basso-aderente;
 punteggio 6-7 punti = medio-aderente;
 punteggio 8 punti = alto-aderente.

- *Diari paziente*: al paziente viene consegnato un diario individuale per ciclo di terapia e gli viene chiesto di indicare data, ora e numero di compresse assunte e, solitamente, servendosi di una scala cromatica o di un punteggio da 1 a 5, di indicare il suo stato di salute percepito in quel preciso momento. Il diario può essere arricchito anche con ulteriori informazioni, ma un'eccessiva complessità nella compilazione potrebbe generare una mancata aderenza alla compilazione stessa [32].

- *Pill counting*: questo metodo prevede che il paziente porti la confezione del farmaco alla successiva dispensazione. Il farmacista conta le pillole avanzate e confronta il dato con quanto era stato prescritto.

- *Metodi elettronici*: di recente è stato introdotto un nuovo sistema di monitoraggio chiamato Medication Events Monitoring Systems - MEMS. Si tratta di un'apparecchiatura elettronica applicata alle confezioni al momento della dispensazione; il dispositivo registra l'orario e la data ogni volta che la confezione viene aperta ed il farmaco viene estratto. Data l'affidabilità e l'obiettività del metodo viene considerato il gold standard nei trial clinici, di contro l'utilità nella pratica clinica è piuttosto limitata visto l'elevato costo.

- *Analisi dei database*: per gli studi osservazionali retrospettivi, condotti generalmente su ampi campi di pazienti, vengono utilizzati i database amministrativi presenti presso gli enti deputati alla distribuzione dei farmaci ricorrendo a registrazioni computerizzate ottenute dalle farmacie. In base ai criteri di inclusione ed esclusione del singolo studio vengono selezionati una popolazione specifica, il farmaco per il quale si vuole calcolare il grado di aderenza e il range temporale nel quale si vuole condurre l'analisi. Nei database sono generalmente presenti i dati relativi alle prescrizioni, come il numero di ricette erogate in un certo intervallo di tempo, il dosaggio giornaliero che il paziente dovrebbe assumere, le date in cui viene effettivamente ritirato il farmaco ed eventualmente i dati riguardanti gli incontri con il clinico [33] [34]. In questo modo è possibile conoscere il periodo di copertura ed è facilmente identificabile un'eventuale interruzione dell'assunzione della terapia, sebbene non vi sia modo di conoscere i motivi che hanno concorso a provocare tale sospensione, né se il paziente assume il farmaco in maniera corretta.

Il grado di adesione alle terapie può essere espresso in diversi modi [35] [36], ad esempio con il *Medication Possession Ratio* o con il *Proportion of days Covered*.

Il **Medication Possession Ratio** (MPR) viene definito come il rapporto tra la somma dei giorni di esposizione al trattamento e i giorni totali dell'intervallo di tempo preso in esame (Figura n. 4).

$$MPR = \left(\frac{\text{Sum days' supply for all fills in period}}{\text{Number of days in period}} \right) \times 100\%$$

Figura 4. Medication Possession Ratio [35].

Il MPR è un metodo relativamente semplice per calcolare l'aderenza, tuttavia non è in grado di descrivere in maniera adeguata le modalità di assunzione di un determinato farmaco. Ad esempio, molteplici periodi di non-esposizione a breve termine possono fornire lo stesso valore di MPR rispetto a pochi periodi di non-esposizione a lungo termine, nonostante l'impatto sugli *outcome* clinici possa essere significativamente differente. Il MPR risultante varia da 0 a 1. Un valore di 1 corrisponde al 100% di aderenza. Dal momento che al denominatore abbiamo il numero di giorni nell'intervallo fra prescrizioni, è possibile che i risultati siano maggiori di 1 se i pazienti si riforniscono del farmaco in anticipo (si avranno dei giorni di sovrapposizione) o se hanno ritirato il farmaco solo una volta e interrotto il ciclo precocemente o ancora si consegnino quantitativi di farmaco superiori al necessario (numero di giorni di terapia erogati superiori al prescritto a causa di confezioni contenenti un eccesso di farmaco). Questo approccio pertanto può sovrastimare l'aderenza di un paziente (Figura n. 5).

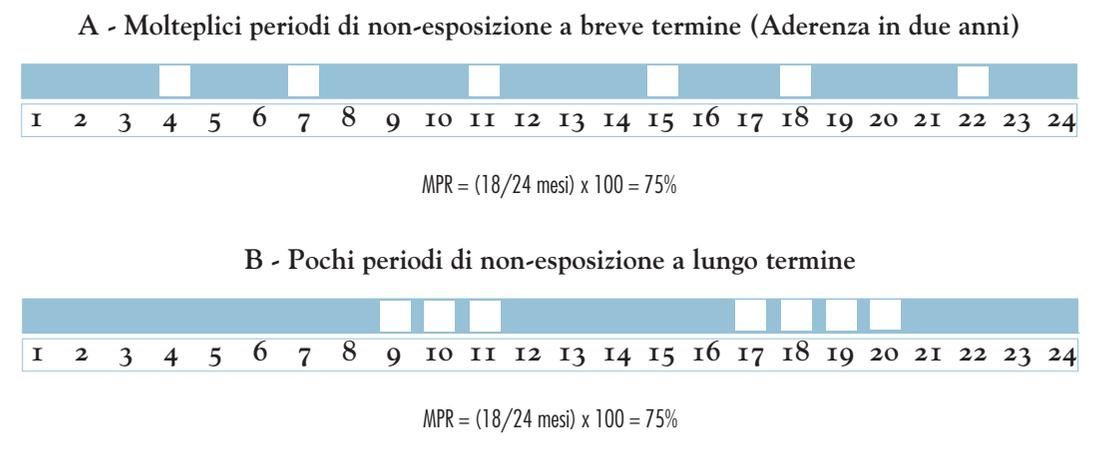


Figura 5. MPR calcolato su 24 mesi con periodi di interruzione diversi.

Il *Proportion of Days Covered* (PDC) è un metodo di misurazione più recente, molto simile al MPR dove vengono, però, considerati i giorni in cui il paziente è "coperto" dalla terapia (Figura n. 6).

$$PDC = \left(\frac{\text{Number of days in period "covered"}}{\text{Number of days in period}} \right) \times 100\%$$

Figura 6. Proportion of Days Covered [35].

Un ulteriore metodo di calcolo è dato dal rapporto tra la dose di farmaco ricevuta dal paziente (*Received daily dose*) e la dose di farmaco prescritta dal medico (*Prescribed daily dose*). Questo sistema risulta più accurato rispetto ai precedenti in quanto tiene conto di ogni singola prescrizione e dell'eventuale cambio di posologia [24].

In genere il paziente viene considerato “aderente al trattamento” se assume più dell'80% del farmaco prescritto, “non aderente al trattamento” se assume meno del 20% e “parzialmente aderente” se assume dall'80% al 20% del farmaco prescritto [28]. Tuttavia queste soglie di aderenza sono arbitrarie e non sono state ad oggi compiutamente validate.

Una volta identificati uno o più metodi per monitorare l'aderenza alla terapia del paziente, le strategie che possono essere messe in atto dal farmacista per rafforzare l'aderenza sono molteplici, ma la letteratura presenta risultati discordanti sull'effettiva efficacia dell'una o dell'altra strategia. Per cercare di fare chiarezza su quali siano i metodi che consentano di ottenere migliori *outcome* ci serviamo di una *overview* Cochrane che include 75 *review* sistematiche relative a interventi per migliorare la sicurezza e l'uso effettivo dei farmaci [37]:

1- Formazione del paziente (risultati tratti da 43 *reviews*): fornire informazioni al paziente ed educarlo in merito alla sua terapia lo rende maggiormente consapevole del suo stato di salute e dell'importanza del trattamento. Le strategie per la formazione sono svariate: individuali o di gruppo, verbali o scritte, faccia a faccia o da remoto. Gli interventi possono essere semplici, come quelli che cercano esclusivamente di educare o fornire informazioni, o complessi, come quelli che cercano di promuovere o gestire la salute o il trattamento come parte integrante di una strategia poliedrica. Nel complesso è emerso che gli interventi semplici che forniscono informazioni o istruzione “*one shot*”, non inquadrati in un percorso formativo più ampio, possono essere inefficaci per migliorare l'aderenza.

La formazione del paziente in combinazione con altri interventi, come un *training* per implementare le abilità di autogestione, il counselling o come parte di pacchetti di cure erogati dal farmacista, ha mostrato di poter incidere positivamente sull'aderenza.

2- Promuovere un cambiamento di comportamento (risultati tratti da 53 *reviews*): sono inclusi in questa categoria tutti gli interventi a livello individuale che promuovano un cambiamento di comportamento in caso di sottoutilizzo, uso eccessivo o uso improprio di medicinali e possono includere strategie pratiche per aiutare i consumatori a prendere correttamente i loro medicinali come uso di promemoria, preconfezionamento di più medicinali o formulazioni differenti o semplificate.

Esistono prove sufficienti del fatto che i programmi di auto-monitoraggio o di autogestione migliorino l'aderenza al trattamento.

I regimi posologici semplificati sono generalmente efficaci nel migliorare l'aderenza ai medicinali, inoltre sistemi di *reminder*, sia basati su avvisi sonori che basati sul confeziona-

mento, sono utili per ottenere una migliore *compliance* dal paziente.

Le attività di supporto e formazione, ma anche di sostegno e motivazione, sono di aiuto nell'ottenere migliori risultati in termini di aderenza, sebbene i risultati degli studi fatti necessitano di ulteriori conferme attraverso la misurazione dell'impatto effettivo sugli *outcome* clinici.

Vi sono poi alcune evidenze che la riconciliazione farmacologica, guidata dal farmacista, sia generalmente efficace nel ridurre i possibili problemi legati al misuse di farmaco e ad eliminare farmaci non necessari dal programma terapeutico (*de-prescribing*).

3- Ridurre i rischi legati alla terapia (risultati tratti da 33 *reviews*): sono incluse tutte le strategie per ridurre al minimo i rischi o i danni legati alla terapia e si concentrano in modo specifico sulla prevenzione o la gestione degli eventi avversi del trattamento e delle complicanze della malattia. Vi sono alcune evidenze che le strategie educative per minimizzare i rischi e i danni legati alla terapia possano essere efficaci e, che spiegare ai pazienti gli effetti avversi dei medicinali, non influenza negativamente l'adesione.

RIASSUMENDO:

- ◆ semplificare il regime posologico;
- ◆ attuare una riconciliazione farmacologica e attivare servizi di assistenza farmaceutica (counselling tra farmacista e paziente per risolvere dubbi riguardo l'uso dei farmaci, sviluppare un piano di assistenza e fornire un *follow-up*) con effetti positivi su aderenza e conoscenza del farmaco.
- ◆ servirsi di strategie pratiche come utilizzo di promemoria, organizzatori di pillole, *reminder* packaging e incentivi materiali;
- ◆ pensare ad un sistema di formazione, counselling, sostegno e di trasferimento al paziente di competenze per l'auto-gestione; informazione e counselling forniti insieme; o istruzione/informazione come parte dei pacchetti di assistenza più completi forniti dal farmacista.

CONTROLLO DI INTERAZIONE

Il progressivo incremento dei trattamenti orali in numerose forme tumorali fa emergere, accanto ai benefici, numerose problematiche che impongono nuovi assetti gestionali e fanno emergere alcune criticità.

Le tossicità, infatti, non sono identificate e gestite sempre nella struttura ospedaliera, ma possono insorgere al domicilio, essendo frutto di possibili interazioni farmacologiche, anche maggiori, dovute al numero elevato di farmaci che devono essere assunti (senza tenere conto delle terapie concomitanti per eventuali comorbidità) secondo schemi posologici complessi. Le interazioni farmacologiche possono essere significative e clinicamente importanti. È pos-

sibile infatti che un farmaco alteri l'intensità degli effetti farmacologici di un altro farmaco o induca l'insorgenza di nuovi effetti non previsti né desiderati.

I pazienti oncologici, di per sé, risultano essere maggiormente a rischio di *Drug-Drug Interactions* (DDIs) per svariati motivi:

- **complessità terapeutica**: oltre ai farmaci antineoplastici, aventi di per sé una tossicità elevata, vengono solitamente prescritti altri farmaci per contrastare gli effetti collaterali della terapia antitumorale, per attenuare sintomi dovuti alla neoplasia o semplicemente per trattare patologie concomitanti;

- **specialisti diversi**: i pazienti oncologici sono spesso seguiti da specialisti diversi che potrebbero prescrivere farmaci doppi o interagenti, in quanto non a conoscenza della prescrizione del collega [38];

- **autoprescrizione**: molti pazienti fanno uso di medicine alternative/complementari senza la supervisione del medico prescrittore [39] e/o assumono spesso di propria iniziativa farmaci over-the-counter [40], senza darne comunicazione al medico curante;

- **alterazione dei parametri farmacocinetici**: il rischio di interazioni è ulteriormente aggravato dal fatto che i pazienti affetti da patologie oncologiche possano presentare alterazioni dei maggiori parametri che condizionano la farmacocinetica, quali modifiche dell'assorbimento per mucositi e malnutrizione, variazioni della distribuzione a causa di riduzione delle proteine plasmatiche di trasporto o di edemi generalizzati o compromessa eliminazione per insufficienza renale e/o epatica;

- **età avanzata e comorbidità**: circa il 60% dei pazienti a cui viene diagnosticato un tumore ha più di 65 anni e, più dell'80% di questo gruppo, presenta comorbidità [41].

Il problema non è da sottovalutare. Nell'intera popolazione il 20-30% delle ADR (*Adverse Drug Reaction*) sono attribuibili a DDIs [42] e le DDIs sono considerate essere causa di morte nel 4% dei pazienti oncologici [43].

Le difficoltà cliniche nell'individuazione di queste interazioni riguardano la possibilità di distinguere i cambiamenti nei sintomi o nei parametri di laboratorio dovuti a DDIs dalle manifestazioni del cancro o di patologie concomitanti, così come dagli effetti collaterali dei farmaci antineoplastici; un'ulteriore difficoltà è rappresentata dall'identificazione del farmaco coinvolto nell'interazione.

Risulta, quindi, essenziale che i medici prescrittori siano consapevoli di tutti i farmaci che il paziente sta assumendo. Una maggiore consapevolezza delle possibili interazioni permette, infatti, di minimizzarne il rischio di insorgenza, scegliendo la terapia più appropriata e di individuare con maggior facilità i primi segni di reazione avversa da interazione.

Per cercare di prevenire il manifestarsi di eventi avversi dovuti a interazioni tra farmaci, gli

operatori sanitari dovrebbero, quindi, operare innanzitutto una Ricognizione e Riconciliazione Farmacologica (RF). Il Ministero della Salute nel Dicembre del 2014 ha pubblicato la "**Raccomandazione 17**" dove è indicata una procedura applicabile in ambito ospedaliero per prevenire gli errori in terapia: "*la procedura individua una prima fase (Ricognizione) di raccolta di dati che riguardano il paziente e i medicinali assunti, etici, Senza Obbligo di Prescrizione (SOP), Over the Counter (OTC), nonché gli omeopatici, gli integratori, i fitoterapici, l'eventuale assunzione di alcool, l'uso di droghe e l'abitudine al fumo ed una seconda fase (Riconciliazione) che prevede il confronto tra la terapia seguita e quella che si vuole impostare*" [44].

Durante la fase di ricognizione il professionista preposto raccoglie varie informazioni sul paziente e sulla sua terapia, tramite colloquio diretto con l'assistito o con un familiare/caregiver, nel caso in cui il paziente non sia collaborante o in grado di riferire i medicinali che sta utilizzando.

È indispensabile documentare la fonte delle informazioni sulle terapie in corso specificando se si tratta di riferimento verbale, consegna della lista dei medicinali (o parte di essa), presentazione delle confezioni dei medicinali da parte del paziente o del familiare/caregiver (in questo ultimo caso riportarne l'identità) o documentazione del medico curante, precisandone l'identità ed eventualmente la struttura di appartenenza.

Il professionista che opera la fase di ricognizione deve "*annotare esattamente quanto riportato senza convertire il nome commerciale del prodotto in denominazione di equivalente o di principio attivo o viceversa*".

Le informazioni che devono essere raccolte durante la Ricognizione sono riportate nella **Tabella n.4**:

Tabella n. 4. Elenco delle informazioni che devono essere raccolte durante la fase di ricognizione secondo la Raccomandazione 17 del MS.

Il nome commerciale e/o del principio attivo.

La forma farmaceutica.

Il dosaggio.

La posologia giornaliera.

La data di inizio e la durata della terapia.

La data e l'ora dell'ultima dose assunta (con particolare attenzione alle formulazioni a lunga durata di azione).

La via di somministrazione.

Gli eventuali trattamenti a carattere sperimentale, compreso l'uso compassionevole e di farmaci off label.

L'assunzione di omeopatici, fitoterapici e integratori e ogni altro prodotto della medicina non convenzionale.

La presenza di patologie, allergie o intolleranze conosciute.

Le terapie pregresse ed eventuali effetti indesiderati.

L'assunzione di alimenti (dosi elevate di pompelmo, caffè, tè, frutta e verdura) che possono interferire con la terapia.

I dati inerenti peso e altezza del paziente.

Gli stili di vita (eventuale assunzione di alcool, abitudine al fumo e uso di droghe).

L'utilizzo di dispositivi medici medicati.

Ogni altro dato ritenuto significativo purchè contemplato nella procedura interna.

Una volta portata a termine la fase di ricognizione è possibile operare la fase di riconciliazione, eseguendo una comparazione della terapia già seguita dal paziente con la nuova terapia impostata per l'attuale circostanza clinica.

A livello internazionale diversi studi hanno dimostrato la rilevanza del farmacista nella riconciliazione farmacologica. Mekonnen et al. in una *review* del 2015 hanno analizzato 17 studi per un totale di 21342 pazienti: i programmi di riconciliazione farmacologica analizzati sono stati tutti operati dal farmacista ospedaliero ed includono *follow-up* telefonici, home visit e patient counselling. In totale è stata dimostrata una riduzione del 19% delle riammissioni ospedaliere, del 28% degli accessi al pronto soccorso e del 67% delle reazioni avverse a farmaco (ADE) che richiedono una visita ospedaliera [45].

Chiaramente una buona ricognizione è fondamentale per poter identificare le DDI nel paziente oncologico. Solo dopo aver ottenuto una lista esaustiva dei farmaci e dei prodotti di Medicina Alternativa e Complementare assunti dal paziente, sarà possibile procedere con il controllo delle interazioni.

I pazienti per cui risulterà particolarmente importante eseguire un accurato controllo delle potenziali DDI sono:

- ✓ politrattati;
- ✓ anziani;

- ✓ in trattamento con farmaci di autoprescrizione;
- ✓ in trattamento con terapie non convenzionali;
- ✓ con abitudini di vita quali alcol e fumo.

Ad oggi, purtroppo, non esiste un metodo validato per rilevare le interazioni tra farmaci e i diversi sistemi prescrittivi informatizzati/software per l'identificazione delle interazioni restituiscono risultati contrastanti. Uno studio del 2017 su 3 famosi software per l'identificazione delle interazioni ha riscontrato una notevole variabilità nel numero di allarmi generati per DDI controindicate (maggiori o gravi), con rispettivamente 25, 84 e 145 allarmi per le stesse 1000 prescrizioni analizzate [46].

Per questo motivo l'uso dei software può essere utile se impiegato come screening iniziale, ma la valutazione clinica finale deve essere rimandata alle competenze specifiche del farmacista.

