

Medication errors. Parte I

Manuela Casula*, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

PAROLE CHIAVE

Medication errors
Eventi avversi
Prevalenza
Metodi di rilevazione

Sommario

La sicurezza delle terapie farmacologiche continua a essere una problematica rilevante per le istituzioni, gli operatori sanitari e i pazienti. Negli ultimi anni i cosiddetti *medication errors* hanno ricevuto particolare attenzione per le loro implicazioni in termini di mortalità, morbilità e costi sanitari. Un *medication error* è qualunque evento prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un danno per il paziente. Questi eventi possono riguardare le fasi di prescrizione, trascrizione, allestimento, dispensazione e somministrazione di un farmaco, e di monitoraggio della terapia. Rappresentano una forma comune di negligenza che vede coinvolti i professionisti della salute, ovvero medici, farmacisti e infermieri.

Per meglio comprendere i *medication errors* e identificare strategie di prevenzione, è necessario definire i termini e ricondurli a classificazioni generali. Secondo un approccio psicologico, possono essere distinti in *mistakes* (errori di pianificazione delle azioni) e in *slips o lapses* (errori di esecuzione, derivanti da un *failure* dell'attenzione o della memoria, rispettivamente). In ogni caso, l'occorrenza di un errore richiede la presenza concomitante di una serie di fattori, cioè carenze a diversi livelli della sicurezza che in altri casi risultano fonti di errore solo potenziali.

Le cause di *medication errors* sono molteplici, ma possono essere raggruppate in fattori relativi al prescrittore/dispensatore, al paziente e al farmaco. L'identificazione di questi eventi, l'entità del problema e la caratterizzazione di contesti particolarmente a rischio sono cruciali per una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti e per la pianificazione di interventi mirati. Le fonti di informazione maggiormente utilizzate sono cartelle cliniche e documentazioni ospedaliere, database sanitari e amministrativi e segnalazioni da parte del personale sanitario o dei pazienti. Le diverse modalità di raccolta e di analisi dei dati influenzano i risultati e devono essere tenute in considerazione nell'interpretazione dei dati.

Introduzione

Nel luglio 2008 si è riunito a Erice, in Sicilia, un gruppo di esperti su invito del dottor Giampaolo Velo di Verona. Dalla loro discussione sulla problematica del *medication error* è nato l'EMERGE (*Erice Medication Errors Research Group*). Il gruppo si è proposto di formulare le raccomandazioni in tema di *medication error* e di scrivere una serie di articoli, editi in un apposito numero del *British Journal of Clinical Pharmacology* [1], allo scopo di approfondire i diversi aspetti del problema.

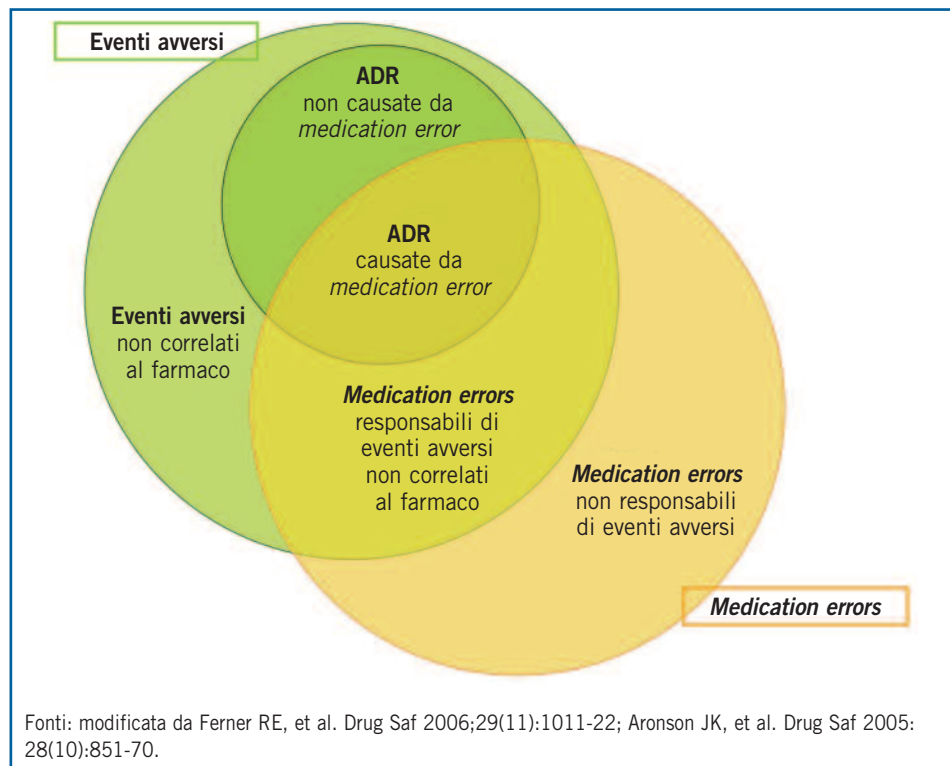
I termini riportati di seguito sono stati introdotti e discussi da Ferner e Aronson al fine di definire i concetti rilevanti nella terminologia relativa alla sicurezza dei farmaci e ai *medication errors* [2] e da Hauben e Aronson nella definizione di "segnale in farmacovigilanza" [3].

