



## I progetti della SIFO

### Gli errori di terapia in ospedale

#### Rilevazione prospettica degli errori di terapia in oncologia in un campione di ospedali italiani - "SERTO"

Franca Goffredo, Angelo Palozzo (in collaborazione con l'Area Oncologica SIFO),  
Marilena Romero (Centro Studi SIFO)

#### Introduzione

Fra gli errori che si possono verificare nella pratica clinica quotidiana sicuramente quelli relativi all'utilizzo dei farmaci oncologici rappresentano una grossa preoccupazione per il paziente, per il medico, il farmacista, l'infermiere, i responsabili delle aziende sanitarie.

I farmaci oncologici presentano caratteristiche di tossicità inusuali ad altri farmaci già alle dosi terapeutiche; sono infatti caratterizzati dall'aver una stretta finestra terapeutica. Uno scostamento anche solo di poco rispetto a quelli che sono i dosaggi o le modalità di somministrazione definite può provocare seri danni per il paziente oltre che vanificare una scelta terapeutica efficace.

Non sempre gli errori sono riportati o registrati. Certamente, a livello italiano non sono stati registrati in modo sistematico se non laddove sono stati attivati sistemi per la gestione del rischio. Inoltre, esiste una certa reticenza nel segnalare l'errore.

In letteratura sono riportate numerose segnalazioni (case report) relative a errate somministrazioni di vincristina e, in taluni casi, di metotrexate per via intratecale, con esiti letali sui pazienti. Altri case report segnalano dosaggi elevati di cisplatino somministrato erroneamente al posto del carboplatino; di nuovo vincristina e bleomicina somministrati secondo schedule non corrette, per più giorni. Fece molto scalpore il caso della giornalista del Boston Globe che morì in un centro oncologico del New England per una somministrazione di cisclorfosfamide la cui dose totale di 4 g/m<sup>2</sup> da suddividersi in 4 giorni venne letta e interpretata come un'unica dose da somministrarsi in un giorno solo.

In alcuni casi gli errori sono dovuti alla concomitante inesperienza di più operatori sanitari (somministratori o prescrittori o preparatori, che determinano il mancato "blocco" a tutti i livelli del percorso fino alla somministrazione al paziente; in altri casi è il sovraccarico di lavoro a determinare un errore, in altri ancora una scarsa organizzazione o un insieme di concause.

Esistono diverse modalità di rilevazione degli errori di terapia, con vantaggi e svantaggi per ciascuna modalità: la segnalazione spontanea anonima (che prevede la consape-

volezza del fatto che è stato commesso un errore), la revisione delle cartelle cliniche (che implica l'individuazione di un indizio che faccia pensare al verificarsi di un errore), l'osservazione diretta (individua un numero maggiore di errori, ma con un impegno notevole); una combinazione fra la segnalazione spontanea e l'osservazione diretta. In questo senso, l'esperienza maturata all'estero, laddove da tempo sono stati attivati sistemi per la rilevazione e la prevenzione degli errori, può essere di riferimento.

Questo progetto di rilevazione degli errori in oncologia rientra in un progetto più ampio di rilevazione degli errori promosso dalla SIFO e sponsorizzato dalla Eli Lilly SpA, che ha dedicato un congresso al tema del rischio clinico. La prima parte del progetto, ormai completata, si proponeva di effettuare una raccolta retrospettiva e una successiva revisione delle esperienze già condotte, in modo da ottenere una descrizione quali-quantitativa degli errori terapeutici che si verificano negli ospedali italiani, attraverso: l'analisi della letteratura esistente, la selezione di studi italiani in qualsiasi forma di pubblicazione, l'invio di un questionario *ad hoc* a tutti i soci SIFO e agli autori degli articoli selezionati, la suddivisione degli studi in base al metodo di analisi in due gruppi per il confronto dei dati.

I risultati ottenuti da questa prima fase risultano poco omogenei. La bassa risposta al questionario e la scarsa letteratura italiana pubblicata in merito sono indice di una ancora scarsa sensibilità al problema, del quale peraltro non si conosce la reale entità in Italia.

Sulla base di tale analisi risulta ancora più importante realizzare l'avvio della seconda fase del progetto, di tipo prospettico, che si propone di focalizzare l'attenzione su una delle aree più a rischio quale l'oncologia.