Di seguito proponiamo un elenco di software (sia gratuiti che a pagamento) che possono essere utilizzati a tale scopo:

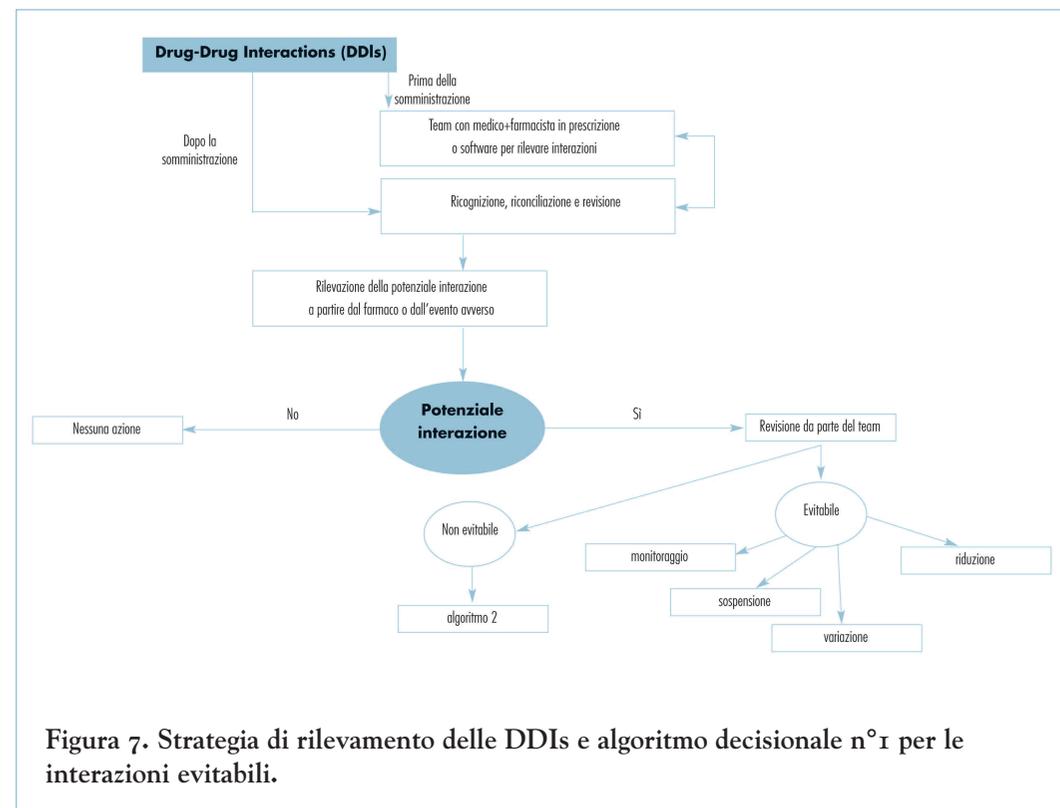
DATABASE	LINK	DESCRIZIONE
RCP BANCADATI FARMACI AIFA	https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/	RCP ricavato dalla Bancadati Farmaci sul sito dell'AIFA.
CODIFA	https://www.codifa.it/cont/codifa-interazioni-multiple/74/trova-interazioni-multiple.asp	Monitoraggio settimanale della letteratura scientifica a cura di un team di esperti di interazioni farmacologiche, suddivisi in 8 aree terapeutiche, coordinati dal Prof. Giorgio Racagni, Direttore del Dipartimento di Scienze farmacologiche e biomolecolari dell'Università di Milano. Si visualizzano per ogni farmaco: il numero totale di interazioni, la suddivisione per rilevanza (cl clinicamente rilevante, clinicamente rilevante gestibile con un aggiustamento di dosaggio, interazione clinica incerta/variabile, interazione di nessuna rilevanza clinica). Per ciascuna interazione sono riportate: conseguenze, raccomandazioni, meccanismo, background e bibliografia. È possibile inserire una coppia di farmaci o più farmaci per verificare le interazioni.

INTERCHECK WEB	https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/	<p>Il sistema permette di valutare le cross-interazioni anche tra più di due farmaci per un singolo paziente. Le fonti di cui si avvalgono sono letteratura scientifica (Pub-Med), schede tecniche e comunicazioni di sicurezza delle Agenzie Regolatorie. Il sistema chiede di inserire l'anagrafica del paziente, dopodiché possono essere inseriti in serie tutti i farmaci, sospetti e concomitanti; il sistema fornisce le eventuali interazioni riscontrate, suddividendole per rilevanza: 1) Minore: interazione non rilevante dal punto di vista clinico. 2) Moderata: interazione associata ad un evento incerto o variabile. 3) Maggiore: interazione associata ad un evento grave, ma che può essere gestito (es. aggiustando la dose). 4) Controindicata o Molto Grave: interazione associata ad un evento grave per la quale è opportuno evitare la co-somministrazione o instaurare un attento monitoraggio. Se presente l'interazione fornisce anche una breve descrizione sulle strategie da adottare: modifiche posologiche, monitoraggio di parametri biochimici, o evitare l'associazione.</p>
MEDSCAPE DRUG INTERACTION CHECKER	https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	<p>Software di libero accesso per gli operatori sanitari che consente l'inserimento in serie dei farmaci di cui si vuole valutare una o più potenziali interazioni. Fornisce una descrizione sintetica dell'interazione e consiglia se modificare la terapia, monitorare determinati parametri, evitare la co-somministrazione.</p>
DRUGS.COM	https://www.drugs.com/drug_interactions.html	<p>Software di libero accesso per gli operatori sanitari che consente l'inserimento in serie dei farmaci di cui si vuole valutare una o più potenziali interazioni. Classifica le singole interazioni per rilevanza (Moderata, Maggiore). Fornisce una descrizione dell'interazione e consiglia se modificare la terapia, monitorare determinati parametri, evitare la co-somministrazione. Le principali fonti sono IBM Watson Micromedex, Cerner Multum™, Wolters Kluwer™ e altre.</p>
TRANSFORMER	http://bioinformatics.charite.de/transformer/index.php?site=home	<p>Sito gratuito che fornisce informazioni complete sulla trasformazione e il trasporto di xenobiotici nel corpo umano. Contiene le interazioni degli enzimi di fase I e II e dei trasportatori di farmaci con farmaci, profarmaci, composti alimentari e di medicina tradizionale cinese.</p>

TORRINOMEDICA	www.torrinomedica.it/farmaci/Interazioni/CercaInterazioni.asp	<p>Sito gratuito che dà la possibilità di inserire 2 farmaci per nome commerciale, principio attivo o ATC. Tratto da: "Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interactions" - David S. Tatro; "Stockley - Interazioni Farmacologiche" a cura di Karen Baxter.</p>
RX LIST	https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.html	<p>Software di libero accesso per gli operatori sanitari che consente l'inserimento in serie dei farmaci di cui si vuole valutare una o più potenziali interazioni. Classifica le singole interazioni per rilevanza (Controindicata, evitare la co-somministrazione; Severa, evitare la co-somministrazione o monitorare strettamente il paziente; Moderata, richiede monitoraggio; Minore, non rilevante clinicamente). Fornisce una descrizione dell'interazione e consiglia se modificare la terapia, monitorare determinati parametri, evitare la co-somministrazione. Le principali fonti sono WebMD Medscape Medscape Reference e MedicineHealth MedicineNetOnHealth WebMDRx.</p>
MICROMEDEX	https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true	<p>Il sistema è costituito da diverse banche dati che contengono informazioni di farmacologia clinica e tossicologia, basate su prove di efficacia. È articolata in più sistemi (primari e secondari), tra cui DRUGDEX: informazioni sul dosaggio dei farmaci, interazioni con altre sostanze, possibili controindicazioni, loro applicazioni cliniche ed efficacia rispetto ad altre sostanze simili. I dati sono generati dalla letteratura medica mondiale e sono relativi a tutti i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), ai farmaci da banco e ai farmaci del mercato non statunitense. Si può ricercare per principio attivo, per nome commerciale o anche per indicazione terapeutica o effetti collaterali e DRUG-REAX: illustra le interazioni tra farmaci (farmaco-farmaco, farmaco-alimento, farmaco-patologia, farmaco-tabacco, farmaco-farmaci alternativi), unitamente alle possibili reazioni allergiche. Possono essere verificate massimo 128 possibili interazioni. Il sistema contiene un dizionario con oltre 8.000 termini farmacologici e distingue tra i nomi brevettati e gli equivalenti generici, eliminando la possibile duplicazione dei dati di interazione.</p>

Le interazioni identificate, dopo essere state analizzate, possono essere classificate in base alle modifiche del rapporto rischio/beneficio a seguito di un intervento in:

- **facilmente evitabili**: sono le interazioni per cui il rapporto rischio/beneficio rimane invariato in seguito a sospensione, variazione o riduzione di uno dei due farmaci. In questo caso l'intervento è sempre consigliato;
- **evitabili**: rapporto rischio/beneficio alterato ma con predominanza del beneficio in seguito a sospensione, variazione o riduzione di uno dei due farmaci. In questo caso l'intervento è consigliato, valutando comunque il singolo caso (Fig. 7);
- **non evitabili**: rapporto rischio/beneficio alterato con predominanza del rischio in seguito a sospensione, variazione o riduzione di uno dei due farmaci. In questo caso si rimanda all'algoritmo decisionale numero 2 (Fig. 8).



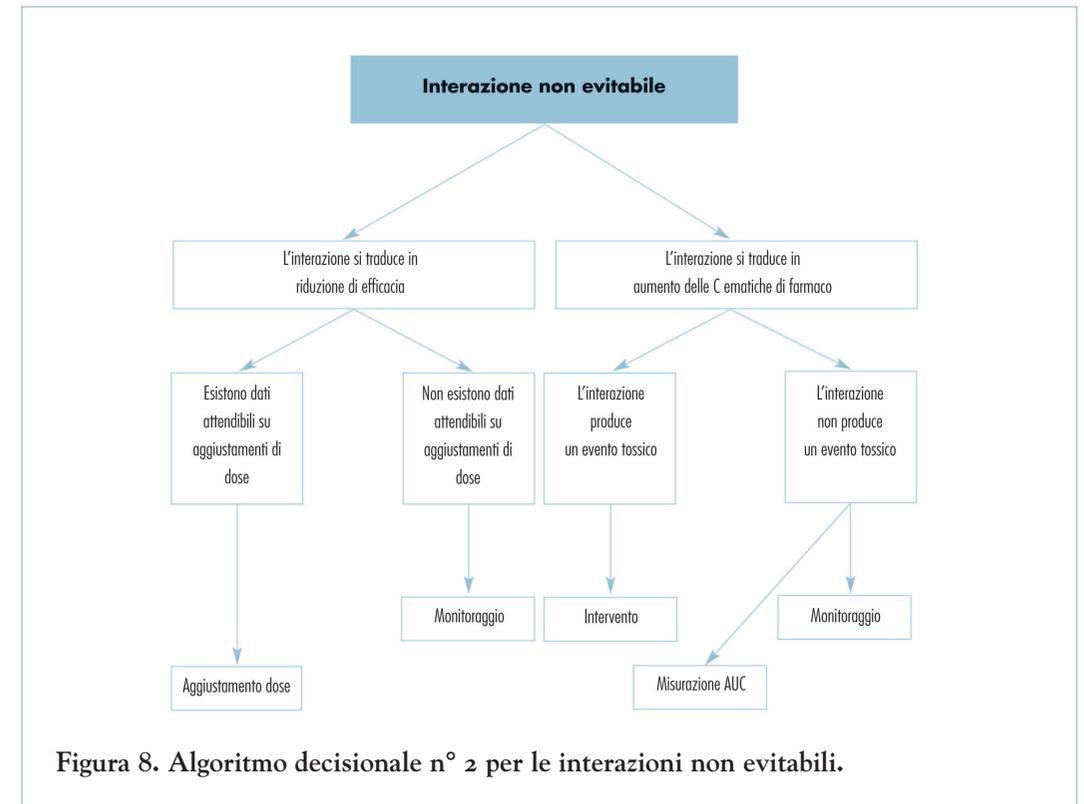
Le interazioni non evitabili possono portare a:

1- Riduzione di efficacia

- se esistono dati attendibili su aggiustamenti di dose si effettua l'aggiustamento;
- se non esistono dati attendibili si procede al monitoraggio del paziente.

2- Aumento delle concentrazioni ematiche del farmaco

- se l'interazione produce un evento tossico si effettua un intervento;
- se l'interazione non produce un effetto tossico si procede al monitoraggio del paziente o, se possibile, si esegue un prelievo ematico per misurare l'AUC del farmaco.



COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

Pochi studi hanno analizzato lo spettro e l'incidenza degli errori terapeutici domiciliari in pazienti che assumono una terapia oncologica orale, ma particolarmente interessante risulta essere uno studio prospettico multicentrico su pazienti pediatrici oncologici di Walsh et al. [47], dove gli sperimentatori hanno confrontato le istruzioni di somministrazione dei farmaci date dal personale sanitario con la messa in pratica di queste informazioni da parte dei pazienti/caregivers al loro domicilio. Gli sperimentatori hanno scoperto che la maggior parte degli errori (63%) si è verificata durante la somministrazione attiva dei farmaci e che, spesso, riguardava l'incapacità di regolare in modo appropriato le dosi secondo le istruzioni fornite dal team medico. Hanno anche evidenziato che gli errori di somministrazione dei farmaci a casa erano spesso il risultato di una cattiva comunicazione. In questo studio, l'82% dei

medici non era a conoscenza degli errori terapeutici che si erano verificati. In conclusione, gli sperimentatori ritengono che una comunicazione più fluida avrebbe potuto prevenire il 36% degli errori.

Diversi studi hanno dimostrato che gli operatori sanitari sovrastimano la comprensione da parte dei pazienti e dei loro *caregivers* delle informazioni fornite e che, spesso, la terminologia medica utilizzata viene fraintesa [48]. Il challenge per gli operatori sanitari è quello di identificare i pazienti che potrebbero necessitare di spiegazioni più approfondite, in modo da assicurare una corretta comprensione del regime terapeutico.

Kahn et al., in uno studio del 2018, hanno dimostrato che esiste un'alta variabilità tra diversi centri ospedalieri nelle pratiche educative sulla chemioterapia orale. Nessun centro, inoltre, aveva una procedura codificata per l'educazione del paziente e, di conseguenza, il tipo di informazione trasmessa variava a seconda dell'operatore sanitario che la trasmetteva piuttosto che a seconda del singolo ospedale.

Da qui l'idea di raccogliere una serie di informazioni essenziali da trasferire al paziente oncologico che possano essere messe in atto da operatori diversi in diversi centri ospedalieri, in modo da rendere il processo di formazione più meno soggetto alla variabilità interindividuale e maggiormente omogeneo.

Le informazioni essenziali

Il personale che opera nell'erogazione diretta dei farmaci deve essere adeguatamente formato allo scopo e deve poter accedere a tutte le informazioni utili ad una erogazione sicura e corretta dei farmaci.

Storicamente le informazioni da comunicare ai pazienti in fase di dispensazione sono quelle ricavate dal foglietto illustrativo del farmaco e, in maggior dettaglio, quelle correlate alla posologia e agli effetti collaterali più frequenti.

Diverse pubblicazioni mettono in risalto però che questo approccio può non essere sufficiente per una serie di ragioni:

- ✓ le informazioni comunicate oralmente al momento della dispensazione, anche quando comprese, possono essere dimenticate in breve tempo dal paziente;
- ✓ la comunicazione dei possibili effetti collaterali può essere fonte di stress aggiuntivo ed avere impatto negativo sull'aderenza al trattamento;
- ✓ l'impatto dell'aderenza alla terapia sugli esiti è spesso sconosciuto, ma le evidenze disponibili in letteratura dimostrano/suggeriscono che sia significativo. L'aderenza alla terapia è fondamentale: se il paziente non assume correttamente la terapia non potrà trarne gli opportuni benefici.

Quindi la prima domanda che dobbiamo porci è quale sia lo scopo delle informazioni che il farmacista comunica al momento della dispensazione e, in base a questo, adottare le mi-

gliori strategie comunicative per raggiungere lo scopo.

Lo scopo principale è quello di fornire al paziente le informazioni necessarie perché egli conservi e assuma il farmaco nelle modalità corrette per ottimizzare la sicurezza, la qualità e l'efficacia della terapia farmacologica.

A questo proposito la **Raccomandazione n. 14** del Ministero della Salute riporta che *“particolare attenzione deve essere dedicata dagli operatori sanitari nell'informare il paziente in merito alla terapia da seguire, alle modalità e ai tempi di assunzione del farmaco, ai possibili effetti collaterali (spiegare il modo di riconoscerli precocemente, le modalità di comunicazione e soprattutto i comportamenti da adottare come nel caso in cui il farmaco venisse emesso con il vomito), alle ADR, alle incompatibilità farmacologiche nonché ai possibili errori della posologia”*.

Ciò premesso, possiamo quindi dividere le informazioni che dobbiamo dare in:

- ☐ **nozioni** (posologia - reazioni avverse - modalità di conservazione - istruzioni per la somministrazione);
- ☐ **concetti** (aderenza - interazioni - monitoraggio della risposta del proprio organismo al trattamento).

Le **nozioni** sono per loro natura complesse e numerose, affidarsi alla sola memoria può essere causa di errore, motivo per cui è opportuno accompagnare le informazioni nozionistiche con supporti scritti ed eventuali strumenti che possano aiutare il paziente nel seguire le istruzioni assegnate, quali diari di somministrazione [49]. Lo scopo principale della comunicazione orale di nozioni è quello di agevolarne e controllarne la comprensione, per cui lo sforzo del professionista è quello di utilizzare una terminologia adatta al paziente e di inserire elementi di *feedback* in grado di confermare la comprensione (ad esempio far ripetere al paziente le informazioni principali o assicurarsi che l'eventuale accompagnatore abbia compreso le informazioni ricevute).

Inoltre, erogare nozioni anche in forma scritta limita il rischio di incomprensioni o dimenticanze. La comunicazione inefficace e le informazioni non erogate rappresentano, infatti, alcune delle cause principali di rischio di errore in terapia, conseguente alla dispensazione. Tale rischio è poco rilevabile e misurabile, anche se i pochi lavori pubblicati riportano percentuali significative di deviazioni e, talvolta, di deviazioni potenzialmente pericolose [50].

I **concetti** possono essere trasmessi anche solo in forma orale, ma sono di prioritaria importanza affinché la terapia abbia successo; per fare questo è opportuno utilizzare strumenti comunicativi differenziati in base al paziente che abbiamo di fronte. Ad esempio, se la persona che abbiamo di fronte è una persona di cultura medio-alta può essere utile citare alcuni dati o consegnare anche brochure informative, se, invece, il paziente non ha strumenti culturali adatti alla lettura di letteratura di settore, può essere accompagnato nella comprensione at-

traverso slogan semplici quali: “nessun farmaco funziona se non viene assunto”.
 Le schede informative di cui sopra devono essere condivise tra farmacista e medico e fornire al paziente informazioni e suggerimenti sulla terapia che gli è stata prescritta.
 Al fine di agevolare il difficile compito di fornire informazioni in maniera efficace abbiamo definito una tabella in cui distinguiamo le informazioni da offrire e la modalità (scritto/orale) per offrirla in maniera efficace (**Tabella n.5**). Abbiamo, poi, aggiunto una *check-list* per guidare l'operatore nel processo e definito delle schede da impiegarsi come strumento di informazione scritta e come controllo e monitoraggio dell'aderenza che il paziente dovrà compilare come diario individuale personalizzato (formato di scheda e *check-list* sono riportate negli **allegati 1 e 2** al testo).

Tabella n.5. Informazioni: tipologia e modalità di comunicazione.