Medication

Un *medication* (trattamento, medicina) è un prodotto che contiene un composto con comprovati effetti biologici, più eccipienti o solo eccipienti; può anche contenere contaminanti. Il composto attivo è normalmente un farmaco o un profarmaco, ma può anche essere un elemento cellulare. [4]. A ciò va aggiunto che un prodotto medicinale è

* Corrispondenza: Manuela Casula, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

Figura 1
Relazione tra eventi avversi, reazioni avverse da farmaco (ADR) e *medication error*



tale quando viene assunto da o somministrato a persone o animali per una o più delle seguenti ragioni: come placebo, per prevenire una malattia, per effettuare una diagnosi, per testare la possibilità di un effetto avverso, per modificare funzioni o anomalie fisiologiche, biochimiche o anatomiche, per rimpiazzare un fattore mancante, per migliorare un sintomo, per trattare una malattia, per indurre anestesia. *Medication* (processo) è l'atto di somministrare un *medication* (l'oggetto) a un paziente per uno qualsiasi dei suddetti scopi.

Error

L'*error* (errore) è qualcosa fatto in modo scorretto per ignoranza o noncuranza (negligenza, superficialità, trascuratezza); il *mistake* (errore) riguarda per esempio calcolo, giudizio, scrittura, parola, azione ecc. [5]; il *failure* è l'insuccesso (mancanza, fallimento, sbaglio, inefficienza) nel compiere un'azione pianificata, o il ricorso a un piano d'azione non corretto per raggiungere un determinato obiettivo [6]. Di questi concetti sono state fornite diverse definizioni [7].

Medication error

L'uso di questo termine sottolinea che il processo è fallito in relazione a uno standard realizzabile/raggiungibile.

Un *medication error* può essere definito come un *failure* nel processo di trattamento che porta a, o ha le potenzialità di portare a, *harm* (rischio, danno, pericolo) per il paziente [2]. L'uso di questo termine sottolinea che il processo è fallito in relazione a uno standard realizzabile/raggiungibile. Il *treatment process* (processo del trattamento) comprende trattamenti per i sintomi o le loro cause, indagini, prevenzione di malattie o di cambiamenti fisiologici. Include inoltre errori negli atti di fabbricazione o confezionamento, prescrizione, trascrizione (quando rilevante), dispensazione e somministrazione di un farmaco, e il successivo monitoraggio dei suoi effetti.

Il concetto di *harm* deve anche prevedere la mancanza di beneficio, una forma di fallimento del trattamento. È importante sottolineare come tali definizioni non specificano chi compie l'errore – potrebbe trattarsi di un medico, un infermiere, un farmacista, un assistente a domicilio – e neppure chi è responsabile della prevenzione degli errori. La Fig. 1 mostra come i *medication errors*, definiti in questo modo, si inseriscono nella problematica delle reazioni avverse da farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR).

Classificazione

Il modo migliore per comprendere come si verificano i medication errors e come prevenirli è considerare la loro classificazione.

