

Sistemi informatici per favorire la gestione degli eventi avversi ai farmaci

Computer based system to help the management of the drug adverse events

Mauro Giacomini

Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi – Università di Genova

Autore per la corrispondenza:

Mauro Giacomini
Mauro Giacomini
DiBRIS – Università di Genova
via Opera Pia 13,
16145 Genova, Italy
mauro.giacomini@dibris.unige.it

Keywords:
decision support system,
data standardization

JHA 2016; 1(1): 57-61

DOI: 10.19198/JHA31414

Riassunto

L'informatica ha, da sempre, avuto lo scopo di rendere più efficienti le operazioni dei suoi utenti. Quando queste operazioni sono ripetitive, questo scopo è facile da raggiungere, ma, se ci si propone di aiutare un esperto in un compito complesso come quello decisionale, la sfida si fa più ardua. Per questo sono stati appositamente sviluppati dei programmi chiamati Sistemi di Supporto alla Decisione (SSD) che negli ultimi 40 anni hanno notevolmente migliorato le loro prestazioni, differenziandosi secondo varie tipologie specifiche (SSD basati sulle comunicazioni, SSD basati sui dati, SSD basati sui documenti, SSD basati sulla conoscenza e SSD basati sui modelli). In questo articolo si vuole presentare una rapida rassegna di questi tipi di sistemi e discutere i vincoli relativi alla standardizzazione necessaria per alimentare correttamente questi SSD. Vengono quindi esposti i tre diversi livelli di standardizzazione (di formato, semantico e di processo) che sono alla base del concetto di interoperabilità in informatica medica. Infine viene presentata una rapida cartella storica di articoli scientifici dove sono riassunti alcuni dei più significativi apporti, che sono stati attuati dagli SSD, agli studi relativi alle malattie infettive, e in particolare, sempre nello stesso settore, al possibile aiuto per la prevenzione degli errori e degli eventi avversi in ambito farmacologico.

Abstract

Information technology has always aimed to improve the efficiency of operations of its users. When these operations are repetitive, the goal is easy to achieve, but if the aim is to help an expert in a complex task such as decision-making, the challenge becomes more difficult. For that reason, specific programs called Decision Support Systems (DSS) were developed. During the past 40 years, they have significantly improved in their performance and specialized according to different types (communication-based DSS, data-based DSS, document-based DSS, knowledge-based DSS and model-based DSS). This article aims to review these types of DSSs and discuss the constraints related to the standardization needed to properly feed them. Three different levels of standardization (size, semantic and process) are presented; they are at the basis of interoperability concept in medical informatics. Finally, a brief historical overview of scientific articles is presented, summarizing some of the most significant contributions that DSSs gave to studies related to infectious diseases, and, in particular, how they can help to prevent errors and drug adverse events in the field.

Introduzione

L'uso dell'informatica in ambito sanitario ha da sempre avuto due scopi: quello amministrativo e il supporto alla gestione dei pazienti. L'aspetto amministrativo è stato ampiamente studiato dagli anni Settanta del secolo scorso ed ora è molto diffuso e corredato da programmi ormai assestati su prodotti industriali inseriti in suite articolate. Invece, nell'ambito della gestione clinica dei pazienti, lo sviluppo è stato più lento e più articolato. Sono ovviamente

presenti anche in questo settore prodotti industriali di ottimo livello, soprattutto per quanto riguarda il supporto della diagnosi per immagini (Radiological Information System – RIS- e Picture Archiving and Communication System - PACS) e la medicina di laboratorio (Laboratory Information System – LIS). Un altro strumento ampiamente diffuso, ma che ha ricevuto consensi diseguali, è quello della cartella clinica elettronica, di cui ci sono vari esempi, validamente usati in ambito trasversale, della gestione dei

singoli eventi (con ottica più notarile che scientifica), e che però soffre di genericità o scarsa efficienza quando ci si inoltra in terreni più propriamente specialistici. Quindi, l'ampiezza e la varietà delle problematiche presentate all'informatica per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, soprattutto considerando le peculiarità delle varie specialità, fanno sì che in questo settore ci sia ancora spazio per la ricerca (1).