Tipologia	Argomento	Obbligatoria	Consigliata	Opzionale	Da evitare	Scritta (in aggiunta a RCP)	Orale	Feedback di comprensione	Sistemi di assistenza al paziente
Nozione	Indicazione terapeutica			X			X		
Nozione	posologia	X				X	X	X	X
Nozione	effetti collaterali comuni	X				X	X		X
Nozione	effetti collaterali non comuni gravi		X				X		
Nozione	effetti collaterali non comuni generalmente non gravi				X		X		
Nozione	principali interazioni	X				X	X	X	
Nozione	modalità di conservazione	X				X	X	X	
Nozione	modalità di ritiro del ciclo successivo		X				X		
Concetto	Aderenza	X				X	X	X	X
Concetto	Interazione cibo/farmaco e fito/farmaco	X				X	X	X	
Concetto	monitoraggio delle proprie funzioni (comparsa di stipsi/diarrea, nausea e vomito tachicardia, modifiche pressorie...)		X				X	X	

Il paziente deve riportare a ogni visita di controllo la scheda compilata da lui stesso o dal caregiver qualora impossibilitato ed eventuali residui di terapia.

Come riconosciuto dalla **Raccomandazione n. 14**, il coinvolgimento del paziente nel processo di cura, oltre ad essere considerato dal Servizio Sanitario Nazionale parte integrante del percorso clinico assistenziale, è indispensabile per l'efficacia terapeutica, poiché aumenta il grado di *compliance* della persona e favorisce l'adesione alla terapia farmacologica.

Il paziente informato e coinvolto può contribuire a ridurre gli eventi avversi perché esegue, in qualche misura, un ulteriore controllo sulla sua cura. Inoltre, una buona comunicazione influisce positivamente su una serie d'indicatori inerenti la salute, quali il controllo del dolore e il miglioramento fisico e psicologico.



STRATEGIE DI COMUNICAZIONE

In ambito sanitario la comunicazione diviene un importante strumento per costruire e mantenere nel tempo una relazione terapeutica ed esige, pertanto, la formazione continua degli operatori sanitari. L'Azienda sanitaria deve considerare questo aspetto rilevante dell'assistenza e dare indicazioni al riguardo.

Probabilmente nei percorsi formativi e di aggiornamento del personale sanitario a contatto con i pazienti e, quindi, anche dei farmacisti in distribuzione diretta, sarebbe opportuno introdurre percorsi formativi specifici relativi alla comunicazione e allo sviluppo di tecniche e skills adeguate alla relazione con i pazienti ed i loro parenti. Tuttavia in letteratura non è stato possibile né misurare il beneficio di questi corsi, né definire quali tipologie abbiano o meno un impatto sulla pratica e sugli *outcome* [51].

Non esiste oggi un metodo definito e condiviso che regolamenti la comunicazione tra farmacista e paziente. Tuttavia esistono alcuni approcci riportati in letteratura dai quali è possibile prendere spunto.

Rovers suggerisce alcuni metodi per aumentare l'empatia con il paziente al fine di instaurare una prima relazione. In particolare, riadattando i concetti basilari del lavoro, si suggerisce di adottare la seguente strategia comunicativa [52]:

- ✓ Presentarsi al paziente.
- ✓ Esporre brevemente e schematicamente cosa avverrà durante la consulenza farmacologica.
- ✓ Utilizzare un atteggiamento calmo, empatico e sereno al fine di mettere a proprio agio il paziente, impiegare un linguaggio professionale, ma non eccessivamente medico o tecnico per non creare distanza (ricordare che l'obiettivo è farsi capire, non farsi ammirare dal paziente).
- ✓ Prestare molta attenzione al linguaggio non verbale del paziente, ma anche al proprio.

- ✓ Se il tempo dell'incontro è limitato, spiegare al paziente quanto tempo avete a disposizione e quale sia l'obiettivo dell'incontro stesso, avendo cura di lasciare spazio alla fine dell'incontro per le domande del paziente stesso.
- ✓ Durante il dialogo formulare domande aperte al paziente, partendo da domande generiche per poi scendere nello specifico.
- ✓ Inserire meccanismi di *feedback* per verificare la comprensione del paziente e instaurare un dialogo bidirezionale.

ESEMPIO:

“Buongiorno, sono il dr. Mario Rossi, durante questo incontro le dispenserò il farmaco che le hanno prescritto, le spiegherò come prendere la sua terapia e verificherò che non vi siano interazioni tra i farmaci che le sono stati prescritti. Raccoglierò le informazioni che vorrà condividere con me per aiutarla a superare i problemi che può aver incontrato nei cicli precedenti o per prevenirne la comparsa. Ovviamente se avesse qualunque dubbio o avesse bisogno di qualche informazione specifica può chiedermi e spero di poterle rispondere immediatamente. Purtroppo abbiamo un tempo limitato, tuttavia, molte delle informazioni che le sto per dare le avrà anche in forma scritta al termine del nostro incontro.”

Dialogo con richiesta di feedback:

“Quindi signor Bianchi, ricapitolando, si ricorda quando deve prendere le compresse? E se dovesse presentarsi un po' di diarrea, si ricorda che farmaco deve prendere?”.

Mostrare sempre al termine della comunicazione un contatto, preferibilmente telefonico o dare comunque la possibilità al paziente di avere un riferimento per un *follow up*:

“per qualsiasi necessità, si ricordi che può contattare il suo medico o il suo farmacista di fiducia...”.

Ovviamente l'approccio deve essere calato sulle risposte del l'interlocutore, sul suo linguaggio verbale e non verbale. Il ruolo del farmacista è anche quello di riuscire o meno nel creare una connessione di fiducia con il paziente [53].

Esistono alcuni metodi codificati, di cui il più citato in letteratura è l'**Indian Health Service Method** (Metodo IHC) [54].

Il modello IHC è stato promosso come una strategia efficace per la consulenza al paziente, perché utilizza una strategia basata sulle domande aperte (3 domande principali) e *feedback* (verifica finale), che rendono la comunicazione tra farmacista e paziente più efficiente e coinvolgente [55].

Le domande previste dal metodo IHC, sono ovviamente generiche e semplici, ma sono esemplificative di uno specifico approccio bidirezionale.

Metodo IHC (traduzione)

Prime tre domande da fare al paziente che riceve per la prima volta quella prescrizione:

- *Per cosa il suo medico le ha detto che serve questa medicina?*
- *Come le ha detto di prendere il farmaco il suo medico?*
- *Cosa le ha detto di aspettarsi il suo medico da questa terapia?*

Domanda di feedback finale:

- *Scusi, ma per essere sicuro di non essermi dimenticato di dirle qualcosa, può dirmi come assumerà la medicina?*

Prime tre domande da fare al paziente che riceve un ciclo successivo al primo:

- *Per quale motivo lei prende questo farmaco?*
- *Come lo sta prendendo?*
- *Sta avendo dei problemi e, quali, se li ha avuti?*

Di seguito (**Tabella n.6**) un esempio applicativo della strategia comunicativa attraverso un modello di comunicazione codificato impiegato da Natashe et al. in uno studio volto a migliorare i livelli di aderenza nel paziente con diabete, ipertensione o iperlipidemia nel *setting* delle farmacie di comunità.

Tabella n. 6. Esempio di modello IHC applicato nello studio di Natasha et al [56].

COMMUNICATION GUIDE

Introduction

Identify patient on telephone call using first and last name, date of birth

Introduce yourself by name

Establish purpose, importance, and length of counseling

Explain medication(s)

State medication name and dose

State generic name when appropriate

Ask: *“What did your doctor tell you this medication was for?”*

Verify medical condition being treated

Explain how the medication works in layman’s terms and how long to take effect

Ask: *“How did your doctor tell you to take this medication?”*

State schedule

State duration of use

Probe for adherence problems and recommend strategies to enhance adherence with this medication

Instruct on how to handle a missed dose
 Discuss refills of medication
 Explain any special instructions
 Recommend proper storage and ancillary instructions (e.g., shake well, refrigerate, etc.)
 Ask: “*What did your doctor tell you to expect from this medication?*”
 Explain or verify expected *outcome*
 Explain how to monitor for efficacy
 Explain any beneficial activities (e.g., exercise, reduced salt intake, diet)

Discuss adverse effects/drug interactions/precautions

Explain adverse effects of high frequency or clinical significance
 Explain how to avoid or manage adverse effects
 Explain drug interactions (drug-drug, drug-food, drug-disease) or medications to avoid
 Discuss precautions (any activities to avoid, etc.)

Final verification

Find out any barriers the patient perceives:

1. adverse events/adverse effects
2. care transition
3. complexity of drug/dosing/regimen
4. convenience/forgetfulness
5. cost
6. educational barriers
7. lack of motivation/well-being/depression/fear/anxiety
8. health status or illness
9. lack of knowledge/understanding of treatment/directions
10. religious barriers
11. social barriers including family/friend acceptance/judgment
12. patient does not see or understand value in therapy
13. Other

Provide appropriate closing and recheck for any questions or concerns (e.g., teach-back)
 Schedule *follow-up* if appropriate to assess problems and monitor effectiveness of new therapy
 Make yourself available in the future
 Thank the patient by name

FARMACOVIGILANZA

Con il termine “farmacovigilanza” (FV) - impiegato per la prima volta in Francia a metà degli anni '70 con riferimento alla valutazione dei rischi associati ai trattamenti farmacologici [57] - si intende “*l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio-rischio favorevole per la popolazione*” [58]. La FV consiste nel lavoro di raccolta e analisi, con procedure e metodi diversi, di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa ai farmaci (*Adverse Drug Reaction* o ADR), partendo dall'ipotesi che l'impiego di qualsiasi farmaco o principio attivo implichi, almeno potenzialmente, un fattore di rischio. A farsi carico di tale operazione di verifica e monitoraggio sono i diversi enti regolatori in materia farmacologica, la cui responsabilità consiste appunto nell'assicurare la qualità, l'efficacia e la sicurezza di tutti i principi attivi introdotti in commercio.

Dal momento, infatti, che gli studi clinici *pre-marketing* non permettono di elaborare dati statisticamente sufficienti per identificare eventi avversi rari, né d'altra parte prevedono *follow-up* significativi tali da poter individuare ADR tardive o effetti dovuti all'esposizione a lungo termine, la farmacovigilanza svolge un ruolo fondamentale per stabilire il profilo di sicurezza di un farmaco immesso sul mercato. Accade, infatti, non di rado, che medicinali già commercializzati vengano successivamente ritirati dal commercio a seguito di verifiche da parte degli enti regolatori.

Gli obiettivi principali e i compiti della farmacovigilanza consistono perciò: 1) nel riconoscere nuove ADR; 2) nell'incrementare le informazioni su ADR note o presunte; 3) nell'identificare i fattori di rischio, così da poter prevenire le ADR; 4) nell'individuare e adottare le misure migliori per rendere più sicuro l'uso dei farmaci, ricercando, quando possibile, alternative terapeutiche meno rischiose [59].

Il moderno sistema di farmacovigilanza trae la sua origine proprio da un farmaco orale, commercializzato come blando sedativo in Germania e in numerosi altri paesi europei ed extraeuropei nel 1957 e che, poi, ha trovato impiego in campo ematologico: la talidomide. Il medicinale venne ritirato nel 1961, dopo che venne accertato che circa 10.000 bambini nati da donne, che lo avevano assunto in gravidanza, avevano subito a causa sua gravi malformazioni (nella maggior parte dei casi si trattava di focomelia). Prima che il farmaco fosse ritirato dal commercio erano però ormai già trascorsi quattro anni in Inghilterra e cinque nel resto del mondo. La principale causa di questo ritardo fu proprio la mancanza di un sistema efficace di monitoraggio e valutazione del nesso di causalità tra il farmaco e le malformazioni dei neonati [60].

REAZIONI AVVERSE AL FARMACO: CLASSIFICAZIONI

Oltre a procedere a una loro definizione quanto più possibile condivisa, in letteratura si sono fornite anche diverse possibili classificazioni, basate su differenti parametri: tipologia, gravità, frequenza, prevenibilità e attribuzione di causalità delle ADR.

Classificazione delle ADR in base alla tipologia

In un articolo del 1981, Rawlins e Thompson proposero di classificare le ADR in due gruppi [61]:

Reazioni di tipo A (Augmented): sono le reazioni dose-dipendenti e sono le più frequenti. Possono essere rappresentate da un eccesso dell'azione farmacologica principale (ad esempio cefalea da nitroderivati) o da attività farmacologica secondaria (ad esempio diarrea da penicilline) o, ancora, da interferenze farmacologiche.

Reazioni di tipo B (Bizarre): sono spesso di natura allergica, immunologica e idiosincratca, insorgono solo in una minoranza di pazienti e sono di solito inaspettate e imprevedibili. Sono reazioni che hanno nessuna o scarsa relazione con la dose e sono difficili da identificare.

Questa classificazione è stata in seguito estesa da Edward e Aronson [62] con l'aggiunta di altre quattro categorie, tenendo presente non solo la dose di farmaco somministrata, ma anche il tempo di esposizione:

Reazioni di tipo C (Chronic): sono quelle dovute a un'esposizione prolungata al farmaco (è il caso ad esempio dell'aumento di incidenza di tumori della mammella o di complicazioni tromboemboliche indotte da contraccettivi orali).

Reazioni di tipo D (Delayed): si tratta di ADR a insorgenza tardiva, poco frequenti. Insorgono a distanza di tempo e non è possibile osservarle nella fase della sperimentazione *pre-marketing*, né è facile riconoscerne l'origine farmacologica.

Reazioni di tipo E (End): sono ADR poco frequenti causate dalla sospensione dell'assunzione di un determinato farmaco. In generale, si verificano quando la sospensione del trattamento è improvvisa.

Reazioni di tipo F (Failure): sono reazioni dovute al fallimento inaspettato di una terapia farmacologica. Sono comuni e dose-dipendenti.

Classificazione delle ADR in base alla gravità

Una seconda classificazione discrimina le ADR in base alla gravità della reazione. Il Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, fornisce la seguente definizione di "gravità" di una ADR: "la reazione avversa grave è una reazione che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita" [63].

Hartwig e altri [64] hanno proposto una scala di 7 livelli per determinarne l'intensità:

Livello 1: l'ADR insorge, ma non richiede che venga modificato il trattamento con il farmaco sospettato.

Livello 2: l'ADR richiede che il farmaco sospettato venga sospeso, interrotto o che ne venga modificata la posologia. Non è richiesto un antidoto o altro trattamento. Non si determina un prolungamento dello stato di malattia.

Livello 3: l'ADR richiede che il farmaco sospettato venga sospeso, interrotto o che venga modificata la posologia e/o che sia necessario un antidoto o un altro trattamento. Non si determina un prolungamento dello stato della malattia.

Livello 4: a) una ADR di livello 3 che prolunghi lo stato di malattia di almeno un giorno; **o b)** un ADR che causi ricovero.

Livello 5: una ADR di livello 4 che richieda un'unità di terapia intensiva.

Livello 6: una ADR che causi un danno permanente al paziente.

Livello 7: una ADR che, in maniera diretta o indiretta, causi la morte del paziente.

Classificazione delle ADR in base alla frequenza

La definizione della frequenza con cui le ADR vengono rilevate nella popolazione esposta permette di classificarle secondo questo criterio. La frequenza è definita dal rapporto tra il numero di casi osservati e il numero dei soggetti esposti. La scala suggerita per questo tipo di classificazione è quella proposta dal *Council for International Organizations of Medical Science* (CIOMS) [65]:

Molto frequente: $>1/10$.

Frequente: $>1/100 - <1/10$.

Non frequente (occasionale): $>1/1.000 - <1/100$.

Rara: $>1/10.000 - <1/1.000$.

Molto rara: < 10.000 .

Classificazione delle ADR in base alla prevenibilità

Utilizzando i criteri elaborati da Schumock e Thornton, le reazioni avverse possono anche essere divise in **prevenibili**, **probabilmente prevenibili** e **non prevenibili** [66].

L'ADR è prevenibile quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni:

- ✓ Il farmaco sospetto non era adatto alla condizione clinica del paziente.
- ✓ La posologia (dose, via, frequenza di somministrazione) non era appropriata per le caratteristiche (età, peso, tipo di patologia) del paziente.
- ✓ Era presente un'anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco.
- ✓ Il farmaco sospetto è stato rinvenuto nell'organismo in concentrazioni tossiche.

L'ADR è probabilmente prevenibile quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni:

- ✓ Non sono stati effettuati i necessari test di laboratorio.
- ✓ La *compliance* era scarsa.
- ✓ Era presente una documentata interazione farmacologica.
- ✓ Esisteva una misura di prevenzione non applicata al paziente.
- ✓ Se la misura di prevenzione applicata non era appropriata al paziente.

L'ADR non è prevenibile quando non si è verificata nessuna delle condizioni sopra descritte.

Classificazione delle ADR in base all'attribuzione della relazione di causalità

Di fondamentale importanza in farmacovigilanza è il cosiddetto "*causality assessment*", definito come la valutazione della relazione fra un trattamento farmacologico e la comparsa di un evento avverso, e la stima della probabilità che la terapia farmacologica possa esserne la causa. La valutazione della causalità viene eseguita sulla base delle singole segnalazioni e sull'insieme delle schede ricevute. Le metodologie utilizzate per la valutazione della causalità sono molteplici e possono essere suddivise in tre gruppi principali: valutazione eseguita da esperti, valutazione eseguita utilizzando algoritmi decisionali e valutazione eseguita utilizzando approcci probabilistici [67].

Attraverso l'impiego del *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* [68], le ADR possono essere quindi classificate a seconda che la relazione di causalità esistente tra uso del farmaco ed evento avverso osservato venga considerata:

Certa: quando l'evento compare all'interno di una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco sospetto e non vi sono cause alternative al farmaco che potrebbero

essere all'origine dell'evento stesso. Di conseguenza, a seguito della sospensione del farmaco (*dechallenge*) deve essere osservato un miglioramento della reazione avversa, che deve invece ricomparire in caso di risomministrazione dello stesso (*rechallenge*).

Probabile: quando l'evento compare all'interno di una ragionevole sequenza temporale dall'assunzione del farmaco sospetto ed è improbabile che esso possa essere attribuito a potenziali cause alternative al farmaco. La reazione in questo caso deve migliorare con il *dechallenge* ma, a differenza del caso precedente, non è necessario il *rechallenge* affinché la reazione avversa rientri in questa definizione.

Possibile: quando l'evento compare all'interno di una ragionevole sequenza temporale dall'assunzione del farmaco sospetto, ma vi sono potenziali cause alternative all'origine dell'evento stesso. Non occorrono informazioni sull'effetto né a seguito di *dechallenge*, né a seguito di *rechallenge*.

Improbabile: quando è un evento che insorge all'interno di una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco che rende improbabile una connessione causale, o quando altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

Inclassificata: quando sono necessarie maggiori informazioni per un'appropriate valutazione del nesso di causalità esistente tra evento osservato e farmaco sospetto.

Non valutabile: quando la mancanza o la contraddittorietà delle informazioni fornite impediscono la valutazione.

Esistono diversi modi per classificare le singole ADR nelle categorie sopra elencate. Quello più comune prevede l'utilizzo di algoritmi specifici che cercano di soddisfare requisiti di riproducibilità mediante una serie di domande *step by step*, tenendo conto di aspetti quali l'intervallo di tempo trascorso dalla somministrazione e dal verificarsi dell'evento, il fatto che si tratti o meno di una reazione già nota, la presenza di eziologie alternative (una malattia concomitante o un farmaco assunto in associazione), nonché la regressione delle manifestazioni alla sospensione del farmaco (*dechallenge* positivo) e la ricomparsa a una nuova somministrazione (*rechallenge* positivo).