Un'azione umana consapevole può essere effettuata correttamente e raggiungere il suo obiettivo, oppure può incorrere in errori in tutte le sue fasi di svolgimento. Gli errori fanno parte della natura umana e la psicologia ne ha mostrato l'inevitabilità [8].

Il modo migliore per comprendere come si verificano i *medication errors* e come prevenirli è considerare la loro classificazione, che può essere di tre tipi [2]:

- *contextual*, si occupa di tempo, luogo, medicine e individui specifici coinvolti;
- *modal*, esamina i modi con cui gli errori si verificano (per esempio omissione, ripetizione o sostituzione);
- *psychological*, è da preferire poiché spiega gli eventi, piuttosto che descriverli. I suoi svantaggi derivano dal fatto di concentrarsi sull'uomo anziché sulle fonti di errori del sistema.

Attualmente, l'approccio che considera il "fattore umano" (Fig. 2) è ampiamente utilizzato quando si cerca di comprendere l'errore medico e di trovare modi per ridurre gli esiti negativi. Gli psicologi considerano l'errore "un disturbo in un atto intenzionale" e distinguono tra errori di pianificazione delle azioni (*mistakes*) ed errori di esecuzione delle stesse (*failures of skill*).

I primi si verificano quando si intraprendono attività non routinarie che richiedono un'attenzione consapevole (*supervision*), per esempio che implicano la risoluzione di un problema, un giudizio, una diagnosi o conoscenze teoriche, o che esulano dall'esperienza pregressa della persona [9]. Anche quando un'attività è routinaria, l'errore cognitivo è ancora possibile, in caso di ambiguità o scarsa conoscenza delle procedure, o se il personale non è adeguatamente addestrato, cioè qualora venga richiesto di trovare una soluzione a un problema. Questi errori possono originare da una mancanza di conoscenze che porta a pianificare strategie di scarso successo (per esempio, l'inizio della terapia con warfarin a 3 dosi di 10 mg in giorni successivi prima di monitorare la coagulazione, con conseguente sovratrattamento di molti pazienti [10]), oppure da un'errata applicazione delle regole (per esempio, la rianimazione cardiopolmonare effettuata in un paziente il cui monitor cardiaco mostra una linea piatta non per un arre-