Tutti questi sistemi hanno un'unica funzionalità dal punto di vista tecnologico, ovvero quella di fornire ai vari utenti (umani ed automatici) dati affidabili e correttamente contestualizzati, in modo da essere utilmente trasformati in informazioni, con il supporto della conoscenza medica necessaria. Tale funzionalità è perseguita in modo ottimale dalla maggior parte dei prodotti oggi disponibili, ma limitatamente al ristretto ambito di applicazione del singolo prodotto. Solo in caso di costose suite mono-prodotto, si può agevolmente avere una copertura multifunzionale che può essere fruita in modo uniforme dai vari operatori. Molto spesso, le limitazioni di bilancio e le varie scelte susseguite nel tempo invece costringono le persone che devono conoscere i vari dati disponibili a muoversi su diversi applicativi nello stesso momento (2).

La parola chiave per una corretta gestione dei dati dal punto di vista clinico deve quindi essere l'integrazione fra i diversi applicativi che, almeno in linea teorica, dovrebbero esser percepiti come un *unicum* dai vari utenti, avendo una sola interfaccia, per disporre di tutti i dati utili in tempi ragionevoli. Per ottenere questo risultato è necessario che i diversi applicativi realizzino l'interoperabilità fra di loro (3). Le condizioni necessarie per avere questa interoperabilità sono:

- una gestione unificata degli accessi e dei permessi operativi sui vari programmi
- una gestione unificata degli identificativi dei pazienti
- una trasmissione standardizzata del formato dei dati
- un sistema di gestione semantico della terminologia che consenta l'interpretazione corretta delle informazioni
- un'interfaccia unitaria appositamente pensata con il personale sanitario che dovrà utilizzare tutti questi dati.

Quando si hanno a disposizione tutti questi dati in formato corretto, si possono quindi attivare i vari

sistemi che l'informatica più avanzata mette a disposizione per la loro corretta interpretazione. Un valido strumento per risolvere la problematica relativa al monitoraggio/gestione degli eventi avversi connessi con l'uso di farmaci è quello dei Sistemi di Supporto alle Decisioni (SSD), che hanno attuato, ridimensionandole, le speranze di coloro che sognavano di mettere a punto dei sistemi automatici di pari o maggiore efficacia rispetto alle capacità di sintesi del cervello umano (i cosiddetti sistemi esperti). In questo articolo sarà presentata una panoramica aggiornata sui vari tipi di sistemi di supporto alle decisioni e sugli strumenti utili per la standardizzazione del dato clinico, necessaria per una applicazione efficace di questi stessi sistemi. Verranno quindi illustrati alcuni esempi di sistemi attualmente utilizzati in ambito clinico. Infine, verrà discusso come queste soluzioni potranno efficacemente essere attuate nella realtà italiana, che si sta finalmente dotando di meccanismi di acquisizione automatica del dato clinico.

Materiali e metodi

1.1 I sistemi di supporto alle decisioni

Il primo SSD fu proposto nei primi anni settanta da G. e S. Morton nell'ambito delle decisioni di management industriale. Nei successivi 40 anni, questo strumento si è avvalso delle varie innovazioni tecnologiche fino ad essere presente nei più attuali sistemi diffusi e pervasivi, ed ora è disponibile anche su piattaforme mobili con un ambito applicativo vastissimo. La definizione più accreditata è: "un sistema o sottosistema interattivo, basato sul computer, che intende aiutare i decisori a identificare e risolvere problemi, completare processi di decisioni e prendere decisioni attraverso l'uso delle tecnologie, dei dati, dei documenti, della conoscenza e/o di modelli". In genere, questa definizione è valida per ogni applicazione dei computer che possa migliorare la capacità di una persona o di un gruppo di prendere decisioni. Una definizione più ampia potrebbe essere "uno strumento con le possibilità di ampliare i limiti cognitivi, temporali ed economici dei decisori, amplificandone le capacità di processare la conoscenza" (4).

Spesso il processo di generazione di un SSD è ancora costituito dall'integrazione di sistemi hardware e software, unito allo sviluppo di software specifico per il supporto di un obiettivo decisionale specifico. Inoltre, uno o più SSD specifici possono essere inse-

riti in un sistema informativo di più ampio respiro; per contro, un singolo SSD può avere vari sottosistemi con i quali condividere basi di dati comuni. Lo scopo unificante di questi diversi tipi di architetture deve essere quello di produrre decisioni (4).

Gli oggetti che possono essere classificati come SSD si sono sviluppati come tecnologia, diventando sempre più complessi. Attualmente sono distinguibili 5 diverse categorie di SSD.