I numerosi algoritmi disponibili (più di trenta), pur basandosi all'incirca sugli stessi aspetti, possono portare a risultati anche molto diversi tra loro. Inoltre, nessuno di questi algoritmi si è dimostrato nettamente superiore rispetto agli altri. Essendo però il metodo più semplice, quello degli algoritmi è quello utilizzato più frequentemente nei sistemi della segnalazione spontanea.

Tra i più usati troviamo l'algorithmo di Naranjo (Tabella n.7): una scala di probabilità costruita attorno a dieci domande sequenziali. Sulla base delle risposte a ogni singola domanda (solo tre opzioni sono disponibili: si, no, non so/non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale assegna l'ADR a una categoria di probabilità (≥ 9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, < 1 dubbia) [69].

Tabella n. 7. Algoritmo di Naranjo [70].

Quesiti	Si	No	Non so
Ci sono precedenti report conclusivi su questa reazione?	+ 1	0	0
L'evento avverso è comparso dopo la somministrazione del farmaco sospetto?	+2	-1	0
La reazione avversa è migliorata alla sospensione del farmaco o alla somministrazione di uno specifico antagonista?	+1	0	0
La reazione avversa è ricomparsa alla somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
Ci sono cause alternative (al farmaco) che potrebbero essere responsabili della reazione?	-1	+2	0
La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
Il farmaco è stato rinvenuto nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche?	+1	0	0
La gravità della reazione era dipendente dalla dose del farmaco?	+1	0	0
Il paziente in passato aveva già presentato una reazione simile allo stesso farmaco o ad altri farmaci simili?	+1	0	0
L'evento avverso è stato documentato da elementi obiettivi?	+1	0	0

STUDI DI FARMACOVIGILANZA POST-MARKETING

È noto come la commercializzazione dei farmaci non corrisponda sempre a una determinazione esaustiva del loro profilo di sicurezza. Gli studi clinici, infatti, a partire dal numero ridotto di pazienti presi in esame e dalla brevità del *follow-up*, hanno inevitabilmente validità limitata, tanto da determinare l'esclusione di quelle categorie di pazienti ritenute più a rischio (anziani, bambini, donne in gravidanza, pazienti ad alto rischio e in trattamento con altre categorie farmacologiche). La commercializzazione dunque non implica una conoscenza completa dei potenziali rischi o dell'inefficacia del farmaco, soprattutto rispetto a sottogruppi con specifiche caratteristiche cliniche [71].

È per ovviare a queste difficoltà che, anche dopo l'AIC, vengono condotti studi di sorveglianza sui farmaci. In particolare, ci si serve di sei principali metodologie [72]:

- Sorveglianza passiva, (che si serve sia della segnalazione spontanea, che della *case-series*).
- Segnalazione stimolata.
- Segnalazione attiva (che studia i dati raccolti dai siti sentinella, dal *drug event monitoring* e dai registri).
- Studi osservazionali (articolati in studi *cross-sectional*, studi caso-controllo, e studi di coorte).
- Indagini cliniche mirate.
- Studi descrittivi (di storia naturale della patologia, o di *drug utilization*).

Sorveglianza passiva

La sorveglianza passiva consiste nella raccolta e nell'analisi dei dati forniti dagli enti sanitari locali che funzionano in questo senso come importanti banche-dati delle reazioni avverse ai farmaci. Tali dati vengono raccolti servendosi di due metodi differenti:

Segnalazione spontanea: si tratta di una comunicazione volontaria di ADR a uno o più farmaci da parte di operatori sanitari o consumatori a un'autorità regolatoria che, a seconda della gravità e della frequenza delle segnalazioni, può decidere di intervenire. Tali segnalazioni possono essere esaminate sia mediante la valutazione del singolo caso riportato (*case by case assessment*), sia mediante un'analisi quantitativa che si serve delle tecniche statistiche di *data mining*, di cui sono esempi il *Proportional Reporting Ratio* (PRR) e il *Reporting Odds Ratio* (ROR), che mettono a confronto i dati sulle reazioni individuali a differenti farmaci, o la cosiddetta inferenza bayesiana, che si basa invece sul concetto statistico di credibilità.

Case series: si tratta di una raccolta di dati che descrivono l'esperienza e le caratteristiche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti con la stessa diagnosi. Di solito risultano più utili ai fini dell'elaborazione di un'ipotesi piuttosto che alla verifica di un'associazione

causale tra l'esposizione al farmaco e l'eventuale effetto indesiderato e, per questo motivo, rappresentano spesso solo il primo passo nell'identificazione di nuovi casi clinicamente significativi.

Segnalazione stimolata

Sotto la voce di "segnalazione stimolata" si raccolgono tutti quei metodi che hanno lo scopo di incentivare e facilitare le segnalazioni di sospette ADR da parte degli operatori sanitari e dei cittadini, in ambienti specifici come ospedali, cliniche, farmacie territoriali, ecc. Tali metodi vengono applicati principalmente ai farmaci recentemente commercializzati e per periodi di tempo limitati. Tra di essi rientrano gli inviti alla segnalazione *on-line* di eventi avversi e la stimolazione sistematica delle segnalazioni di eventi avversi mediante progetti di farmacovigilanza attiva.

Sorveglianza attiva

La sorveglianza attiva, contrariamente a quella passiva, cerca di accertare completamente tutti gli eventi avversi, non però lasciando l'iniziativa agli utilizzatori del farmaco, ma attraverso un processo organizzato e pianificato dall'alto. Essa si rivela più efficiente per quei farmaci usati principalmente in ambienti istituzionali come ospedali, case di cura, centri di emodialisi ecc., perché questi ambienti presentano di solito una maggiore frequenza d'uso per certi prodotti farmaceutici e possono disporre di una struttura da dedicare alla segnalazione.

La sorveglianza attiva può avvalersi dei seguenti strumenti:

Siti sentinella: si tratta di siti che permettono di intervistare direttamente i pazienti e/o i medici interessati dall'uso del medicinale, in modo da garantire dati completi e accurati sugli eventi avversi. La sorveglianza in siti selezionati può fornire diverse informazioni e permette, inoltre, di organizzare i dati in specifici sottogruppi di pazienti, operazione assai più difficile in un sistema di segnalazione spontanea passivo. Il monitoraggio intensivo da parte dei siti sentinella può, inoltre, essere vantaggioso nell'identificare i rischi per i pazienti che assumono farmaci orfani e che sarebbe più problematico contattare con altri strumenti.

Monitoraggio intensivo (*Drug Event Monitoring*): consiste in un'operazione di monitoraggio attivo su pazienti che possono essere identificati in base ai dati di prescrizione elettronici o ai sistemi automatizzati a disposizione delle strutture sanitarie. Grazie a questa identificazione a monte, a ogni paziente e/o a ogni medico prescrittore può essere inviato un questionario a intervalli pre-specificati, in modo che si possano ottenere ulteriori informazioni sugli esiti della somministrazione del farmaco. I limiti del *Drug Event Monitoring* sono, però, rappresentati dalle basse percentuali di risposta da parte dei medici e dei pazienti e dalla

natura spesso imprecisata della fonte da cui provengono i dati, senza contare le problematiche legate alla tutela della *privacy* del paziente.

Registri: un registro è una lista di pazienti accomunati da una medesima caratteristica. Questa caratteristica può essere relativa a una patologia (si parla allora di registro di patologia) o a una specifica esposizione farmacologica (registro di farmaco). I registri di patologia possono servire alla raccolta di dati sull'efficacia dei farmaci e su altri fattori associati alla condizione clinica. I registri d'esposizione ai farmaci consentono invece di determinare se un determinato farmaco ha un impatto speciale su questo gruppo di pazienti. I pazienti presenti in questi registri possono essere seguiti nel tempo ed essere inclusi in uno studio di coorte.

Studi osservazionali comparativi

Gli studi osservazionali sono così chiamati in quanto essi si limitano a osservare ciò che accade nella normale pratica clinica, senza intervenire sulla terapia farmacologica alla quale i pazienti arruolati sono sottoposti. Esistono diversi modelli di studi osservazionali, di cui si riportano di seguito i più importanti.

Studi di coorte: in uno studio di coorte, una popolazione a rischio per una patologia o per un possibile evento avverso è seguita, nel tempo, per valutare l'insorgenza della relativa patologia o evento avverso. A seconda che i pazienti sviluppino o meno la patologia o l'evento avverso, vengono via via suddivisi in ammalati o sani, così che diventi possibile calcolare il tasso d'incidenza e il rischio relativo. L'incidenza misura solo il numero di pazienti che hanno verificato l'evento avverso nel periodo di tempo preso in esame dallo studio e individua il rischio (cioè la probabilità) che ha un individuo di sviluppare la malattia in quel periodo di tempo, se trattato con il farmaco in questione. Gli studi di coorte possono inoltre essere usati per esaminare i problemi della sicurezza in popolazioni speciali (gli anziani, i bambini, pazienti con condizioni co-morbide, donne incinte ecc.) ricorrendo a un sopraccampionamento di queste tipologie di pazienti o a una stratificazione della coorte. Il limite principale di questa metodica consiste nella difficoltà di reclutare un numero sufficiente di pazienti che siano stati esposti a un farmaco di uso non comune (come nel caso di un farmaco orfano) o che siano affetti da eventi avversi o patologie rare. Gli studi di coorte possono essere prospettici, se le coorti sono individuate prima che si sviluppi la malattia, o retrospettivi, se abbiamo a disposizione archivi storici che ci forniscono informazioni sia sulla esposizione che sugli eventi.

Studi trasversali (*cross-sectional*): si basano su dati raccolti su una popolazione di pazienti a un preciso istante o intervallo di tempo senza considerare l'esposizione al farmaco o lo stato di patologia. Questa tipologia di studi è principalmente impiegata allo scopo di raccogliere

dati per altre indagini farmaco-epidemiologiche. Il principale inconveniente degli studi *cross-sectional* consiste nel fatto che la relazione temporale tra l'esposizione e l'esito non può essere identificata con certezza. Di conseguenza, tali studi sono utilizzati soprattutto per esaminare la prevalenza di una malattia a un singolo istante o per esaminarne le tendenze nel tempo, qualora siano disponibili dati per istanti di tempo sequenziali e sono, dunque, da preferire quando l'esposizione non cambia nel tempo.

Studi caso controllo (o studi retrospettivi): negli studi retrospettivi, lo sperimentatore mette a confronto i cosiddetti "casi", ossia gli individui che presentano o hanno presentato l'evento avverso in studio e i "controlli", cioè i pazienti che non hanno verificato l'evento di interesse. Controlli e casi sono selezionati da una stessa popolazione d'origine. Lo stato d'esposizione al farmaco dei due gruppi è poi confrontato per ottenere la "odds ratio", misurata dal rapporto tra il numero di volte in cui l'evento si verifica (o si è verificato) e il numero di volte in cui l'evento non si verifica (o non si è verificato). Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando l'obiettivo è indagare se esista un'associazione tra un farmaco (o un insieme di farmaci) e uno specifico evento avverso raro. La principale differenza tra i caso controllo e gli studi di coorte è che i primi partono dalla patologia e ricercano le esposizioni e quindi le cause tra i casi e i controlli, negli studi di coorte viceversa, si parte dalle esposizioni variabili tra gruppi non malati per arrivare alla patologia.

Indagini cliniche mirate

Qualora nel corso dei *trials clinici pre-marketing* siano stati identificati alcuni rischi importanti, sarebbe opportuno condurre altri studi clinici per valutare il meccanismo d'azione e le reazioni avverse anche dopo l'entrata in commercio. Come già accennato a inizio paragrafo, infatti, i *trials clinici* pre-approvazione possono talora individuare rischi potenziali o benefici imprevisi in popolazioni speciali, ma non possono mai arrivare a una quantificazione affidabile a causa delle piccole dimensioni dei campioni o per l'esclusione dai *trials* di sottopopolazioni speciali (bambini, anziani, pazienti con condizioni co-morbide ecc., che possono metabolizzare i farmaci in maniera differente rispetto ai pazienti solitamente arruolati nei *trials*). In questi casi si rendono dunque necessari, in fase *post-marketing*, ulteriori studi farmacodinamici e farmacocinetici mirati, in modo da poter usufruire di un campione più ampio di quello utilizzato in fase *pre-marketing*.

Studi descrittivi

Gli studi descrittivi, sebbene non siano utili per l'identificazione o la verifica di un evento avverso causato dall'assunzione di un farmaco, permettono di calcolare il tasso di base degli esiti di eventi avversi e determinare la prevalenza dell'uso di un farmaco in determinate popolazioni. Tali studi infatti incrociano la storia naturale della patologia con i dati ricavati

dal *drug utilization study*. La storia naturale della patologia consiste nella descrizione dello sviluppo ed evoluzione di una malattia, che mette insieme, da una parte l'analisi delle caratteristiche dei pazienti e la distribuzione della patologia in popolazioni specifiche e, dall'altra, la stima dell'incidenza e della prevalenza dei potenziali esiti, che permettono di individuare dei *pattern* di trattamento della patologia e, accanto a essi, permettono di raccogliere informazioni sugli eventi avversi, e loro aspetti specifici.

I *Drug utilisation study* (DUS), da parte loro, descrivono i modi in cui un farmaco viene commercializzato, prescritto e impiegato in una popolazione e, come questi fattori, ne influenzano gli esiti non più clinici ma sociali ed economici. Questi studi raccolgono dati su popolazioni specifiche spesso stratificate per età, sesso, farmaci concomitanti e altre caratteristiche. I DUS servono a studiare l'effetto degli interventi regolatori e dei battage pubblicitari e mediatici sull'uso dei farmaci e a stimare l'impatto economico del costo dei farmaci sulla popolazione oggetto. In più, i DUS possono fornire informazioni preziose sulla relazione tra la pratica clinica raccomandata e quella effettiva. Di conseguenza, questa tipologia di studi è particolarmente utile per determinare se un farmaco è a rischio d'abuso, verificando se i pazienti stanno assumendo dei regimi crescenti della dose o se vi è evidenza di una ripetizione inappropriata della prescrizione.

Accanto alle sei tipologie appena illustrate, la nuova normativa ha di recente introdotto la possibilità di effettuare su farmaci già in commercio due ulteriori tipi di studi sperimentali *post-marketing*: i *Post-Authorisation Safety Studies* (PASS) e i *Post-Authorisation Efficacy Studies* (PAES) [73] [74]:

Studi sulla Sicurezza Post-Autorizzazione (PASS): si tratta studi condotti su un medicinale autorizzato, in grado di individuarne e quantificarne i rischi, definendone allo stesso tempo il profilo di sicurezza e stabilendo l'efficacia del piano di gestione del rischio. L'AIFA può imporre un PASS al produttore sia prima che dopo l'autorizzazione alla commercializzazione o, anche, come condizione per la sua immissione sul mercato. Perché tale obbligo sia vincolante è necessario che l'AIFA ne motivi le cause e stabilisca i modi, gli obiettivi e le scadenze dello studio e della sua presentazione. Nel caso in cui lo stesso problema di sicurezza riguardi più di un medicinale, l'AIFA e l'EMA provvedono a sollecitare da parte dei titolari delle autorizzazioni alla commercializzazione uno studio congiunto.

Studi di efficacia dopo l'autorizzazione (PAES): gli studi PAES hanno come obiettivo quello di definire l'efficacia nella pratica clinica quotidiana di un farmaco già presente sul mercato. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'EMA e l'AIFA possono obbligare, qualora lo ritengano necessario, il titolare dell'AIC a condurre uno studio *post-marketing* sull'efficacia del farmaco, nel caso in cui la ricerca sulla malattia o la metodologia clinica dimostrino che le precedenti valutazioni potrebbero essere riviste in modo rilevante.

UNDER-REPORTING

La sotto-segnalazione delle ADR da parte dei professionisti sanitari è un problema ben conosciuto in tutto il mondo e rappresenta una sfida globale. Per tale motivo la *World Health Organization* ha pubblicato un report in cui esorta i professionisti a segnalare le ADR.

Gli studi dimostrano che dal 5% al 7% delle ammissioni ospedaliere sono correlate ad eventi avversi a farmaco [75]. È noto che la mancata segnalazione, definita correntemente “sotto-segnalazione” oppure, con termine anglosassone, “*under-reporting*”, rappresenta il limite maggiore dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR.

Sebbene, infatti, l'entità della sotto-segnalazione sia ampiamente variabile nei vari paesi, resta però ovunque valido che il numero di ADR segnalate costituisca una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano.

Le cause che possono contribuire alla mancata segnalazione di ADR sono molteplici e altrettanto eterogenee. William Inman, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, già nel 1986 [76] aveva ad esempio identificato alcune motivazioni personali che possono portare alla decisione di non segnalare una ADR. Egli definì quelle motivazioni come i “sette peccati mortali” dei medici, elencandole come segue:

1. **Complacency**: l'erronea convinzione che vengano commercializzati soltanto farmaci “sicuri”, convinzione che porta dunque a fidarsi a priori dei prodotti già commercializzati.
2. **Fear**: timore di essere coinvolti in cause legali a seguito dell'insorgenza dell'ADR.
3. **Guilt**: senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto.
4. **Ambition**: desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale, che spinge a tenere per sé i dati e a evitare la segnalazione tempestiva.
5. **Ignorance**: ignoranza delle procedure per la segnalazione.
6. **Diffidence**: timore che i sospetti sulla base dei quali si dovrebbe procedere alla segnalazione si rivelino alla fine infondati.
7. **Lethargy**: un insieme di tendenze a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.

Sebbene ricerche successive abbiano talora messo in dubbio la loro effettiva rilevanza, la descrizione di questi “peccati” ha, tuttavia, avuto l'indubbio merito di porre l'attenzione sull'atteggiamento soggettivo dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza dei sistemi medesimi.

Da qui si è giunti alla realizzazione di indagini di opinione condotte presso i medici, con l'obiettivo di identificare le ragioni della sotto-segnalazione e le possibili contromisure da adottare per risolvere il problema. I risultati ottenuti in genere indicano come principali fattori causali della sotto-segnalazione problematiche, quali la mancanza del modulo di segnalazione, la mancanza di un centro di riferimento cui indirizzare le segnalazioni, la man-

canza di informazioni su come segnalare, la mancanza di tempo per segnalare [77]. Quindi le cause della mancata segnalazione di ADR sono molteplici e si possono ricondurre, almeno in linea di principio, al carattere intrinseco di volontarietà dei sistemi di segnalazione spontanea, che li rende di fatto dipendenti dalla percezione soggettiva della loro funzione da parte di coloro dai quali le segnalazioni dovrebbero originare, siano essi medici o altre figure a vario titolo coinvolte nell'assistenza sanitaria.

Rawlins in una storica pubblicazione del 1988 ha evidenziato altri importanti motivi della sotto-segnalazione [78]:

- Il numero di segnalazioni tende a riflettere la tossicità acuta di un farmaco. Farmaci con elevato indice terapeutico saranno oggetto di un minor numero di segnalazioni rispetto a farmaci il cui indice terapeutico è basso. Inoltre, ADR insolite e inattese potranno essere segnalate con maggiore probabilità di ADR prevedibili.
- Il numero di segnalazioni tende ad essere funzione dell'impiego di un farmaco. Farmaci largamente impiegati potranno essere maggiormente coinvolti nell'insorgenza di ADR.
- Il numero di segnalazioni dipende dalla vita commerciale del farmaco. Nei primi anni dalla commercializzazione tende ad essere massimo e poi declina più o meno rapidamente. Tra le possibili spiegazioni del fenomeno c'è la maggiore esperienza che col tempo acquisiscono i medici nell'impiego del farmaco, che li potrà eventualmente condurre anche ad evitare di prescrivere il farmaco stesso a pazienti maggiormente a rischio di ADR con quel farmaco.