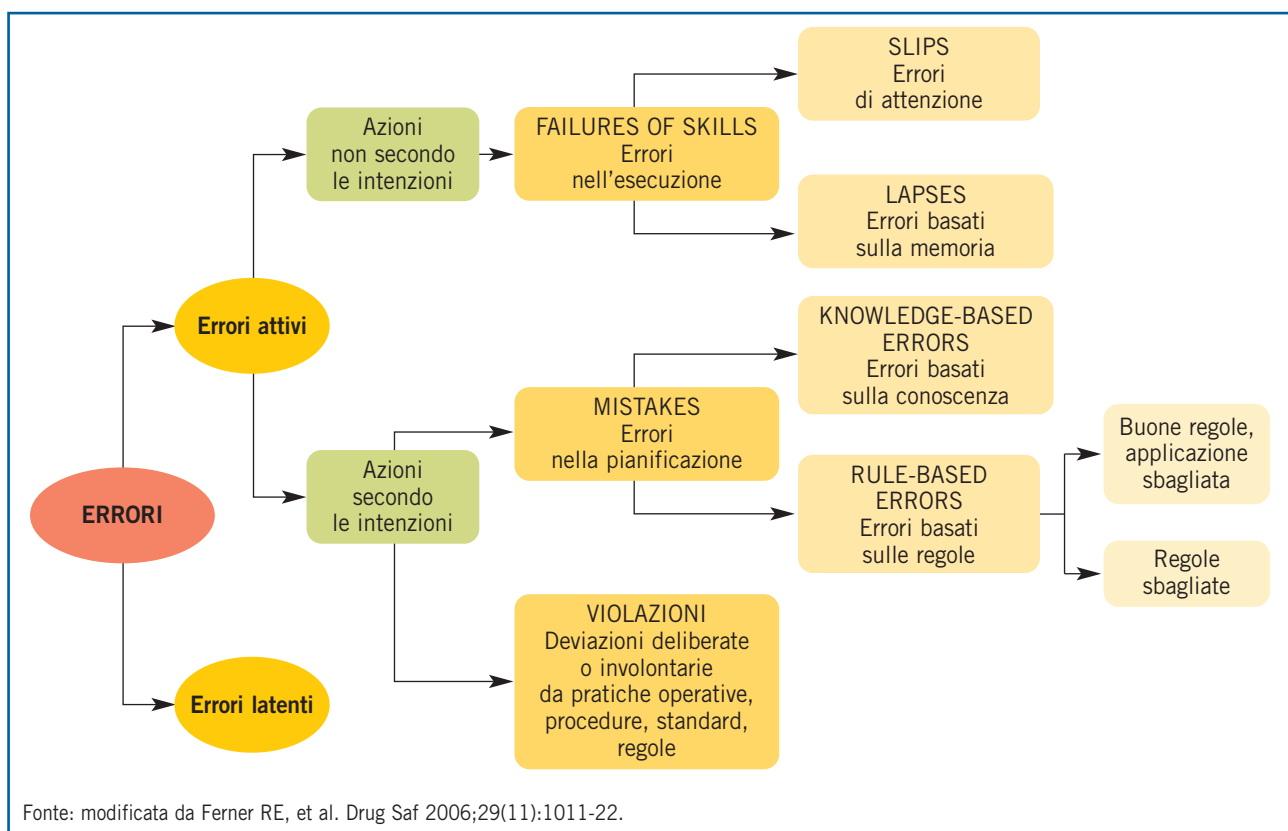


Figura 2 Classificazione dei *medication errors* basata sull'approccio psicologico

sto cardiaco ma perché gli elettrodi si sono staccati). Questi ultimi possono essere ulteriormente classificati come mancata o errata applicazione di una buona regola oppure applicazione di una regola sbagliata.

Un errore nell'esecuzione di una strategia può essere definito come "la performance di un'azione che non è ciò che si intendeva" [11]. Uno *slip of the pen* (svista di scrittura) rappresenta un esempio di tali errori (il medico vuole scrivere diltiazem, ma scrive diazepam). Può occorrere sia perché uno o più passaggi sono eseguiti in maniera scorretta (*slip*), sia perché uno o più passaggi vengono omessi (*lapse*). Scegliere penicillamina dalla lista di farmaci sul computer nell'intento di prescrivere penicillina V è uno *slip*. Voler scrivere una prescrizione di penicillina V, ma dimenticarsene, costituisce un *lapse*. L'errore si verifica quando l'esecuzione è effettuata in modo "automatico", cioè seguendo uno schema ben consolidato, fino a una distrazione o al calo dell'attenzione [11,12].

Le azioni non sono isolate, ma fanno parte di un *sistema*, un gruppo di entità interagenti, tra cui la persona che esegue l'azione. I sistemi farmaceutici ospedalieri sono molto complessi e le entità coinvolte includono, almeno, un medico, un paziente, uno o più professionisti sanitari, farmacista e collaboratori e, infine, chi produce e fornisce i medicinali. È importante prestare attenzione ai cosiddetti *errori latenti*, cioè errori che si originano a causa di sistemi potenzialmente non sicuri. Questo è un motivo per cui errori osservati che non conducono a esiti dannosi sono comunque importanti da analizzare.

Le *violazioni*, azioni che deliberatamente ignorano le istruzioni formali, sono distinte dagli errori, che sono deviazioni involontarie dall'azione intenzionale. Le violazioni sono comuni nella pratica clinica e i sistemi che le consentono possono essere criticati sia perché le istruzioni formali sono insoddisfacenti sia perché, nonostante le istruzioni ben formulate, il sistema non è in grado di assicurarne l'adempimento.

Un *medication error* è considerato, quindi, come "una carenza nel processo terapeutico, che porta a un effettivo o potenziale danno per il paziente" [2].