La segnalazione spontanea anonima era sembrata, nell'ambito di questa fase dello studio, il metodo più semplice in quanto permette alle persone che sono coinvolte in un errore o che sono testimoni di errori di segnalarli senza essere associati all'errore stesso o al centro segnalatore, con i limiti che sono già stati evidenziati (rischio di avere poche segnalazioni).

La fase pilota svoltasi in Piemonte si è conclusa nel febbraio 2007 e ha visto la partecipazione di ben 9 Farmacie Oncologiche, con la collaborazione di personale infermie-

ristico e tecnico, ma quasi assente la componente dei medici oncologi. Nell'ambito di questa fase sono stati intercettati 115 errori o possibili errori su un totale di 8103 preparati allestiti, pari all'1,42%, di cui il 97% in fase di prescrizione e l'1,42% in fase di preparazione. Da questa rilevazione è emerso come la maggior parte delle segnalazioni sia pervenuta dai farmacisti che hanno intercettato anche il maggior numero di errori (99%). Nel 27,83% dei casi, gli errori intercettati sono stati ritenuti lievi, nel 68,70% l'eventuale somministrazione avrebbe provocato tossicità o modificato l'efficacia terapeutica.

Si decide a questo punto di portare avanti comunque il progetto coinvolgendo le sole farmacie direttamente interessate nella preparazione delle terapie oncologiche, con l'obiettivo di metter in evidenza il ruolo che queste svolgono nella prevenzione dell'errore nella pratica clinica.

### Obiettivi

1. Rilevare gli errori che vengono intercettati dai Servizi di Farmacia che allestiscono terapie antitumorali nella pratica quotidiana in un campione rappresentativo degli ospedali italiani, in particolare in oncologia.

2. Documentare il ruolo svolto dai Servizi di Farmacia in questo settore.

Obiettivo secondario sarà anche quello di rilevare gli errori che non vengono intercettati o che vengono commessi dalla farmacia stessa e rilevati da altri operatori.

### Materiali e metodi

I dati verranno raccolti nell'arco di 4 settimane (dal 5 novembre al 2 dicembre 2007) dalle Farmacie Ospedaliere coinvolte nella preparazione dei farmaci oncologici e/o delle terapie di supporto. Si prevede di arruolare circa 30 centri in Italia.

Gli errori verranno registrati riportandoli in schede appositamente elaborate (attraverso un sistema informatizzato che garantisca l'anonimità della segnalazione). Il dato dovrà essere inserito dal farmacista settimanalmente.

Le schede verranno poste sul sito della SIFO in uno spazio appositamente dedicato ([www.sifoweb.it/pet/](http://www.sifoweb.it/pet/)) e che sarà attivo dal 5 novembre 2007).

### Raccolta dati

I dati verranno inseriti nel sito, e verranno elaborati in collaborazione con il Centro Studi SIFO, coordinato dalla dott.ssa Marilena Romero.

Gli errori verranno elaborati e catalogati a seconda della gravità, ipotizzando tre tipologie:

- grave (potrebbe causare tossicità o rendere inefficace la cura - protocolli errati, farmaci errati, dosaggi);
- intermedia (non causa tossicità severa);
- lieve (errori formali - omissioni di firme, dati incompleti).

### Tempistica

Si procederà alla raccolta dati secondo le schede allegate.

Il periodo di monitoraggio sarà dal 5 novembre al 2 dicembre 2007.

L'inserimento dati sarà settimanale e comunque non oltre il 10 dicembre.