- **SSD basati sulle comunicazioni:** usano la rete e le tecnologie della comunicazione per facilitare e migliorare la collaborazione, la condivisione delle informazioni e il processo di decisione condiviso.
- **SSD basati sui dati:** enfatizzano le possibilità di accesso e manipolazione dei dati intesi principalmente come serie temporali. Il più semplice livello di accesso ed interrogazione è assicurato da meccanismi di manipolazione di file. Ad un maggiore livello di complessità, si possono utilizzare sistemi di data-warehouse, con metodi di interrogazione opportunamente sviluppati per lo scopo specifico. Il livello più elevato di questo insieme di sistemi è basato su metodi di manipolazione analitica online (online analytical processing – OLAP) che consentono di utilizzare grandi quantità di dati, confrontando quelli acquisiti in tempo reale con serie storiche di dati analoghi.
- **SSD basati sui documenti:** integrano varie tecnologie di immagazzinamento e di manipolazione per fornire strumenti di identificazione ed analisi di documenti completi, necessari al processo decisionale.

Il Web, che fornisce uno spazio, virtualmente inesauribile, a documenti, ipertesti, immagini, suoni, video, è una fondamentale riserva di informazioni per questo tipo di SSD, che sostanzialmente consistono in apposite interfacce per una ricerca il più possibile mirata, rapida ed efficace. Sono molto gradite le possibilità di personalizzare questi strumenti a seconda delle abitudini degli utilizzatori.

- **SSD basati sulla conoscenza:** usano tecnologie di intelligenza artificiale e di inferenza statistica per suggerire e/o raccomandare azioni ai decisori. Questi sistemi devono essere provvisti di apposita conoscenza codificata per assicurare un'efficace assistenza nel processo di soluzione dei problemi.

- **SSD basati sui modelli:** mettono l'accento sull'accesso e sulla manipolazione di modelli quantitativi. In generale, questi sistemi usano complessi strumenti di simulazione della realtà che devono trattare (sono ampiamente diffusi in ambito finanziario), come anche modelli di ottimizzazione per supportare le decisioni. Questo tipo di SSD usano soglie e parametri forniti dai maggiori esperti del settore, al fine di analizzare i dati raccolti in tempo reale per aiutare le decisioni in situazioni specifiche. Di solito non abbisognano di enormi quantità di dati in quanto la conoscenza dei dati pregressi è già riassunta nei modelli.

1.2 Gli standard per la gestione dei dati clinici

In ambito clinico, la situazione attuale è caratterizzata da un ampio numero di applicazioni che gestiscono diversi aspetti specifici della situazione del paziente. Quindi, affinché gli utenti possano avere una visione unitaria del quadro del paziente, è fondamentale che fra queste applicazioni ci sia interoperabilità. Inoltre, l'interoperabilità è fondamentale anche per avere tutti i dati necessari all'alimentazione degli SSD che sono stati descritti nel paragrafo precedente.

L'interoperabilità può essere ottenuta, all'interno di scenari reali, caratterizzati da applicazioni provenienti da diversi produttori, unicamente con la loro aderenza ai dettami degli standard che possono essere riassunti in tre livelli di standardizzazione.

- **Standard di formato:** è il livello più sviluppato e più diffuso essendo legato praticamente solo allo strato tecnico. La normazione di questo livello è iniziata nei primi anni Novanta del secolo scorso, quando l'organizzazione internazionale di standardizzazione Health Level 7 (HL7) ha pubblicato il suo primo standard, che ha avuto veramente un ampio seguito, la cosiddetta Versione 2. Sebbene sia ancora molto utilizzata, soprattutto per la connessione della strumentazione di laboratorio con la parte anagrafica e con i sistemi LIS, questa versione ha palesato, nei lunghi anni del suo uso, troppe ambiguità e troppe libertà di interpretazione, che hanno limitato il suo uso solo ad accordi bilaterali. Per queste ragioni, nei primi anni 2000, HL7 ha prodotto un nuovo standard indicato come Versione 3, fortemente tipizzato e basato sul concetto di Modello Informativo di Riferimento (Referen-

ce Information Model - RIM) che consente di ottenere un corretto livello di generalizzazione anche quando si scende nei vari campi specifici, in modo da poter utilizzare ogni individuazione dello standard da parte di un numero consistente di utenti (5). Uno dei migliori prodotti specifici di questa Versione 3 è lo standard relativo alla Architettura del Documento Clinico (Clinical Document Architecture – CDA) che ha consentito di definire schemi utilizzabili per scambiare in modo efficiente documenti di grande interesse, come referti di laboratorio e lettere di dimissione (6). Questo standard è stato indicato come mattone fondamentale del Fascicolo Sanitario Elettronico che si sta costituendo in tutte le regioni italiane.