FARMACOVIGILANZA IN ONCOLOGIA

Il *reporting* di sospette reazioni avverse a farmaco (ADR) rappresenta uno strumento molto utile per identificare nuove reazioni, registrare la frequenza con cui si manifestano, valutare i fattori che possono aumentare il rischio e fornire informazioni ai prescrittori al fine di evitare l'insorgenza di future reazioni. Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di sistemi nazionali di farmacovigilanza sta cercando di incrementare i sistemi di segnalazione spontanea, stimolando le segnalazioni di reazioni avverse da parte dei cittadini.

In ambito oncologico le principali tossicità sono per lo più prevedibili e legate al peculiare meccanismo d'azione dei farmaci (es. alopecia, nausea, vomito, diarrea, mielotossicità); tra l'altro esse compaiono in una percentuale così elevata di pazienti da essere ormai considerate di “*routine*”.

Per questo motivo, spesso, lo specialista oncologo ha una soglia di valorizzazione delle reazioni avverse alle terapie differente da quella degli specialisti delle altre discipline. Per i farmaci antineoplastici, l'oncologo considera accettabile anche una tossicità rilevante per il paziente e tende a sottostimare nella pratica quotidiana l'utilità della segnalazione delle reazioni avverse.

Una maggiore attenzione alla tossicità di questi farmaci è, invece, oltremodo necessaria, sia per definire meglio il loro profilo di sicurezza nelle condizioni di pratica clinica, sia per definirne l'impatto sulla qualità di vita del malato oncologico, che va tenuta in considerazione soprattutto nelle fasi avanzate della malattia. Infatti, è proprio in queste fasi che migliorare la qualità della vita del malato oncologico spesso risulta prioritario rispetto alla 'cura' della malattia stessa.

Solo attraverso il sistema di farmacovigilanza le segnalazioni di sospetta reazione avversa possono essere esaminate in maniera cumulativa ed eventualmente generare segnali d'allarme e definire il rapporto rischio/beneficio del medicinale. Va sottolineato, inoltre, che la comparsa di effetti collaterali di una certa gravità, spesso comporta un ritardo o una sospensione della somministrazione di un nuovo ciclo di chemioterapia, non consentendo in tal modo il rispetto dello schema terapeutico ottimale [75].

Tossicità dei farmaci oncologici

La tossicità dei farmaci utilizzati rappresenta una delle maggiori criticità del trattamento chemioterapico. Molti di questi effetti possono anche essere legati al dosaggio del farmaco: si parla allora di tossicità dose-limitante (TDL) per indicare il verificarsi di un evento avverso che impedisce un ulteriore incremento della dose.

Sebbene la maggior parte delle ADR correlate a chemioterapici siano considerate inevitabili, poiché intrinseche al meccanismo d'azione del farmaco, i clinici hanno imparato nel tempo a gestirle riducendo i danni al paziente. In questo senso il contributo della farmacovigilanza è stato e continua a essere di primaria importanza nel riconoscimento dei rischi associati ai trattamenti e nell'intervento precoce [79].

Trattamenti innovativi: *targeted therapies* e immunoterapia

Ai chemioterapici convenzionali si affiancano farmaci innovativi quali farmaci biologici, immunomodulatori, terapie a bersaglio molecolare (*targeted therapies*).

Le *targeted therapies* interferiscono con specifici bersagli molecolari che intervengono nella crescita, progressione e diffusione tumorale. Le *targeted therapies* vengono solitamente classificate in due principali categorie: gli anticorpi monoclonali (detti anche immunoterapia) e piccole molecole inibitorie (come ad esempio gli inibitori delle tirosin chinasi). Grazie al loro specifico meccanismo d'azione questi farmaci hanno segnato un cambiamento nella terapia del cancro; infatti, con questi farmaci è stato introdotto il concetto di terapia oncologica personalizzata mediante la scelta di bersagli molecolari espressi dal tumore. Le *targeted therapies* presentano minori effetti collaterali rispetto alla chemioterapia convenzionale grazie al loro meccanismo d'azione.

Nella pratica clinica odierna, molti effetti collaterali possono essere attribuiti proprio a farmaci 'innovativi'. Rispetto ai trattamenti chemioterapici convenzionali, le nuove terapie

mirate provocano l'insorgenza di eventi avversi meno specifici (come ad esempio sintomi gastrointestinali, conta ematica alterata, sintomi neurologici, mucosite ecc.), ma con un esordio acuto più rapido perché implicano reazioni autoimmuni e risposte infiammatorie o ipersensibili non previste. Sebbene, dunque, differenti dai noti effetti indesiderati della chemioterapia convenzionale, gli eventi avversi relativi ai trattamenti mirati, possono danneggiare seriamente la qualità della vita dei pazienti e possono persino spingerli a sospendere la cura o a richiederne un cambiamento. È dunque tanto più importante vigilare sulla tossicità delle terapie mirate, poiché la maggior parte degli eventi avversi inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) sono di solito dedotti da studi clinici che sono spesso basati su dati intermedi: ciò rende improbabile che l'elenco degli effetti collaterali identificati in questi studi sia davvero esauriente. [79]

In ambito di farmacovigilanza questi nuovi farmaci pongono problematiche inedite. Da un punto di vista giuridico, innanzitutto: molti di essi, infatti, vengono immessi in commercio con procedure accelerate (o *fast track*) [80], sulla sola base, cioè, di dati di efficacia clinica su *outcome* intermedi. La concessione del *fast track* consente, com'è ovvio, di accelerare il processo regolatorio di farmaci e di derivati biologici mirati al trattamento di patologie gravi che si sono dimostrati potenzialmente in grado di soddisfare domande di cura al momento senza risposta. Tuttavia, tale approvazione accelerata di nuovi farmaci da parte della FDA o dell'EMA consente l'uso clinico di farmaci antitumorali senza che il rapporto rischio-beneficio sia stato chiaramente definito e, anzi, spesso si tratta di un beneficio minimo (ad esempio un aumento della sopravvivenza globale di circa 3 mesi della popolazione campione), a fronte di un rischio potenzialmente sconosciuto. Questa situazione fa dunque sì che i nuovi farmaci necessitino di particolare vigilanza da parte degli operatori clinici (e delle aziende farmaceutiche) in sede del loro utilizzo successivo alla commercializzazione, rendendo, se possibile, ancora più fondamentale la puntuale e tempestiva segnalazione di ogni evento inatteso, al fine di definire il reale profilo di sicurezza di queste molecole. In quest'ottica, l'implementazione di sistemi di farmacovigilanza digitale può migliorare la qualità della vita dei pazienti oncologici, consentendo una pronta segnalazione delle reazioni avverse [79].

Categorie particolari di pazienti oncologici

Nella pratica clinica, oncologica e non solo, diversi gruppi di pazienti richiedono una considerazione speciale, anche per quanto riguarda la farmacovigilanza. Si tratta soprattutto di donne in gravidanza, pazienti anziani e bambini [79].

Non è raro che il cancro si manifesti durante la gravidanza. Il tumore al seno è il tumore concomitante più frequente, seguito da melanoma e neoplasie ematologiche. Per queste pazienti, sia la chirurgia che la chemioterapia sistemica sono problematiche, a seconda della fase di gestazione e del tipo di tumore. Tuttavia, il trattamento antitumorale è possibile,

preferibilmente dopo la dodicesima settimana. Un'attenzione particolare è necessaria per individuare i singoli fattori di rischio e scegliere farmaci che abbiano un basso impatto sulla salute e sulla qualità della vita del paziente e del bambino. I medici possono fare affidamento su una lunga storia di utilizzo della chemioterapia convenzionale su questa particolare tipologia di malati, mentre le terapie mirate godono di una minore esperienza clinica e presentano dunque diverse incertezze sulla sicurezza a lungo termine per lo sviluppo del feto e la crescita *post-partum*. Fortunatamente, la terapia antitumorale, quando somministrata dopo il primo trimestre, determina una bassa percentuale (<5%) di casi di malformazioni o problemi nell'età dello sviluppo. Questi dati confermano ancora una volta che il sistema internazionale di farmacovigilanza, a partire dalla sua origine storica, ha prodotto risultati positivi che ora ci consentono di trattare il cancro durante la gravidanza in condizioni particolarmente monitorate.

Negli ultimi decenni, il prolungamento dell'aspettativa di vita ha aumentato l'incidenza del cancro nei pazienti anziani. I cambiamenti fisici che si verificano con l'invecchiamento (come ad esempio l'insufficienza renale, insufficienza cardiovascolare, problemi metabolici ecc.) spesso richiedono aggiustamenti nei regimi terapeutici e nei dosaggi dei farmaci. Inoltre, questi pazienti hanno problemi con la *compliance*, specialmente di terapia mirata che di solito viene assunta per via orale nell'ambiente domestico.

Anche l'oncologia pediatrica è un'area critica, sia per l'impatto sulle famiglie dei pazienti, sia per il carico di responsabilità che grava sugli operatori clinici. Com'è ovvio, le indicazioni clinico-farmacologiche nei bambini sono diverse da quelle negli adulti e ciò vale ancor di più nella cura del cancro, che spesso contempla la possibilità di prescrivere farmaci in modalità *'off-label'* sotto la diretta responsabilità del medico. Per questo motivo gli oncologi pediatrici non sono sempre motivati a segnalare reazioni avverse, soprattutto perché preferiscono evitare possibili implicazioni legali o le lamentele dei familiari, il che, però, ostacola i procedimenti di farmacovigilanza.

IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

Certamente il farmacista ospedaliero ha avuto grande rilevanza in questi anni attraverso i progetti di farmacovigilanza attiva per permettere all'Italia di raggiungere i target di numero di segnalazioni per numero di abitanti previsti dalla WHO. Come riportato in più lavori, l'andamento del numero di segnalazioni dipende fortemente dall'attivazione o meno di questi strumenti aggiuntivi.

Non essendo però la farmacovigilanza un processo "opzionale" o "temporaneo", ma rappresentando un'attività costitutiva dei sistemi sanitari, anche il suo svolgimento non dovrebbe essere legato ad azioni delimitate nel tempo, ma piuttosto a sistemi strutturati e strutturali. Questo significa che è necessario identificare situazioni e fasi dei normali processi di erogazione

delle prestazioni sanitarie in cui possa inserirsi l'attività di farmacovigilanza intesa come rilevazione delle ADR possibili e loro successiva segnalazione alla RNL.

Tra i professionisti sanitari che oggi operano negli ospedali, i farmacisti sono quelli che hanno dimostrato maggiore sensibilità alla segnalazione, partecipando e intercettando la maggior parte dei fondi dedicati ai progetti di farmacovigilanza attiva.

Attraverso lo sviluppo dei processi di farmacia clinica possiamo, come categoria, portare avanti la cultura della farmacovigilanza e partecipare direttamente anche al processo di segnalazione.

Analizzando le segnalazioni inserite nelle banche dati nazionali, si evince che solo il 10% delle segnalazioni inserite nella RNL sono effettuate direttamente dal farmacista, ma laddove è stato strutturato un sistema di segnalazione diretta del farmacista clinica attraverso l'analisi delle prescrizioni sia nelle UFA che nel servizio di Distribuzione diretta della terapia orale, questa percentuale è salita al 94,8% [81].

Questi dati di tipo aneddótico su una singola struttura non possono rappresentare un punto di riferimento specifico e non danno una misura sulla qualità delle segnalazioni. Certamente però mostrano che il nostro contributo diretto, almeno in termini quantitativi, può essere di impatto notevole sul sistema della RNF.

In letteratura esistono comunque già diverse esperienze riportate in cui si evidenzia come il farmacista ospedaliero possa veramente apportare un importante contributo, soprattutto nel *setting* oncologico.

Uno studio condotto sull'impatto del farmacista di comunità sul sistema di farmacovigilanza in Veneto aveva già dimostrato come questo conducesse anche ad un aumentato tasso di segnalazione spontanea da parte dei pazienti con una buona qualità di base, anche se meno rilevante per il *setting* dell'oncologia, essendo molte terapie ad uso ospedaliero [82].

Esiste, tuttavia, una carenza formativa sull'importanza e sui metodi in farmacovigilanza anche tra il personale sanitario specializzato e l'impatto dei farmacisti ospedalieri può crescere significativamente riducendo gli ostacoli principali alla segnalazione che sono principalmente la disponibilità delle informazioni cliniche, aspetti correlati alla formazione ed il tempo [83].

Suggerimenti pratici per organizzare la rilevazione di ADR in dispensazione diretta

Per poter intercettare il maggior numero possibile di reazioni avverse da farmaci durante l'attività di dispensazione diretta è possibile adottare alcuni comportamenti specifici.

Non è necessario adottarli tutti e non esiste oggi in letteratura una chiara identificazione di quali di questi comportamenti abbia il maggior impatto sul numero o sulla qualità delle segnalazioni identificate (**Tabella n.8**).

Tabella n. 8. Strategie e strumenti per l'identificazione di possibili ADR.

Fase	Momento	Azione	Strumento	Attori coinvolti	Tipologia di evento identificabile
Revisione della prescrizione	Preferibilmente contemporaneo o precedente alla dispensazione	Controllo di appropriatezza	Documenti esterni; documenti clinici; esperienza e conoscenza	Farmacista	Errore prescrittivo
Revisione della prescrizione	Preferibilmente contemporaneo o precedente alla dispensazione	Controllo di interazione	Documenti esterni; data base; documenti clinici; esperienza e conoscenza	Farmacista	Interazione
Monitoraggio prospettico di eventi ed esiti durante la terapia	Preferibilmente contemporaneo o precedente alla dispensazione	Verifica delle riduzioni di dosaggio, interazioni dei cicli ed eventi simili	Documenti esterni; data base; documenti clinici; esperienza e conoscenza	Farmacista	Eventi registrati, ma non rilevati
Colloquio con il paziente	Contemporaneo alla dispensazione	Intervista	Check list, report di dispensazione, schede di raccolta dati	Farmacista e Paziente	Reazioni avverse non riportate al clinico; interazioni con terapie non prescritte o non note, interazioni con alimenti / integratori/medicina complementare-alternativa
Revisione retrospettiva delle dispensazioni e della documentazione sanitaria	Successivo alla dispensazione	Raccolta e osservazione della casistica	Documenti clinici, data base interni ed esterni; schede di raccolta dati	Farmacista, Medico e Paziente	Eventi già registrati e non rilevati
Impostazione o revisione delle scelte terapeutiche	Precedente alla dispensazione	Interazione con altri professionisti sanitari	Riunioni cliniche multidisciplinari	Professionisti sanitari	Eventi non riconosciuti come reazione avversa o non registrati

A queste strategie organizzative si affiancano dei modelli di comportamento che possono favorire la rilevazione di ADR non segnalate, come ad esempio l'approfondimento in caso di riduzioni di dosaggio, interruzioni di trattamento o cambio di strategia terapeutica. Questi comportamenti prescrittivi sono spesso secondari a tossicità, riduzione di qualità di vita o efficacia inferiore all'atteso. La scelta di quale o quali strategie adottare dipende dal contesto organizzativo in cui ci si muove (**Tabella n.9**).

Tabella n. 9. Strategie di rilevazione ADR in funzione del contesto organizzativo.

Rapporto n. dispensazioni/ personale dedicato alla dispensazione	Accesso ad informazioni cliniche del soggetto tramite sistemi informatici	Conseguenza	Risposta
Alto	Sì	Tempo in fase di dispensazione: basso Strumenti: adeguati	Utilizzare schede di raccolta dati rapide che permettano di selezionare i casi da approfondire in un momento successivo
Alto	No	Tempo in fase di dispensazione: basso. Strumenti: inadeguati o solo parzialmente adeguati	Utilizzare schede di raccolta dati rapide che permettano di selezionare i casi da segnalare al clinico per approfondimento
Medio	Sì	Tempo in fase di dispensazione: adeguato Strumenti: adeguati	Effettuare controllo di appropriatezza clinico e schede di raccolta dati rapide che permettano di selezionare i casi da approfondire in un momento successivo
Basso	No	Tempo adeguato alla dispensazione e all'approfondimento, strumenti inadeguati o solo parzialmente adeguati	Verificare interazioni con i data base esterni e concentrare la dispensazione sulla fase di intervista usando schede di raccolta dati ampie per tracciare le informazioni

Qualora il personale destinato alla distribuzione diretta non abbia ricevuto una formazione specifica o non abbia l'esperienza sufficiente a identificare ADR, è opportuno, qualora possibile, effettuare formazione sul campo attraverso l'affiancamento con personale esperto, oppure impiegare strumenti di rilevazione rapida o approfondita strutturati che possano poi essere esaminati. L'analisi in un momento successivo delle informazioni rilevate può essere un utile strumento di formazione per il personale stesso.

LA GESTIONE DEI PAZIENTI DISFAGICI

L'ingestione di alimenti e liquidi, compresa la saliva, è una complessa interazione biomeccanica di fisiologia e anatomia che si verifica in quattro fasi: preparatoria orale, orale, faringea ed esofagea. Le fasi orali della deglutizione sono volontarie, seguite da un riflesso involontario, che richiede una coordinazione rapida e precisa tra *input* sensoriali e funzione motoria controllata dal midollo nel tronco encefalico e dalla corteccia cerebrale. Nell'intero processo sono coinvolti sei nervi cranici e oltre venticinque muscoli e qualsiasi difetto neurologico o strutturale di questi influisce sulla deglutizione. Ciò può causare disfagia, un sintomo che indica un ritardo nel passaggio di solidi o liquidi dalla cavità orale allo stomaco. Esistono diverse espressioni cliniche di disfunzione della deglutizione causate da vari fattori: invecchiamento, patologie acute o croniche, declino delle funzioni fisiologiche e reazioni avverse al farmaco. Disfagia e odinofagia (deglutizione dolorosa) sono particolarmente comuni nei pazienti oncologici. La maggior parte degli studi su questa complicazione viene eseguita in pazienti con tumori della testa e del collo, ma i disturbi della deglutizione possono svilupparsi anche in pazienti con altre neoplasie [84].

Le implicazioni cliniche della disfagia sono complesse e potenzialmente pericolose. Oltre ad aumentare il rischio di polmonite da aspirazione, i disturbi della deglutizione potrebbero compromettere l'aderenza ai farmaci e, di conseguenza, gli *outcome* terapeutici.

I pazienti disfagici si trovano in una posizione critica perché necessitano spesso di un gran numero di prescrizioni, ma la difficoltà nella deglutizione limita o impedisce la somministrazione di forme farmaceutiche orali solide che sono di gran lunga le formulazioni più comuni sul mercato. Il problema potrebbe essere facilmente aggirato se tutti i principi attivi fossero disponibili in formulazioni farmaceutiche diverse ma, come ben sappiamo, ciò non sempre avviene e nelle cliniche la manipolazione di compresse/capsule è una pratica quotidiana: i *caregiver* si trovano a dover dispensare compresse schiacciate o capsule aperte per facilitarne la somministrazione a questi pazienti [85].

La manipolazione della compressa e della capsula può includere la divisione o frantumazione della compressa e l'apertura della capsula, seguite dalla dispersione/dissoluzione del materiale della compressa o del contenuto della capsula (ad es. polvere o granuli) in acqua, bevande, gel o cibo per consentire una migliore deglutizione. Quando la deglutizione è completamente compromessa, la soluzione, la sospensione o il gel a bassa viscosità vengono erogati direttamente nello stomaco tramite delle sonde generalmente in poliuretano o silicone. La manipolazione di queste forme farmaceutiche può sembrare banale ma, al contrario, è stata riconosciuta responsabile di numerosi eventi avversi ed errori terapeutici [86]. Una manipolazione errata, infatti, può portare a inattivazione o sottodosaggio del principio attivo, alterata modalità di rilascio del farmaco nel tempo con rischio di sovradosaggio e tossicità, lesioni della mucosa gastrica ed esofagea per contatto diretto del principio attivo con la

mucosa stessa e numerosi altri effetti non desiderati.