### Riferimenti bibliografici

1. Czaykowski PM, Samuel T, Oza A. A durable response to cytarabine in advanced breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 181-3.
2. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1557-9.
3. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 302-4.
4. Lee AC, Wong KW, Fong KW, So KT. Intrathecal methotrexate overdose. *Acta Paediatr* 1998; 87: 116-7.
5. Roush W. Dana-Faber death sends a warning to research hospitals. *Science* 1995; 269: 295-6.
6. Crane M. Who caused this tragic medication mistake? *Med Econ* 2001; 78: 49-50-, 55-6, 62-3.
7. Slimowitz R. Thoughts on a medical disaster. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 1464-5.
8. Kim IS, Gratwohl A, Hausmann M, et al. Accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents. *Korean J Intern Med* 1989; 4: 171-3.
9. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1648-68.
10. Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, et al. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 737-46.
11. Cohen MR: Errori di Terapia. *MDM Medicam Media*, 1997.
12. Golde DW, Jakuboviak A, Caggiano J, Heaney ML. Cladribine underdosing in hairy-cell leukemia: a cause for apparent response failure. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 365-7.
13. Trigg ME, Nadkarni V, Chidekel A, et al. Effect of an inadvertent dose of cytarabine in a child with Fanconi's anemia: reducing medication errors. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 205-8.
14. Stefanou A, Siderov J. Medical errors. Dosage nomenclature of bleomycin needs to be standardised to avoid errors. *BMJ* 2001; 322: 1423-4.
15. Back H, Gustavsson A, Eksborg S, et al. Accidental doxorubicin overdosage. *Acta Oncol* 1995; 34: 533-6.
16. Curran CF. Acute doxorubicin overdoses. *Ann Intern Med* 1991; 115: 913-4.
17. Pourrat X, Antier D, Crenn I, et al. A prescription and administration error of cisplatin: a case report. *Pharm World Sci* 2004; 26: 64-5.
18. Cohen MR. Medication errors. Cisplatin death *Nursing* 1998; 28: 18.
19. Pike IM, Arbus MH. Cisplatin overdosage. *Oncol Nurs Forum* 1992; 19: 1163.
20. Charlier C, Kintz P, Dubois N, et al. Fatal overdosage with cisplatin. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 138-40.

21. Jung HK, Lee J, Lee SN. A case of massive cisplatin overdose managed by plasmapheresis. *Korean J Intern Med* 1995; 10: 150-4.
22. Fassoulaki A, Pavlou H. Overdosage intoxication with cisplatin—a cause of acute respiratory failure. *J R Soc Med* 1989; 82: 689.
23. Choi JH, Oh JC, Kim KH, et al. Successful treatment of cisplatin overdose with plasma exchange. *Yonsei Med J* 2002; 43: 128-32.
24. Delanian S, Martinez F, Chauveau D, et al. Accidental overdosage of cisplatin. Favourable outcome after early treatment. *Presse Med* 1993; 22: 83.
25. Schiller JH, Rozental J, Tutsch KD, et al. Inadvertent administration of 480 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin. *Am J Med* 1989; 86: 624-5.
26. Chu G, Mantin R, Shen YM, et al. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management. *Cancer* 1993; 72: 3707-14.
27. Misinterpretation of a Calvert-derived formula leading to carboplatin overdose in two children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 818-21.
28. Schulmeister L. Ten simple strategies to prevent chemotherapy errors. *Clin J Oncol Nurs* 2005; 9: 201-5.
29. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 286-90. Epub 2005 Feb 25.
30. Tirkkonen T, Laine K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 93.
31. Preventing intrathecal administration of vincristine. *MJA* 2004; 181: 464.
32. Muller T. Typical medication errors in oncology: analysis and prevention strategies. *Onkologie* 2003; 26: 539-44.
33. Barret NA, Sundaraj SR. Inadvertent intrathecal injection of tramadol. *Br J Anaesth* 2003; 91: 918-20.
34. Turner P, Thornton N. Medical misadventure= human tragedy. *Axone* 2001; 22: 30-5.
35. Doctor's manslaughter trial halted owing to defendant's health. *BMJ* 2003; 327: 123.
36. Olcay L, Safak T. Inadvertent intramuscular administration of vincristine: lack of untoward effects without any treatment except administration of hot compress. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 427-8.
37. Angela Stefanou, Michael Dooley. Simple method to eliminate the risk of inadvertent intrathecal vincristine administration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4705-12.
38. Juntti-Patien L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479-82. Epub 2002 Sep 3.
39. Alcaraz A, Rey C, Concha A, Medina A. Intratecal vincristine: fatal myeloencephalopathy despite cerebrospinal fluid perfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 557-61.
40. Golde DW, Jakubowiak A, Caggiano J, Heaney ML. Cladribine underdosing in hairy-cell leukemia: a cause for apparent response failure. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 365-7.
41. Dettmeyer R, Driever F, Beker A, Wiestler O, Madea B. Fatal myeloencephalopathy due to accidental intrathecal vincristin administration: a report of two cases. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 60-4.
42. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factor of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci* 2001; 23: 102-6.
43. Gilbert JD, Byard RW. Epithelial cell mitotic arrest: a useful postmortem histologic marker in cases of possible colchicine toxicity. *Forensic Sci Int* 2002; 126: 150-2.
44. Partridge AH, Winer EP. Long-term complication of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast Dis* 2004; 21: 55-64.
45. Berend KR, Pietrobon R, Moore JO, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *J Surg Oncol* 2001; 78: 162-70.
46. Schulmeister L. Chemotherapy medication errors: descriptions, severity, and contributing factors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1033-42.
47. Clark BS, Gallegos E, Bleyer WA. Accidental intramuscular vincristine: lack of untoward effects and recommendations for management. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 314-5.
48. Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 79-87.
49. Meggs WJ, Hoffman RS. Fatality resulting from intravenous vincristine administration. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 243-6.
50. European Society for Medical Oncology. Stay out of the hospital! Wherever you are in the world... *Ann Onc* 2002; 13: 495-8.
51. Guernsey BG, Ingram NB, Hokanson JA, et al. Pharmacists' dispensing accuracy in a high-volume outpatient pharmacy service: focus on risk management. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 742-6.
52. Proulx S, Wilfinger R, Cohen MR. Medication error prevention: profiling one of pharmacy's foremost advocacy efforts for advice on error prevention. *Pharm Pract Manag Q* 1997; 17: 1-9.
53. Krampera M, Venturini F, Benedetti F, et al. Computer-based drug management in a bone marrow transplant unit: a suitable tool for multiple prescription even in a critical conditions. *Br J Haematol* 2004; 125: 50-7.
54. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1557-9.
55. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9: 529-39.
56. France DJ, Cartwright J, Jones V, Thompson V, Whitlock JA. Improving pediatric chemotherapy safety through voluntary incident reporting: lessons from the field. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 200-6.
57. Frank-Stromborg M, Christensen A, Do DE. Nurse documentation: not done or worse, done the wrong way: Part II. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28: 841-6.
58. Knaup P, Wiedemann T, Bachert A, Creutzig U, Haux R, Schilling F. Efficiency and safety of chemotherapy plans for children: CATIPO: a nationwide approach. *Artif Intel Med* 2002; 24: 229-42.
59. Hwang JI, Park HA, Bakken S. Impact of a physician's order entry (POE) system on physicians' ordering patterns and patient length of stay. *Int J Med Inform* 2002; 65: 213-23.
60. Womer RB, Tracy E, Soo-Hoo W, Bickert B, Di Taranto S, Barnsteiner JH. Multidisciplinary system approach to chemotherapy safety: rebuilding processes and holding the gains. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4705-12.