Il processo terapeutico include *prescrizione, trascrizione, allestimenti, dispensazione e somministrazione* di un farmaco, e il *monitoraggio* della terapia. Ciascuna di tali attività ha molti componenti. Per esempio, una singola prescrizione nella cartella ospedaliera richiede al prescrittore l'unione di 21 diverse informazioni, tra cui la data di nascita del paziente e i tempi di somministrazione del farmaco. Ogni componente costituisce un potenziale ambito di errore. La probabilità di intraprendere un'attività multistep senza commettere errori è il prodotto delle probabilità di effettuare ciascuno step senza errori. Ciò significa che un piccolo rischio in ogni step corrisponde a un'elevata probabilità complessiva di errore. In analisi sistematiche dei tassi di errore a diversi stadi del processo di somministrazione di un farmaco, la stima del rischio può variare notevolmente [13]. Gli studi sperimentali permettono di stimare i tassi di errore parziali per ogni step del processo, aiutando a identificare le aree a rischio più alto. Tuttavia, sono relativamente pochi gli studi di simulazione sui *medication errors*.

Un punto particolarmente critico nella prescrizione e nella somministrazione dei farmaci è il calcolo della dose. Lesar et al. [14] riportano che più di un errore prescrittivo su sei coinvolge uno sbaglio nel calcolo del dosaggio, nella collocazione della virgola decimale, nell'espressione dell'unità di misura o nelle tempistiche di somministrazione. Gli errori di calcolo sono più frequenti nei pazienti pediatrici. In uno studio recente, è stato chiesto a uno staff pediatrico di calcolare alcuni dosaggi farmacologici. Gli infermieri commettevano un errore di 10 volte nell'8% dei casi, i pediatri nel 4% [15,16]. Gli infermieri esperti sbagliavano tanto quanto i principianti, ma erano più sicuri delle loro capacità [15]. Quando si osservavano gruppi di personale pediatrico durante l'attuazione di procedure di rianimazione, vi erano errori di 10 volte nel dosaggio nel 3% dei casi [17]. Il tasso di questi errori era più alto in uno studio su medici pediatri residenti [18]. Medici, infermieri, farmacisti e tecnici farmaceutici hanno tutti mostrato difficoltà nel calcolo del dosaggio di un farmaco in un contesto non clinico, con un tasso di errore del 5% (IC 95% 3,7-6,2) [19]. I rischi sono associati al numero di infusioni preparate nella settimana precedente, al numero di anni di esperienza professionale e alla specializzazione. Uno studio ha mostrato che quando a un professionista sanitario veniva chiesto di preparare un'infusione intravenosa per la somministrazione a un neonato, 161 infusioni su 464 (35%; IC 95% 30-39) presentavano la concentrazione sba-

Il processo terapeutico include prescrizione, trascrizione, allestimenti, dispensazione e somministrazione di un farmaco, e il monitoraggio della terapia. Ciascuna di tali attività ha molti componenti.

Il modello del “formaggio svizzero” di J. Reason (1990)

Secondo il modello dello *Swiss cheese* di Reason [20] sulle cause di incidenti, affinché si verifichi l'evento sono richiesti fallimenti sequenziali nel sistema e difese e contromisure insufficienti.

L'idea di fondo è che i problemi o gli incidenti originino da una concatenazione di eventi che hanno superato tutte le barriere difensive messe in atto dall'organizzazione. Ogni fetta di formaggio rappresenta uno strato difensivo dell'organizzazione. Questi strati, all'interno delle organizzazioni, possono essere di diverso tipo: alcuni sono basati sull'affidabilità dei sistemi tecnologici, altri sull'affidabilità umana, altri ancora sono dipendenti da controlli e procedure. Il primo livello (difese) rappresenta le misure che devono attenuare le conseguenze di un'azione dannosa. Il secondo livello (atti non sicuri) e il terzo (condizioni predisponenti) includono condizioni quali fatica, stress, procedure operative complesse. Il quarto livello (direzione) include aspetti come la formazione e l'aggiornamento.

Il quinto comprende tutti gli organi dirigenti responsabili della regolamentazione, che assumono continuamente decisioni, alcune delle quali sono fallibili, cioè inefficaci finché qualcuno non commette un atto pericoloso e innesca così un processo di potenziale incidente (Figg. 3 e 4).