Le forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio prolungato/modificato e i farmaci con un basso indice terapeutico presentano i maggiori rischi per il paziente in caso di manipolazione.

Il rischio, inoltre, non si limita al solo paziente. Il *caregiver*, che esegue le manipolazioni, può essere esposto ad inalazione, ingestione o contatto con cute e mucose delle polveri che si liberano nell'ambiente di lavoro durante la preparazione del prodotto estemporaneo.

La natura delle sostanze attive contenute nelle forme farmaceutiche potrebbe avere un effetto nocivo sulla salute dell'operatore a breve o lungo termine. Risulta a tal proposito particolarmente necessario porre attenzione ai farmaci contenenti principi attivi cancerogeni, teratogeni, mutageni, antivirali, immunosoppressori, antibiotici, allergenici che, oltre a causare possibili danni cutanei, possono essere responsabili di danni epatici, danni alle mucose del tratto respiratorio, all'apparato riproduttivo, aborti spontanei e malformazioni.

Per questo motivo risulta necessario verificare che la divisione/frantumazione/apertura della forma farmaceutica orale non risulti pericolosa e non vada ad inficiare le caratteristiche farmacocinetiche del medicinale.

Molte società scientifiche e agenzie internazionali hanno pubblicato liste di farmaci con le relative indicazioni sulla loro manipolazione:

- l'ISMP (Institute for Safe Medication Practices) ha pubblicato la "List of Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed" [87];
 - l'NHS (National Health Service) ha pubblicato il documento *Swallowing pills* rivolto ai pazienti con indicazioni su come comportarsi in caso di difficoltà di deglutizione della forma farmaceutica; ha, inoltre, stilato una linea guida sulla rottura/frantumazione delle compresse "Guidelines for breaking or crushing tablets", contenente le informazioni sulle valutazioni da effettuare prima della manipolazione [88];
 - l'FDA (Food and Drug Administration) ha pubblicato il *Best Practices for Tablet Splitting* per portare alla luce i rischi correlati alla manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide [89];
 - la SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera) ha pubblicato il manuale "Valutazione della divisibilità e frantumabilità di forme farmaceutiche orali solide", recante un elenco di farmaci orali solidi e l'indicazione alla possibile divisione, frantumazione o alternativa orale [90].
- In letteratura, poi, sono disponibili diversi elenchi di farmaci che non possono essere manipolati o di farmaci che possono essere utilizzati in pazienti disfagici (ad esempio, le "Guidelines for tablet crushing and administration via enteral feeding tubes" del Colchester Hospital University sulla dispersione delle compresse frantumate e sulla scelta del veicolo appropriato per la somministrazione tramite sondino).

Il problema principale è che, nonostante queste pubblicazioni risultino essere estremamente utili nella pratica clinica, il numero di farmaci formulati in compresse/capsule è estremamente elevato e la valutazione sulla manipolazione non può essere riferita al principio attivo, ma va valutata per ogni singolo medicinale. Lo stesso principio attivo può essere, infatti, formulato con eccipienti differenti da due diverse aziende farmaceutiche e avere, quindi, diversi comportamenti al momento della manipolazione.

A tal proposito il Ministero della Salute ha emanato a ottobre 2019 la **Raccomandazione 19** “per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide” [91], che rappresenta un documento guida per approcciarsi a questo mondo così vasto.

Nella Raccomandazione è indicato che la figura professionale di riferimento per la valutazione della possibile manipolazione di una compressa/capsula è il farmacista e che la valutazione si deve basare su alcuni parametri:

- ✓ sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP);
- ✓ sulla letteratura “accreditata” in materia;
- ✓ sulle caratteristiche del principio attivo e degli eccipienti in grado di modificare e influenzare l’assorbimento e la biodisponibilità.

La valutazione deve riguardare:

- ✓ la terapia del singolo paziente e le eventuali terapie concomitanti;
- ✓ la condizione clinica del paziente (compresa la difficoltà di deglutizione);
- ✓ l’eventuale nutrizione artificiale in corso.

La valutazione è mirata a far sì che il principio attivo manipolato:

- ✓ mantenga la sua stabilità;
- ✓ mantenga la farmacocinetica originaria;
- ✓ non comporti alcuna tossicità né per il paziente, né per l’operatore sanitario;
- ✓ non interagisca con cibo e bevande in modo che il farmaco venga assorbito in modo efficace;
- ✓ non interagisca con addensanti o acque gelificate;
- ✓ non ostruisca la sonda gastroenterica e/o non provochi disturbi.

Non si deve procedere alla manipolazione di:

- ✓ capsule molli (non è possibile un prelievo accurato e completo della dose);
- ✓ compresse/capsule con rivestimento gastroresistente (il principio attivo acido labile viene inattivato dall’acidità gastrica e non è più efficace);
- ✓ compresse e capsule a rilascio prolungato/modificato (il principio attivo non viene rilasciato gradualmente, per assicurare un effetto terapeutico costante nel tempo, ma viene rilasciato tutto immediatamente con potenziale comparsa di effetti tossici per sovradosaggio);

✓ in ogni altro caso in cui sia specificatamente vietato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Elementi di valutazione per l’intervento del farmacista in caso di disfagia

La disfagia può avere eziologia diversa e presentarsi con diversi gradi di severità; esistono in letteratura varie scale di *grading* e alcuni strumenti di valutazione.

Tra i sistemi di *grading*, nella tabella sottostante (**Tabella n. 10**), si riporta una classificazione semplice che sarà poi richiamata nei paragrafi successivi [92]:

Tabella n. 10. Grading della disfagia.

DYSPHAGIA GRADING SYSTEM

Dysphagia Symptoms

Grade 0	Able to swallow all solid foods without difficulty
Grade 1	Able to swallow solid foods with some difficulty
Grade 2	Able to swallow soft or semi solid foods only
Grade 3	Able to swallow liquified foods and liquids only
Grade 4	Unable to swallow liquids/saliva

A seconda del grado di disfagia riscontrato, possono essere previste soluzioni diverse per permettere al paziente di assumere la propria terapia, migliorando l’aderenza e l’appropriatezza della scelta terapeutica. Se il *grading* è inferiore a 2, si tratta di strategie di ottimizzazione della terapia farmacologica e di miglioramento della qualità di vita; quando, però, il *grading* è superiore a 2 si rendono necessari interventi che rendano possibile l’applicazione di un trattamento che altrimenti risulterebbe impossibile.

Di seguito abbiamo provato a riassumere nella **Tabella n. 11** le possibili strategie in funzione del *grading*.

Il *grading*, tuttavia, è una dimensione di valutazione necessaria, ma non sufficiente per definire la miglior opzione di comportamento. Esistono, infatti, molte variabili dipendenti dalla disfagia stessa (ad esempio la reversibilità della condizione e quindi la durata), piuttosto che dal paziente (componente psicogena della disfagia), da fattori legati al dolore (odinofagia) o al trattamento (caratteristiche del principio attivo, eccipienti e forma farmaceutica, presenza di alternative terapeutiche equivalenti o sub ottimali), che possono influire sulla valutazione. Alcune di queste variabili sono riportate in **Tabella n. 12**.

Tabella n. 11. Possibili strategie in funzione del grading.

GRADO DI DISFAGIA	POSSIBILI STRATEGIE DA CONSIGLIARE A MEDICO E PAZIENTE
0	-
1	Consigliare di dividere le f.f. solo se previsto da scheda tecnica , se esistono formulazioni commerciali alternative, consigliarle solo se equivalenti.
2	Consigliare di dividere o frantumare le f.f. solo se previsto da scheda tecnica o da fonti convalidate (agenzie regolatorie/società scientifiche), se esistono formulazioni commerciali alternative consigliarle solo se equivalenti.
3	Consigliare la dissoluzione o la sospensione della forma farmaceutica, se previsto da scheda tecnica, fonti accreditate o articoli pubblicati in riviste con processo di <i>peer review</i> . Considerare altre formulazioni equivalenti o strategie terapeutiche alternative. Verificare la possibilità di procedere tramite una formulazione galenica. Se si somministra tramite sondini naso-gastrici o PEG (<i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i>) o PED (<i>Percutaneous Endoscopic Digijunostomy</i>), verificare la compatibilità con i materiali ed implicazioni farmacocinetiche.
4	Considerare formulazioni non orali equivalenti o strategie terapeutiche alternative. Verificare eventualmente la possibilità di procedere tramite una formulazione galenica. Se si somministra tramite sondini naso-gastrici o PEG (<i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i>) o PED (<i>Percutaneous Endoscopic Digijunostomy</i>), verificare la compatibilità con i materiali ed implicazioni farmacocinetiche.

Tabella n. 12. Elementi decisionali nella valutazione rischio/beneficio.

ELEMENTI DECISIONALI
Grading della disfagia
Previsione di durata della condizione di disfagia
Tipologia di disfagia (psicogena, meccanica, odinofagia...)
Alimentazione per sondino o PEG /PED
Terapia/e farmacologica/e prescritte
Alternative terapeutiche e fonti di informazione disponibili

Questi fattori meritano un approfondimento complessivo con una valutazione, se possibile, multidisciplinare dove non possono mancare, nella maggior parte dei casi, il medico, il farmacista e, in talune situazioni, l’infermiere, il logopedista e il dietista. Il paziente e chi lo aiuta al domicilio devono essere coinvolti, poiché la soluzione adottata deve in primo luogo essere applicabile, accettata dal paziente e condivisa.

Un piccolo esempio di ottimizzazione del trattamento può essere il caso del *grading* basso e di una disfagia causata da odinofagia. In queste situazioni può essere indicato lavorare con il paziente garantendogli quel supplemento di informazioni legate all’aderenza che possano aiutarlo a trovare la motivazione giusta per affrontare il dolore nella deglutizione, magari integrando questo supporto psicologico con l’invito, in accordo con il medico che dovrà valutarne la prescrizione, ad usare prodotti che offrano una protezione meccanica del cavo orale (filmogeni ad esempio) o che abbiano proprietà anestetiche (applicazione topica di lidocaina viscosa).

Quando il *grading* sale e le formulazioni disponibili non offrono soluzioni semplici, sarà possibile insieme al medico e al paziente valutare la possibilità di sospendere il trattamento se la terapia lo permette e se la disfagia è considerata reversibile in un periodo compatibile con tale sospensione (ad esempio nel primo periodo post operatorio); si propone a riguardo un algoritmo decisionale legato alla durata della disfagia (**Figura n. 9**).

Se invece non vi sono alternative che garantiscano sicurezza ed efficacia tra le formulazioni commercialmente disponibili è possibile valutare la possibilità di preparazioni galeniche, anche attraverso i veicoli disperdenti oggi presenti in commercio e che hanno una serie di test di compatibilità e stabilità nelle proprie schede tecniche.

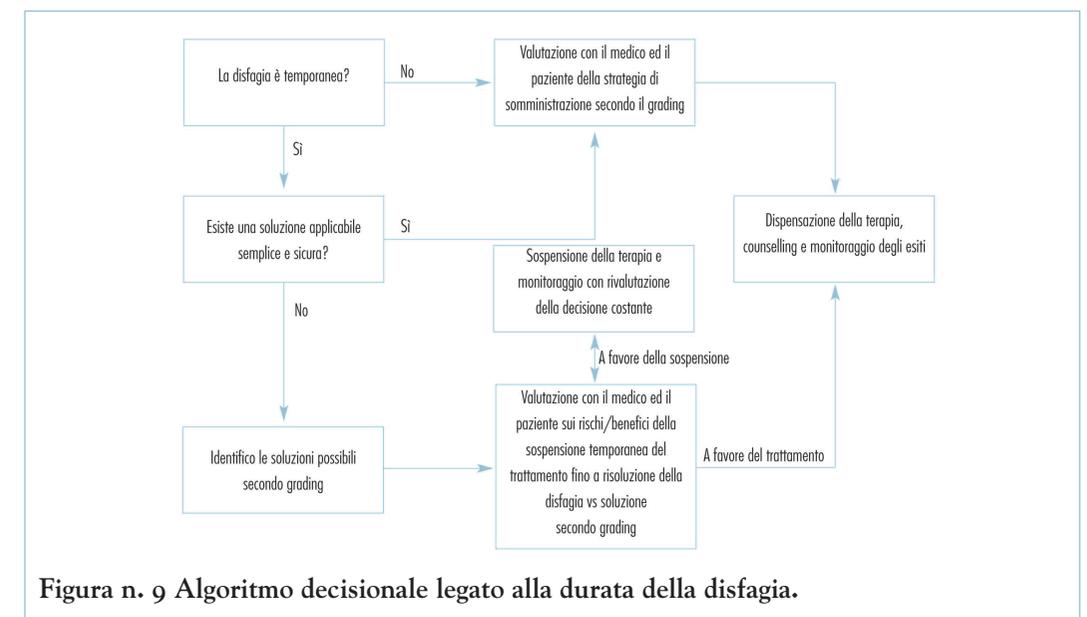


Figura n. 9 Algoritmo decisionale legato alla durata della disfagia.

Da quanto finora esposto, appare evidente che il corretto iter di gestione della terapia del paziente disfagico sia un percorso complesso, multifattoriale, che si basa sul costante confronto tra parametri clinici, valutazioni tecniche e aspetti pratici e psicologici.

Si tratta, quindi, di una condizione in cui un approccio collaborativo e multidisciplinare è l'unica via per garantire la migliore assistenza possibile al paziente. Purtroppo, capita frequentemente che, per questioni organizzative, questo confronto non sia immediato e che arrivino alla fase di dispensazione pazienti che hanno in prescrizione indicazioni non sempre attuabili o che avrebbero potuto trovare una soluzione tecnica alternativa. In questi casi il farmacista può apportare un grande contributo al successo della terapia, verificando se si possa trovare una soluzione differente nell'interesse del paziente. Non sempre, infatti, il medico ha a disposizione tutte le informazioni o nozioni specifiche per effettuare la corretta valutazione rischio/beneficio. Nella **Tabella 13** abbiamo provato a definire l'ordine di priorità delle soluzioni da proporre e la necessità o meno dell'intervento prescrittivo del medico successivo alla possibile proposta di ottimizzazione da parte del farmacista. Le opzioni proposte devono, ovviamente, essere correate da fonti a sostegno che vanno considerate in funzione della loro attendibilità (**Tabella n.14**).

In questa breve esposizione esistono numerosi elementi non analizzati e che meriterebbero un più specifico approfondimento. La gestione a livello di farmacia clinica e di tecnologia farmaceutica merita un approfondimento specifico ed uno studio articolato. La letteratura di settore, purtroppo, non è sufficientemente ricca e si basa spesso su casi singoli o esperienze monocentriche. Strumenti utili al farmacista sono i data base come Dyspharma (www.dyspharma.it) [93], il Prontuario Galenico SIFO, nonché le linee guida e gli elenchi/manuali già citati in precedenza ed emessi da Agenzie regolatorie e dalle società scientifiche.

Tabella n. 13. Classificazione delle fonti.

GERARCHIA DELLE FONTI	GRADO DI AFFIDABILITÀ
Scheda tecnica	A
Documenti emessi da agenzie regolatorie	A
Documenti emessi da società scientifiche	B
Letteratura (articoli pubblicati su riviste indicizzate e sottoposti a <i>peer review</i>)	C
Test interni non pubblicati	D
Letteratura (<i>grey literature/abstract</i>)	D

Tabella n. 14. Priorità delle soluzioni proponibili.

PRIORITÀ	CONDIZIONE/SOLUZIONE	RICHIEDE INTERVENTO PRESCRITTO
1	la scheda tecnica della f.f. prevede che questa sia divisibile o possa essere dissolta/sospesa, prima della somministrazione	no
2	esistono formulazioni alternative egualmente efficaci ed adatte al trattamento del caso o principi attivi alternativi farmaceutici con simili profili di efficacia e sicurezza e veicolati in f.f. più adatte per il paziente	sì
3	esistono documenti di grado B o C che riportano la possibilità di dividere/frantumare/dissolvere o sospendere la f.f.	no, ma è opportuno informare il medico essendo un uso al di fuori della scheda tecnica
4	esiste la possibilità di preparare un galenico sulla base di formulazioni documentate	sì
5	esistono documenti di grado D o che derivano da dati interni o da letteratura 'grigia' che riportano la possibilità di dividere/frantumare/dissolvere o sospendere la f.f.	il medico essendo un uso potenzialmente insicuro e/o subottimale
6	esistono strategie terapeutiche alternative veicolate in forme farmaceutiche adatte al paziente, ma potenzialmente meno efficaci o sicure rispetto al prescritto (alternativi farmaceutici di seconda scelta)	sì

VALUTAZIONE DEL DIMENSIONAMENTO DEL SERVIZIO DI DISPENSAZIONE



La dispensazione della terapia orale, soprattutto in campo oncologico, è un atto professionale che comprende in realtà molteplici attività.

Come abbiamo potuto vedere nei capitoli precedenti, infatti, esistono numerose azioni che il farmacista deve o può compiere durante la fase di dispensazione.

Queste attività possono essere distinte in procedure che il farmacista è chiamato a svolgere per adempiere a indicazioni o raccomandazioni di natura regolatoria ed altre che, invece, appartengono alla sfera delle “best practice” derivate dalle esperienze riportate nella letteratura internazionale.

Le medesime attività, poi, sia quelle previste dalla norma, sia quelle derivanti dalle buone pratiche, possono essere condotte con diversi gradi di approfondimento e potranno richiedere al farmacista tempi diversi in funzione della complessità stessa del caso clinico.

La quantificazione in termini di tempo necessario per svolgere queste azioni è una precondizione necessaria per stabilire il dimensionamento dei servizi di dispensazione in termini di dotazione di personale.

Questo lavoro non nasce per determinare una valutazione puntuale di questi aspetti, ma, volendo proporre un modello di quantificazione a completamento di questo volume, si descrive sotto un possibile strumento operativo.

La quantificazione ha seguito il seguente metodo:

- identificazione delle macro attività che possono essere svolte durante la dispensazione e differenziazione tra attività obbligatorie e attività di *best practice* che chiameremo nel resto del testo “avanzate”;
- attribuzione di un valore massimo e di un valore minimo in termini di minuti/dispensazione per ciascuna macro attività al fine di dare un valore al *range* delle complessità;
- calcolo dei valori medi;
- costruzione di un modello basato sui valori medi per prevedere il numero di prescrizioni che ciascun farmacista può gestire nella giornata lavorativa in funzione della percentuale di dispensazioni complesse.

Attraverso l’analisi delle attività descritte in questo volume sono state identificate 8 macro attività, che sono state inserite in una tabella e sommariamente descritte.

La tabella è stata poi inviata a 7 membri del gruppo di lavoro che hanno quantificato singolarmente un *range* di minuti (minimo e massimo) da attribuire a ciascuna macro attività.

Ai membri è stato chiesto di non confrontarsi tra loro per evitare di condizionarsi vicendevolmente e i dati sono stati riportati in forma anonimizzata.

Le macro attività obbligatorie o raccomandate, sono state evidenziate in rosso.

La tabella di raccolta dati è riportata nella **Tabella 15**.

Per ogni gruppo di valutazioni sono stati eliminati i valori estremi (valore più elevato, evidenziato in arancione, e valore più basso, evidenziato in verde) in modo da ridurre la variabilità e, dei restanti valori, è stata fatta la media.