61. Gavin N, How C, Condliffe B, Depledge J. Cytotoxic chemotherapy in the home: a study of community nurses' attitudes and concerns. *Br J Community Nurs* 2004; 9: 18-24.
62. Griffin E. Safety considerations and safe handling of oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7(6 Suppl): 25-9.
63. Galandiuk S, Rao MK, Heine MF, Scherm MJ, Polk HC. Mutual reporting of process and outcomes enhances quality outcomes for colon and rectal resections. *Surgery* 2004; 136: 833-41.
64. Dinning C, Branowicki P, O'Neill JB, Marino BL, Billett A. Chemotherapy error reduction: a multidisciplinary approach to create templated order sets. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005; 22: 20-30.
65. France DJ, Miles P, Cartwright J, et al. A chemotherapy incident reporting and improvement system. *Jt Comm J Qual Saf* 2003; 29: 171-80.
66. Tracy E, Di Taranto S, Womer RB. Evolution of a rapid hydration protocol. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 22-6.
67. Opfer KB, Wirtz DM, Farley K. A chemotherapy standard order form: preventing errors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 123-8.
68. Fernandez CV, Esau R, Hamilton D, Fitzsimmons B, Pritchard S. Intrathecal vincristine: an analysis of reason for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 587-90.
69. Spanik S, West D, Pichna P, et al. Inappropriate antibiotic therapy in febrile cancer patients with bacteremia. *Clin Perform Qual Health Care* 1998; 6: 109-13.
70. Schulmeister L. Preventing chemotherapy dose and schedule errors. *Clin J Oncol Nurs* 1997; 1: 79-85.
71. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson I, Livingston J, Kinsey SE. Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Br J Haematol* 1997; 99: 364-7.
72. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z. Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1640-4.
73. Trinkle R, Wu JK. Errors involving pediatric patients receiving chemotherapy: a literature review. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 344-51.
74. Kohler DR, Montello Mj, Green L, et al. Standardizing the expression and nomenclature of cancer treatment regimens. American Society of Health-System Pharmacist (ASHP), American Medical Association (AMA), American Nurses Association (ANA). *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 137-44.
75. Joint Commission Resources. *Prevenire gli errori in terapia. Strategie per i farmacisti*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.