- **Standard semantico:** è il livello fondamentale anche perché è necessaria per la sua attuazione una forte interazione con il mondo medico. Gli strumenti sono infatti dei vocabolari controllati che vengono rilasciati da gruppi costituiti da tecnici e da clinici. Esempi di questi vocabolari sono: il Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC), che fornisce una codifica univoca per le osservazioni cliniche e di laboratorio (7); l' International Classification of Diseases (ICD), che è ampiamente usato per la comunicazione standardizzata delle diagnosi (8); lo Systemized Nomenclature of MEDicine, Clinical Terms (SNOMED-CT), che è una collezione organizzata sistematicamente di termini medici, che fornisce codici, termini, sinonimi e definizioni usati nella documentazione clinica (9).
- **Standard di processo:** è un livello di estrema importanza, perché, se correttamente attuato, dovrebbe svincolare completamente il processo di interoperabilità dall'azione umana esplicita. Chiaramente una completa attuazione di questo livello renderebbe completamente trasparente agli utenti l'uso dei dati clinici, indipendentemente da dove essere siano memorizzati fisicamente e di quale strumento/software li abbia prodotti. Questo livello è il più complesso e non è ancora stato attuato. Ci sono dei progetti internazionali che stanno tentando di attuarlo: il più diffuso è lo Healthcare Services Specification Protocol (HSSP) che vede uniti nello sforzo implementativo sia HL7 sia l'Object Management Group (OMG). Scopo di questo progetto è quello di definire delle interfacce standard a cui tut-

te le applicazioni potrebbero connettersi (via lo strumento del Web), per scambiarsi in modo autonomo le informazioni necessarie (10). Le parti di questo standard si occupano di: definire la locazione di una risorsa e il modo per interrogarla (Retrieve, Locate and Update Services - RLUS); gestire i vocabolari (con le loro versioni) di cui si è parlato nel punto precedente (Common Terminology Services - CTS); controllare le relazioni fra i diversi identificativi dei pazienti (anonimi o meno) emessi dai vari operatori che seguono il paziente stesso (Cross-Reference Service - IXS); normare lo scambio di informazioni tra i produttori di dati clinici di routine e i SSD (Clinical Decision Support Services - CDSS) (11).

Risultati

I SSD sono stati applicati a tematiche relative alle malattie infettive già molti anni fa: ad esempio, all'inizio degli anni Novanta del secolo scorso, Larizza e coll. (12) proponevano un sistema intelligente progettato per assistere lo staff clinico nel monitoraggio delle infezioni in pazienti che avevano subito un trapianto cardiaco. Era un sistema del tipo di quelli descritti come basati sui dati, che combinava una base di dati tradizionale per gestire i dati routinari dei pazienti con un base di conoscenza per guidare il ragionamento medico.

Negli anni 2000 la diffusione degli strumenti per la prescrizione elettronica (Computerized Physician Order Entry – CPOE) ha consentito lo sviluppo di un buon numero di SSD per il controllo degli effetti avversi dovuti ad errori di prescrizione. Nel 2003 Kaushal e coll. (13) hanno pubblicato una revisione della letteratura dove prendono in considerazione 5 studi che utilizzavano assieme CPOE e SSD, e 7 unicamente SSD. I risultati non erano eclatanti, in quanto dei 5 con entrambi gli strumenti solo 2 hanno dimostrato una marcata diminuzione nella frequenza di errori gravi. Ugualmente, dei 7 studi che usavano SSD, solo 3 hanno dimostrato miglioramenti significativi per la prevenzione degli eventi avversi.

Nel 2008 Sintchenko e coll. (14) hanno valutato, attraverso un altro studio della letteratura, la possibilità di utilizzare un SSD nella routine prescrittiva, con lo scopo di ridurre la complessità delle combinazioni di antibiotici per fronteggiare la multi-resistenza.

Con il passare degli anni, l'uso di questi strumenti si va sempre più ampliando e specializzando, tanto che nel 2011 Tavadrus e coll. (15) hanno confron-

tato 32 studi (17 manuali e 15 supportati da SSD) per la regolazione delle dosi farmacologiche per il trattamento delle malattie epatiche (a partire da una diminuzione dei livelli di funzionalità epatiche in 25 studi o di variazioni di parametri clinici/concentrazioni del farmaco in 7 studi). In questa revisione si sono evidenziati miglioramenti significativi in 11 studi supportati da SSD e in 6 studi unicamente manuali; è stata inoltre evidenziata anche una diminuzione significativa dei costi.