Tabella 15. Tabella di raccolta dati per la quantificazione del tempo di dispensazione.

Membro del GDL	Controllo formale		Ricognizione		Revisione clinica (controllo di appropriatezza)		Consiglio/Dialogo		Dispensazione (consegna manuale del farmaco)		Revisione con il medico (contatto col medico per intervento di revisione di prescrizione)		Segnalazione eventi avversi		Procedure amministrative, tracciabilità e contabilità (produzione tracciati di rimborsabilità, registri interni ed esterni, scarichi e registrazioni logistiche)	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	1	1	1	3	5	15	2	10	1	1	0	10	0	10	2	5
2	2	10	1	10	2	10	2	10	3	5	0	10	0	10	4	10
3	2	4	1	2	5	12	2	8	2	5	0	5	0	6	1	3
4	2	5	2	4	4	12	3	10	2	3	0	6	0	10	8	20
5	1	3	1	2	1	2	1	3	1	2	0	3	0	2	2	3
6	1,5	5	2	5	2	10	3	8	1	4	0	30	0	120	5	90
7	5	10	10	20	5	20	5	10	3	5	0	20	0	15	3	5
media	1,70	5,40	1,40	4,80	3,60	11,80	2,40	9,20	1,80	3,80	0,00	10,20	0,00	10,20	3,20	8,60
Istruzioni	Riferirsi alle attività previste nel capitolo del manuale relativo al controllo formale della prescrizione.		Si intende esclusivamente la rilevazione della terapia oncologica in atto e dei trattamenti correlati.		Per “minimo” si intende la verifica delle categorie riportate nello standard minimo della tabella del capitolo relativo al controllo di appropriatezza. Per “massimo” ci si riferisce alle categorie previste dallo standard di eccellenza.		Con “minimo” ci si riferisce alla semplice spiegazione della posologia, mentre con “massimo” si intende l’applicazione del dialogo-intervista secondo il modello IHC.		Si intende la sola operazione di prelievo dalla locazione del farmaco e consegna, senza considerare informazioni o domande specifiche. Per semplificazione non sono considerate le eventuali attività di confezionamento/dose unitaria.		Con “minimo” si intende “nessun intervento diretto con coinvolgimento del medico”, per “massimo” si intende il contatto con il prescrittore e la spiegazione del motivo dell’intervento (non necessariamente la risoluzione immediata).		Con “minimo” si intende l’assenza di eventi rilevati, con massimo la rilevazione e la compilazione della scheda ministeriale di farmacovigilanza.		In questo campo si considerano tutte le attività di tipo logistico/amministrativo, compreso il Registro AIFA, la registrazione in eventuali DB interni, la produzione dei tracciati per la rendicontazione File F	

Inserire il tempo in minuti. In rosso sono indicati i valori relativi ad attività ritenute obbligatorie. Quando indicato in rosso solo il valore minimo, intendiamo che il valore minimo si riferisce al modo più rapido di svolgere una attività obbligatoria. Quando sono indicati in rosso sia il minimo che il massimo, ci si riferisce alla variabilità dovuta al caso specifico da applicare ad attività obbligatorie.

La definizione di queste attività, quindi, varia in funzione di due variabili principali: la complessità della dispensazione e l’applicazione o meno delle pratiche di farmacia clinica riportate in letteratura.

In base alla combinazione di queste variabili, abbiamo definito 4 tipologie di dispensazione:

- ◆ dispensazione semplice (da norma);
- ◆ dispensazione complessa (da norma);
- ◆ dispensazione ‘avanzata’ semplice;
- ◆ dispensazione ‘avanzata’ complessa.

Abbiamo quindi attribuito a ciascuna tipologia di dispensazione un insieme di attività estrapolate dalla tabella raccolta dati e calcolato il tempo necessario ad eseguirle sulla base delle medie definite dal gruppo di lavoro nella **Tabella 15**.

I valori espressi in minuti e le attività attribuite a ciascuna tipologia di dispensazione sono riportate nella **Tabella 16**.

Tabella 16. Quantificazione delle 4 tipologie di dispensazione.

Macro attività	Controllo formale		Riconoscimento		Revisione clinica (controllo di appropriatezza)		Consiglio/ Dialogo		Dispensazione (consegna manuale del farmaco)		Revisione con il medico (contatto con il medico per intervento di revisione di prescrizione)		Segnalazione eventi avversi		Procedure amministrative, tracciabilità e contabilità (produzione tracciati di rimborsabilità, registri interni ed esterni, scarichi e registrazioni logistiche)		Tempo totale
Media del GDL	1,70	5,40	1,40	4,80	3,60	11,80	2,40	9,20	1,80	3,80	0,00	10,20	0,00	10,20	3,20	8,60	
Dispensazione semplice	1,7		1,4		3,6		2,4		1,8				0		3,2		14
Dispensazione complessa		5,4		4,8	3,6		2,4			3,8				10,2		8,6	38,8
Dispensazione "avanzata" semplice	1,7		1,4			11,8		9,2	1,8		0		0		3,2		29,1
Dispensazione "avanzata" complessa		5,4		4,8		11,8		9,2		3,8		10,2		10,2		8,6	64

Avendo definito le tipologie di dispensazione e quantificato il minutaggio necessario all'esecuzione di ciascuna tipologia è possibile prevedere la quantità di prescrizioni dispensabili nella giornata lavorativa sulla base delle due variabili principali: **complessità** (semplice vs complessa) e **livello di servizio** (regolatorio vs *best practice*).

Mentre il livello di servizio è una scelta direzionale operata dalla farmacia stessa, la complessità è una variabile indipendente dal farmacista. Per questo motivo abbiamo disegnato due scenari basati sulla scelta del livello di servizio e, per ciascuno scenario, abbiamo predisposto un modello predittivo basato sul calcolo di percentuali crescenti di dispensazioni complesse sul totale.

Le equazioni impiegate per i calcoli effettuati in entrambi gli scenari sono:

$$\begin{cases} t_{dp} = N_{ds} * t_{ds} + N_{dc} * t_{dc} \\ N_{ds} / N_{dt} = K_{ds} / 100 \\ N_{dt} = N_{ds} + N_{dc} \end{cases}$$

t_{dp} = tempo totale di dispensazione giornaliero di un farmacista (pari a 420 minuti)

t_{ds} = tempo di una singola dispensazione semplice

t_{dc} = tempo di una singola dispensazione complessa

N_{dt} = numero totale di dispensazione giornaliero

N_{ds} = numero giornaliero di dispensazioni semplici

N_{dc} = numero giornaliero di dispensazioni complesse

K_{ds} = numeratore definito della percentuale di dispensazioni semplici sul totale

SCENARIO 1: LIVELLO DI SERVIZIO “REGOLATORIO”

Tabella 17. Minuti per ciascuna dispensazione con livello di servizio coerente alla norma.

Tempo totale di lavoro in minuti per farmacista/die	420
Tempo per dispensazione semplice in minuti	14,1
Tempo per dispensazione complessa in minuti	38,8

Svolgendo i calcoli secondo le formule riportate precedentemente possiamo costruire la **Tabella 18** e, da questa, il **Grafico 1**.

Dalla **Tabella 18** e dal **Grafico 1** si evince che per la sola esecuzione delle procedure richieste dalla norma, un farmacista a tempo pieno che lavori per 420 minuti effettivi, può dispensare tra le 10,8 e le 29,8 prescrizioni al giorno, in funzione della percentuale di dispensazioni complesse.

Il tempo che il farmacista deve impiegare per dispensazioni complesse supera quello totale per dispensazioni semplici, quando le prime rappresentano numericamente poco meno del 30% del totale (**Grafico 2**).

Tabella 18. Numero di dispensazioni in funzione della distribuzione percentuale di dispensazioni complesse rispetto a dispensazioni semplici con relativa quantificazione in termini di minuti impiegati.

N° di prescrizioni dispensate/die	10,8	11,6	12,4	13,4	14,5	15,9	17,5	19,5	22,1	25,3	29,8
% di dispensazioni semplici	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
N° disp. semplici	0,0	1,2	2,5	4,0	5,8	7,9	10,5	13,7	17,6	22,8	29,8
N° disp. complesse	10,8	10,4	9,9	9,4	8,7	7,9	7,0	5,9	4,4	2,5	0,0
% di dispensazioni complesse	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
% di dispensazioni semplici	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
T disp semplice/die	0,0	16,3	35,0	56,6	81,9	111,9	148,2	192,7	248,8	321,7	420,0
T disp complesse/die	420,0	403,7	385,0	363,4	338,1	308,1	271,8	227,3	171,2	98,3	0,0
% di dispensazioni complesse	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%

Grafico 1. Impatto sul numero delle procedure eseguibili da un farmacista in funzione della percentuale di dispensazioni complesse giornaliere.

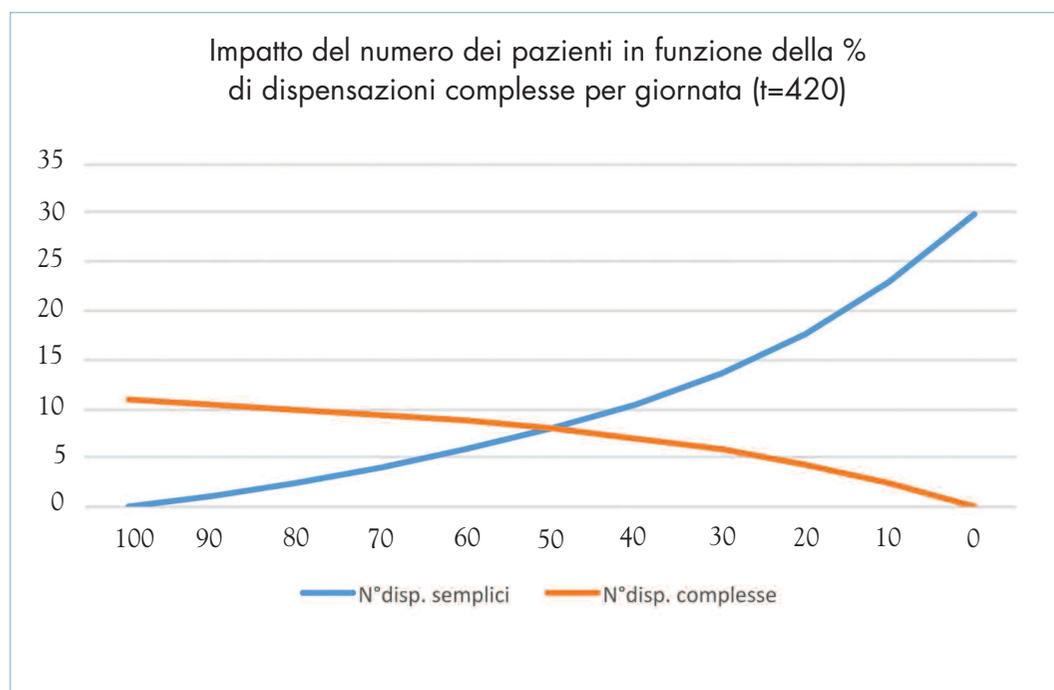
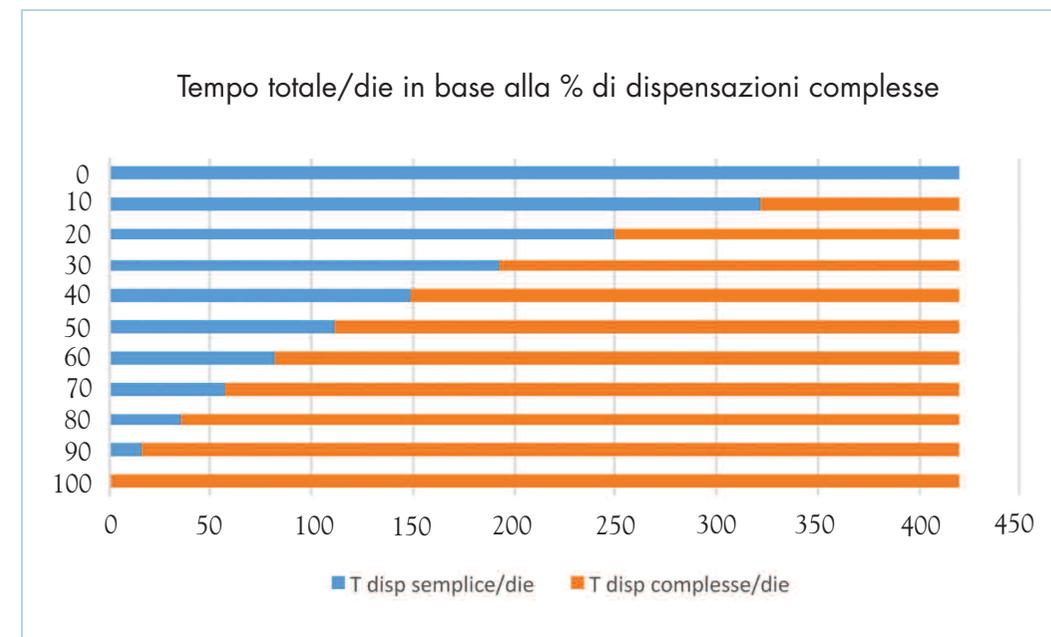


Grafico 2. Distribuzione del tempo totale/die in funzione della percentuale di dispensazioni complesse giornaliere.



SCENARIO 2: LIVELLO DI SERVIZIO “AVANZATO”

Tabella 19. Minuti per ciascuna dispensazione con livello di servizio “avanzato”.

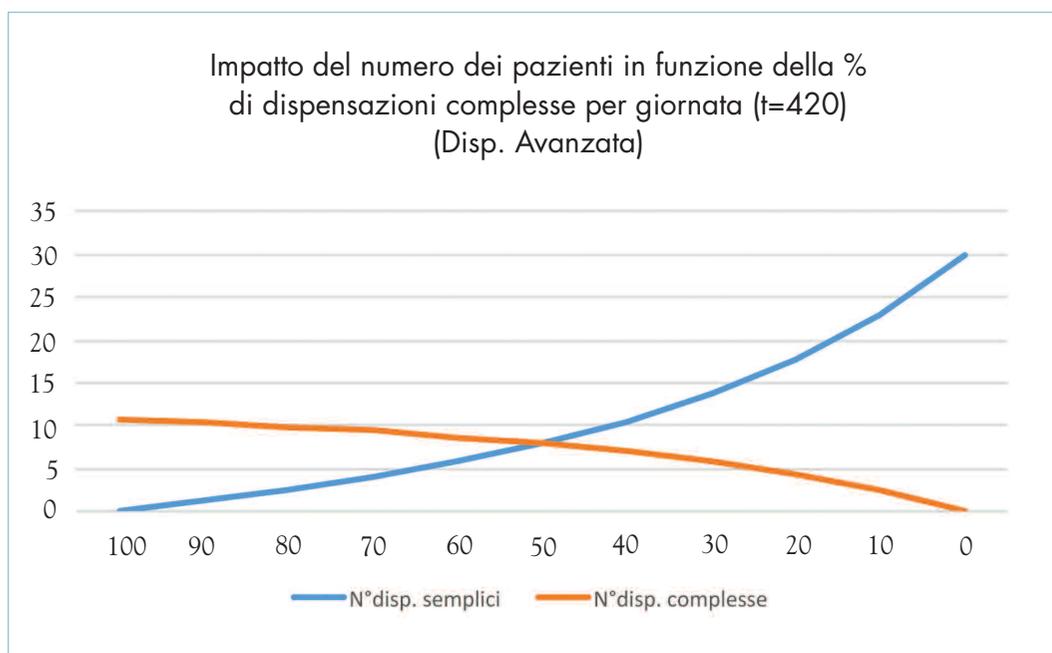
Tempo totale di lavoro in minuti per farmacista/die	420
Tempo per dispensazione semplice in minuti	29,1
Tempo per dispensazione complessa in minuti	64,0

Svolgendo i calcoli secondo le formule, riportate precedentemente, possiamo costruire la **Tabella 20** e, da questa, il **Grafico 3**, analogamente a quanto descritto nello scenario precedente.

Tabella 20. Numero di dispensazioni in funzione della distribuzione percentuale di dispensazioni complesse rispetto a dispensazioni semplici con relativa quantificazione in termini di minuti impiegati.

N° di prescrizioni dispensate/die	6,6	6,9	7,4	7,8	8,4	9,0	9,8	10,6	11,6	12,9	14,4
% di dispensazioni semplici	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
N° disp. semplici	0,0	0,7	1,5	2,4	3,4	4,5	5,9	7,4	9,3	11,6	14,4
N° disp. complesse	6,6	6,2	5,9	5,5	5,0	4,5	3,9	3,2	2,3	1,3	0,0
% di dispensazioni complesse	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
% di dispensazioni semplici	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
T disp semplice/die	0,0	20,2	42,9	68,5	97,7	131,3	170,3	216,2	271,0	337,5	420,0
T disp complesse/die	420,0	399,8	377,1	351,5	322,3	288,7	249,7	203,8	149,0	82,5	0,0
% di dispensazioni complesse	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%

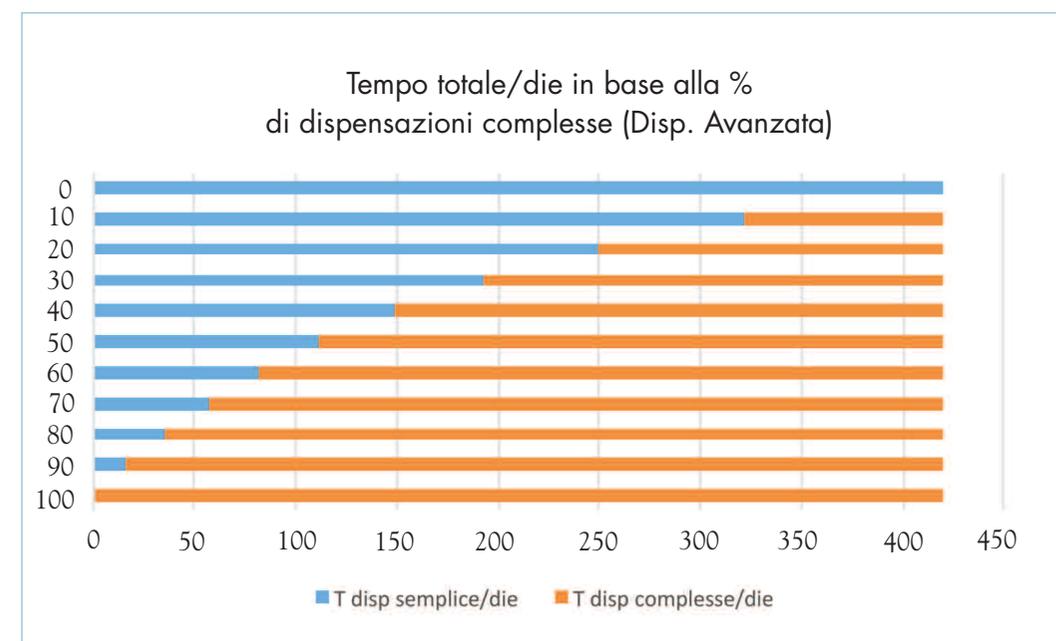
Grafico 3. Impatto sul numero delle procedure eseguibili da un farmacista in funzione della percentuale di dispensazioni complesse giornaliere.



Dalla **Tabella 20** e dal **Grafico 3** si evince che per l'esecuzione delle procedure descritte nella letteratura, un farmacista a tempo pieno che lavori per 420 minuti effettivi, può dispensare tra le 6.6 e le 14.4 prescrizioni al giorno in funzione della percentuale di dispensazioni complesse.

Il tempo che il farmacista deve impiegare per dispensazioni complesse supera quello totale per dispensazioni semplici, quando le prime rappresentano numericamente poco più del 30% del totale (**Grafico 4**).