Si conclude questa breve rassegna delle applicazioni degli SSD, in ambito di gestione dei farmaci contro le malattie infettive, con una revisione della letteratura del 2014 in cui Forrest e coll. (16) hanno valutato le potenzialità dei SSD di migliorare la gestione della terapia antimicrobica. L'accento è posto in questi studi sul fatto che questi strumenti ormai possono aiutare il medico mentre prescrive, con un rapido confronto con nozioni di farmacologia e microbiologia che possono interpretare effica-

cemente i dati clinici. Gli autori riconoscono però ancora la necessità di valutare il vero impatto verso il paziente medio.

Conclusioni

Questa evoluzione temporale può dimostrare che i SSD possono contribuire a migliorare l'adesione alle buone pratiche prescrittive e l'adeguamento alle linee guida. Sebbene non siano una panacea, queste tecnologie presentano un grande potenziale di rendere le cure più sicure (17). L'unico pre-requisito che, se non attuato, rischia di vanificare questa efficacia è, da un lato, la disponibilità di dati clinici di sicuro valore, e, dall'altro, l'accessibilità dei dati relativi alle linee guida e alla letteratura del settore, continuamente aggiornata con formati standard che ne consentano un adeguato uso automatico da parte dei programmi sviluppati (18). ■

Conflitti di interesse: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Pess1. Haux R. *Medical informatics: past, present, future*. *Int J Med Inform*. Elsevier; 2010; 79: 599–610.
2. Hersh W. *Health care information technology: progress and barriers*. *JAMA* 2004; 292: 2273–4.
3. Prokosch H-U, Ganslandt T. *Perspectives for medical informatics*. *Methods Inf Med* 2009; 48: 38–44.
4. Power DJ. *Decision support systems: a historical overview*. In: *Handbook on Decision Support Systems 1*. Springer 2008, pp. 121–40.
5. Alam M, Hussain M, Afzal M, Maqbool M, Ahmad HF, Razzaq S. *Design and Implementation of HL7 V3 Standard-Based Service Aware System*. In: *2011 Tenth International Symposium on Autonomous Decentralized Systems*. IEEE 2011, pp. 420–5.
6. Dolin RH, Alschuler L, Boyer S, et al. *HL7 clinical document architecture, release 2*. *J Am Med Informatics Assoc* 2006; 13: 30–9.
7. McDonald CJ, Huff SM, Suico JG, et al. *LOINC, a universal standard for identifying laboratory observations: a 5-year update*. *Clin Chem* 2003; 49: 624–33.
8. Heja G, Surjån G, Lukácsy G, Pallinger P, Gergely M. GALEN based formal representation of ICD10. *Int J Med Inform* 2007; 76: 118–23.
9. Benson T. *Principles of health interoperability HL7 and SNOMED*. Springer Science & Business Media; 2012.
10. Kawamoto K, Honey A, Rubin K. *The HL7-OMG Healthcare Services Specification Project: motivation, methodology, and deliverables for enabling a semantically interoperable service-oriented architecture for healthcare*. *J Am Med Informatics Assoc* 2009; 16: 874–81.
11. Gazzarata R, Vergari F, Salmon Cinotti T, Giacomini M. *A standardized SOA for clinical data interchange in a cardiac telemonitoring environment*. *IEEE J Biomed Heal Inf* 2014; 18: 1764–74.
12. Larizza C, Stefanelli M, Grossi P, Minoli L, Pan A. *An intelligent system for monitoring infections in heart transplant recipients*. In: *AIME 91*. Springer 1991. pp. 140–9.
13. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. *Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review*. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1409–16.
14. Sintchenko V, Coiera E, Gilbert GL. *Decision support systems for antibiotic prescribing*. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 573–9.
15. Tawadrous D, Shariff SZ, Haynes RB, Iansavichus A V, Jain AK, Garg AX. *Use of clinical decision support systems for kidney-related drug prescribing: a systematic review*. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 903–14.
16. Forrest GN, Van Schooneveld TC, Kullar R, Schulz LT, Duong P, Postelnic M. *Use of electronic health records and clinical decision support systems for antimicrobial stewardship*. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (suppl 3): S122–33.
17. Pestotnik SL. *Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs insights society of infectious diseases pharmacists*. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2005; 25: 1116–25.
18. Gazzarata R, Giacomini M. *A Standardized SOA for Clinical Data Sharing to Support Acute Care, Telemedicine and Clinical Trials*. *EJBI* 2016; 12: en49-en57.