Grafico 4. Distribuzione del tempo totale /die in funzione della percentuale di dispensazioni complesse giornaliere.



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Applicare le procedure di dispensazione avanzata può migliorare l'aderenza, la rilevazione di eventi avversi ed errori in terapia, può diminuire il rischio di reazioni avverse legate all'utilizzo errato di farmaci e avere impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, l'impatto quantitativo sugli *outcome* clinici non è ancora stato misurato compiutamente anche a causa di una letteratura sul tema abbastanza numerosa, ma di qualità non elevata. Da un punto di vista del carico di lavoro, applicare le procedure avanzate a tutti i pazienti riduce il numero di dispensazioni erogabili per singolo farmacista di un valore compreso tra il 33.8%, nel caso in cui il 100% delle dispensazioni siano complesse ed il 51.7%, nel caso in cui il 100% delle dispensazioni siano semplici (comparazione dei dati derivanti dalle **Tabelle 18** ed **20**).

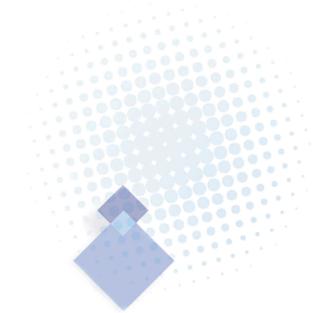
La differenza in termini di tempo necessario per eseguire le procedure avanzate rispetto a quelle previste dalla norma, infatti, si riduce all'aumentare della complessità della dispensazione.

In funzione di questi dati appare che il sistema di dispensazione migliore possa essere costruito sulla base di un 'mix' di approcci basati sulla complessità prevista del caso clinico. La definizione di *cluster* omogenei di livello di rischio per complessità potrebbe, quindi, rendere il modello di dispensazione più efficiente, cioè in grado di intervenire sui casi in cui il beneficio in termini di prevenzione del rischio sia maggiore con il minore impatto possibile sulle risorse da impiegare.

In questo lavoro non è stata svolta una mappatura dei servizi di dispensazione e del reale rapporto esistente tra dispensazioni e risorse umane ma appare verosimile, che le dotazioni organiche attuali non siano sufficienti a garantire in molti casi l'esecuzione puntuale di tutte le attività previste dalla norma, procedure che quindi rischiano di essere svolte parzialmente o di essere demandate ad altri operatori non sempre formati a svolgerle.

La definizione di strategie di dispensazione codificate, basate quindi su *check list*, questionari, informazioni codificate e procedure condivise, è determinante per rendere confrontabili i dati provenienti dalle varie realtà e per poter quantificare anche in termini di tempo necessario all'esecuzione il *workload* effettivo derivante dalle pratiche di dispensazione.

Il gruppo di lavoro si augura che questo manuale possa essere di aiuto ai colleghi che intendano intraprendere un percorso di codifica e di oggettivazione della propria pratica e che possa fornire alcuni strumenti pratici per la gestione e l'organizzazione del processo di dispensazione della terapia oncologica orale.



ALLEGATI

1. TEMPLATE DI SCHEDA CON DIARIO

2. CHECK LIST DI DISPENSAZIONE

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. Twelves, S. Gollins, R. Grieve e L. Samuel (2006). A randomised crossover trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer». *Annals of Oncology*, 17 (2), 239-245.
- [2] G. Liu, E. Fransen e M. Fitch (1997). Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 15 (1), 110-115.
- [3] C. Catania, F. Didier e M. Leon (2005). Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Research Treatments*, 92 (3), 265-272.
- [4] D. Hammond (2015). *Oral Anti Neoplastics: History Background*. FASCO.
- [5] S. Weingart, J. Toro, J. Spencer, D. Duncombe, A. Gross, S. Bartel, J. Miransky, A. Partridge, L. Shulman e M. Connor (2010). Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer*, 116 (10), 2455-64.
- [6] Cittadinanzattiva (2002). *Carta dei diritti del malato*.
- [7] Ministero della Salute (2012). *Raccomandazione N° 14: raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici*.
- [8] SIFO (2017). Standard tecnici di galenica oncologica, Editart.
- [9] M. De Barra, C. Scott, N. Scott, M. Johnston, M. De Bruin, N. Nkansah, C. Bond, C. Matheson, P. Rackow, A. Williams e M. Watson (2018). Pharmacist Services for Non-Hospitalised Patients. *Cochrane Database Systematic Review*, 9.
- [10] V. Huiskes, D. Burger, C. van den Ende e B. van den Bemt (2017). Effectiveness of medication review: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Family Practice*, 18 (1), 5.
- [11] H. Khalil, B. Bell, H. Chambers, A. Sheikh e A. Avery (2017). Professional, Structural and Organisational Interventions in Primary Care for Reducing Medication Errors. *Cochrane Database Systematic Review*, 10.
- [12] M. Christensen e A. Lundh (2016). Medication Review in Hospitalised Patients to Reduce Morbidity and Mortality. *Cochrane Database Systematic Review*, 2.
- [13] G. Weeks, J. George, K. Maclure e D. Stewart (2016). Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. *Cochrane Database Systematic Review*, 11.
- [14] M. Steinman, S. Handler, J. Gurwitz, G. Schiff e K. Covinsky (2011). Beyond the Prescription: Medication Monitoring and Adverse Drug Events in Older Adults. *Journal of American Geriatric Society*, 59 (8), 1513-1520.
- [15] H. Orimo, H. Ito, T. Suzuki, A. Araki, T. Hosoi e M. Sawabe (2006). *Reviewing the definition of "elderly"*. *Geriatrics Gerontology International*, 6 (3), 149-158.
- [16] C. Hamel, L. Tortolano, E. Bermudez, R. Desmaris, S. Klein, F. Slimano e F. Lemare (2018). Computerized pediatric oncology prescriptions review by pharmacist: a descriptive analysis and associated risk factors. *Pediatric Blood and Cancer*, 65 (4).
- [17] R. Hubbard, M. O'Mahony e K. Woodhouse (2013). Medication prescribing in frail older people. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69 (3), 319-326.
- [18] M. Kane, K. Fessele, J. Gordilis-Perez, S. Schwartz, S. Lisi, J. Nishioka, D. Vamos, A. Tan, R. Cunningham e S. Goodin (2016). Medication safety in cancer clinical trials: an analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (18), 6547-6547.
- [19] H. Reinhardt, P. Otte e A. Eggleton (2019). Avoiding Chemotherapy Prescribing Errors: Analysis and Innovative Strategies. *Cancer*, 125 (9), 1547-1557.
- [20] B. Vrijens, S. De Geest, J. K. Aronson e J. Urquhart (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73 (5), 691-705.
- [21] L. R. Martin, S.L. Williams, K. Haskad e R. Di Matteo (2005). The challenge of patient adherence. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1 (3), 189-99.
- [22] World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ginevra, Eduardo Sabaté.
- [23] L. Noens, M. van Lierde, R. De Bock, G. Verhoef, P. Zachée, Z. Berneman, P. Martiat, P. Mineur, K. Van Eygen, K. MacDonald, S. De Geest, T. Albrecht e I. Abraham (2003). Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*, 113 (22), 5401-5411.
- [24] F. Santoleri, R. Lasala, E. Ranucci, G. La Barba, R. Di Lorenzo, A. Vetrò, P. Di Bartolomeo e A. Costantini (2016). Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Years Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. *Acta Haematologica*, 136 (1), 45-51.
- [25] P. A. Heidenreich (2004). Patient Adherence in Quality Improvement. *The American Journal of Medicine*, 117 (2), 130-32.
- [26] A.H. Paes, A. Bakker e C.J. Soe-Agnie (1998). Measurement of patient compliance. *Pharmacy World & Science*, 20 (2), 73-7.
- [27] G. Mazzaglia, O. Brignoli, A. Caputi e C. Cricelli (2001). Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in usual care. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici*, 12 (2), 9-13.
- [28] F. Colivicchi, M. Abrignani e M. Santini (2010). Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *Giornale Italiano di cardiologia*, 11 (5), 1245-1275.
- [29] M. Fliedner, S. Degen Kellerhals e E. Aerts (2013). Aderenza alle terapie farmacologiche anti-tumorali per via orale. *The European Society for Blood and Marrow Transplantation*.
- [30] D. Morisky, L. Green e D. Levine (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24 (1), 67-74.
- [31] D. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood e H. Ward (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of Clinical Hypertension*, 10 (5), 348-354.
- [32] F. Santoleri, R. Lasala, A. Logreco, E. Ranucci e A. Costantini (2019). Using a treatment diary to improve the medication adherence in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25 (5), 1035-1041.
- [33] R. Hamilton e L. Briceland (1992). Use of prescription-refill records to assess patient compliance. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49 (7), 1691-96.
- [34] U. Sarkar, C. Lyles, M. Parker, J. Allen, R. Nguyen, H. Moffet, D. Schillinger e A. Karter (2014). Use of the Refill Function through an Online Patient Portal is Associated with Improved Adherence to Statins in an Integrated Health System. *Medical Care*, 52 (3), 194-201.
- [35] M. Crowe (2015). Pharmacy Times - Practical information for today's pharmacist [Online]. Available: <http://www.pharmacytimes.com/contributor/michael-crowe-pharmd-mba-csp-fmpa/2015/07/do-you-know-the-difference-between-these-adherence-measures>.
- [36] A. O Iuga e M. J McGuire (2014). Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy*, 7, 35-44.
- [37] R. Ryan, N. Santesso, D. Lowe, S. Hill, J. Grimshaw, M. Pricor, C. Kaufman, G. Cowie e M. Taylor (2014). Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Library*, 29 (4).
- [38] K.-L. Aleksandra, O. Paulsen, S. Kaasa e P. Klepstad (2014). Polypharmacy in Patients With

Advanced Cancer and Pain: A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients. *Journal of pain and symptom management*, 48 (6), 1145-1159.

[39] E. Ernst e B. Casilleth (1998). The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer*, 83 (4), 777-782.

[40] M. Hanigan, B. dela Cruz, D. Thompson, K. Farmer e P. Medina (2008). Use of prescription and nonprescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy: questionnaire validation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 14 (3), 123-130.

[41] J. Lees e A. Chan (2011). Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *The Lancet Oncology*, 12 (13), 1249-1257.

[42] G. Köhler, S.M. Bode-Böger, R. Busse, M. Hoopmann, T. Welte e R. Böger (2000). Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 38 (11), 504-513.

[43] I. Buajordet, J. Ebbesen, J. Erikssen, O. Brørs, T. Hilberg (2001). Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine*, 250 (4), 327-341.

[44] Ministero della Salute (2014). *Raccomandazione n° 17: raccomandazione per la riconciliazione della terapia Farmacologica*.

[45] A. Mekkonen, A. McLachlan e J.-A. Brien (2016). Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6 (2).

[46] K. Fung, J. Kapsnik-Uner, J. Cunningham, S. Higby-Baker e O. Bodenreider (2017). Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 24 (4), 806-812.

[47] K. Walsh, D. Roblin, S. Weingart, K. Houlihan, B. Degar, A. Billett e K. Mazor (2013). Medication errors in the home: a multisite study of children with cancer. *Pediatrics*, 131 (5), 1405-1414.

[48] E. Lerner, D. Jehle, D. Janicke e R. Moscati (2000). Medical communication: do our patients understand? *American Journal of Emergency Medicine*, 18 (7), 764-66.

[49] A. Johnson, J. Sandford e J. Tyndall (2003). «Written and Verbal Information Versus Verbal Information Only for Patients Being Discharged From Acute Hospital Settings to Home» *Cochrane Database Systematic Review*, 4.

[50] E. Flynn, K. Barker, B. Berger, K. Lloyd e P. Brackett (2009). Dispensing errors and counseling quality in 100 pharmacies. *Journal of the American Pharmacists Association*, 49 (2), 171-180.

[51] P. Moore, S. Rivera, G. Bravo-Soto, C. Olivares e T. Lawrie (2013). Communication Skills Training for Healthcare Professionals Working With People Who Have Cancer, *Cochrane Database Systematic Review*, 28 (3).

[52] J. Rovers (2003). *A practical guide to pharmaceutical care*. Washington DC: American Pharmaceutical Association.

[53] Q. Srnka e M. Ryan (1993). Active Listening: A Key to Effective Communication. *American Pharmaceutical Association*, 33 (9), 43-6.

[54] N. Lam, S. Muravez e R. Boyce (2015). A comparison of the Indian Health Service counseling technique with traditional, lecture-style counseling. *Journal of the American Pharmacists Association*, 55 (5), 503-510.

[55] R. McDonough e M. Bennettb (2006). Improving Communication Skills of Pharmacy Students Through Effective Precepting. *The American Journal of Pharmaceutical Education*, 70 (3), 58.

[56] N. Colvin, C. Mospan, J. Buxton, J. Waggett e C. Gillette (2018). «Using Indian Health Service (IHS) counseling techniques in an independent community pharmacy to improve adherence rates among patients with diabetes, hypertension, or hyperlipidemia». *Journal of the American Pharmacists Association*, 58 (4), 559-563.

[57] G. Lagier, M. Efthymiou e P. Lechat (1974). Pharmacovigilance in the hospital. First results. *Fournier*.

[58] AIFA. Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali D.Lvo 95/03. D.Lvo 95/03 allegato 1.

[59] A. Rogato e M. Pastoriello (2015). Manuale per la segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Palermo, documento a cura del Dipartimento Farmaceutico ASP.

[60] N. Vargesson (2015). Thalidomide-induced Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews*, 105 (2), 140-156.

[61] M. Rawlins (1981). Clinical pharmacology: adverse reactions to drug. *British medical journal*, 282 (6268), 974-976.

[62] S. Schatz e R. Weber (2018). Adverse Drug Reactions. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*.

[63] Gazzetta Ufficiale, 21 Giugno 2006. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

[64] S. Hartwig, J. Siegel e P. Schneider (1992). Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American journal of hospital pharmacy*, 49 (9), 2229-32.

[65] E. Strocchi (2010). La cultura della Farmacosorveglianza per la sicurezza del paziente: principi e finalità della Farmacosorveglianza.

[66] G. Schoumock e J. Thornton (1992). Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital pharmacy*, 27 (6), 538.

[67] T. Agbabiaka, J. Savović e E. Ernst (2008). Metodi per la valutazione della causalità delle reazioni avverse ai farmaci. *Drug Safety*, 31.

[68] The Uppsala monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Online].

[69] Agenzia Italiana del Farmaco (05/07/2010). Linee guida di valutazione del causality assessment attraverso l'algoritmo di Naranjo

[70] P. Giuffrida. La Farmacovigilanza e la Normativa italiana [Online]. Available: <http://www.anadma.it/doc/Talidomide/Documenti/Farmacovigilanza.pdf>.

[71] G. Mazzaglia (2010). Gli studi osservazionali nella ricerca sui farmaci: prospettive e basi metodologiche. *Quaderni della SIF*, 22, 42-45.

[72] ICH Expert Working Group (2004). ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - PHARMACOVIGILANCE PLANNING E2E.

[73] A. Baldinelli, F. Ferrazin e L. Pani (2012). La farmacovigilanza alla luce della nuova legislazione. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 4, 27 - 48.

[74] European Medicines Agency (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII - Post authorisation safety studies (Rev 3) [Online].

[75] M. Aiezza, E. Trimarco, F. D'Urso, V. Iaccarino, M. Cammarota e M. Simonelli (2016). Monitoraggio attivo delle reazioni avverse a farmaco in ambito oncologico: "Progetto ONCOFAR". *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*, 30, 33-41.

[76] A. Patrignani, G. Palmieri, N. Ciampani, V. Moretti, A. Mariani e L. Racca (2018). Mancata segnalazione di reazioni avverse ai farmaci: un problema che riguarda anche farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Dati preliminari di un singolo centro sui nuovi anticoagulanti orali. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 19 (1), 54-61.

[77] K. Belton (1997). Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52 (6) 423-427.

[78] M. Rawlins (1988). Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: The data. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 26, 1-5

- [79] P. Baldo, G. Fornasier, L. Ciolfi, I. Sartori e S. Francescon (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40 (4), 832-841.
- [80] Ministero della Salute, D. G. D. R. E. D. I. SANITÀ (2015). VII Conferenza Nazionale Dispositivi Medici Sperimentazioni cliniche nel settore dei Dispositivi Medici. Milano.
- [81] C. Jemos, D. Pezzella, M. Piccoli, M. Milani, F. Carrara, D. Malengo e E. Omodeo Salè (2019). Il farmacista ospedaliero come segnalatore di reazioni avverse: esperienza di farmacia clinica presso un centro oncologico specialistico. *Giornale Italiano di Farmacia Ospedaliera*, 33 (3 Suppl. 1), P450.
- [82] R. Leone, U. Moretti e P. D'Incau (2013). Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: First Italian Study. *Drug Safety*, 36 (4), 267-276.
- [83] M. Hadi, C. Neoh, R. Zin, M. Elrggal e E. Cheema (2017). Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integrated pharmacy research & practice*, 6, 91-98.
- [84] J. Raber-Durlacher, M. Brennan, I. Verdonck-de Leeuw, R. Gibson, J. Eilers, T. Waltimo, C. Bots, M. Michelet, T. Sollecito, T. Rouleau, A. Sewnaik e R. Jean (2011). Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*, 3 (20), 433-443.
- [85] S. Logrippo, G. Ricci, M. Sestili, M. Cespi, L. Ferrara, G. Palmieri, R. Ganzetti, G. Bonacucina e P. Blasi (2017). Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place!. *Clinical interventions in aging*, 12, 241-251.
- [86] J. Kelly, D. Wright e J. Wood, Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study (2011). *Journal of advanced nursing*, 12 (67), 2615-2627.
- [87] Institute for Safe Medication Practice (2020). List of Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed.
- [88] Humber NHS (2012). *Guidelines for breaking or crushing tablets*.
- [89] Food And Drug Administration (2013). Best Practices for Tablet Splitting.
- [90] P. Abrate, L. Castellino, G. Brunitto, F. Leone, R. Cavalli e F. Cattel (2016). Valutazione della divisibilità e frantumabilità di forme farmaceutiche orali solide. Il campano.
- [91] Ministero della Salute (2019). Raccomandazione n° 19: raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide.
- [92] G. Créhange, M. Bosset, L. Fabrice, J. Buffet-Miny, J. Dumas, M. Mercier, M. Puyraveau, P. Maingon e J. Bosset (2009). Tumor Volume as Outcome Determinant in Patients Treated With Chemoradiation for Locally Advanced Esophageal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 29 (6), 583-587.
- [93] S. Logrippo, G. Bonacucina, M. Sestili, A. Caraffa, M. Cespi e R. Ganzetti. Dyspharma: an Italian web-application for drug therapy management in dysphagic patients. GPI - PSQ9274 -25th Congress of the EAHP [Online]. Available: <https://www.dyspharma.it>.

Si ringrazia per il contributo dato durante l'internato di tesi sperimentale:

Federica Carrara, "Il ruolo del farmacista ospedaliero nella rilevazione diretta di potenziali interazioni farmacologiche nel paziente: progetto SIPI presso l'Istituto Europeo di Oncologia", Università degli studi di Pavia (2017).

Maria Victoria Lucatelli, "Progetto SIPI: ruolo del farmacista ospedaliero nel monitoraggio dell'aderenza terapeutica del paziente presso l'Istituto Europeo di Oncologia". Università degli studi di Pavia (2017).

Patrizia Infantino, "Analisi descrittiva e tassi di segnalazione di reazioni avverse all'Istituto Europeo di Oncologia: l'importanza della farmacovigilanza." Università degli studi di Pavia (2018).