Ognuno dei suddetti livelli dovrebbe, idealmente, essere privo di punti critici, ma in realtà in essi, come appunto in una fetta di formaggio svizzero, vi è una serie di buchi. Questi sono in grado di aprirsi, chiudersi e spostarsi al variare delle prospettive adottate in quella determinata parte del sistema.

La presenza di tali buchi in diversi strati di per sé non è sufficiente per il verificarsi di un incidente, che accade solo in quelle particolari situazioni in cui i buchi si trovano allineati e permettono la cosiddetta “traiettorie delle opportunità”.

Il presupposto di base in questo approccio, che si è sviluppato dopo i primi anni Settanta, risiede nella convinzione che gli incidenti e gli errori siano solo la punta dell'iceberg e che per un incidente che ha avuto luogo ve ne siano stati molti altri che non sono occorsi solo perché l'operatore o un controllo hanno impedito che accadessero (i cosiddetti *near miss events*, incidenti potenziali che non si verificano per mera casualità). Da questa visione sistematica origina l'idea che il verificarsi di un incidente o di un errore sia frutto di una concatenazione di eventi che hanno superato tutte le difese messe in atto. Attraverso questo modello, Reason ha chiarito in maniera più precisa il significato di errore latente.

Per evitare un incidente, è sufficiente intervenire anche solo su uno dei “punti deboli” che caratterizzano i diversi livelli di sicurezza.

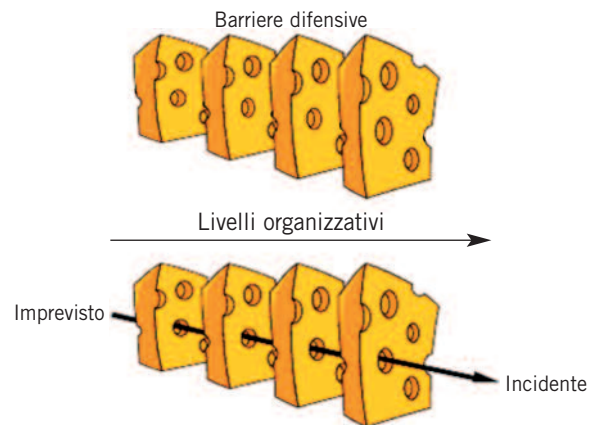


Figura 3 Schema del modello di Reason

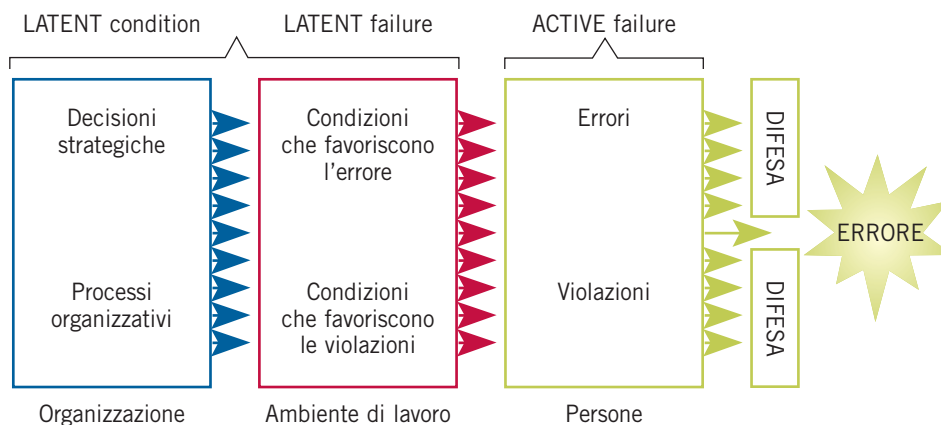


Figura 4 Livelli organizzativi nel modello di Reason

gliata. Durante una simulazione di rianimazione, la concentrazione del farmaco iniettato differiva di oltre il 50% da quella corretta nel 7% dei casi [18]. Garnerin et al. [21] hanno misurato i tassi di errore in (i) calcoli aritmetici richiesti per preparare un'iniezione e (ii) nella procedura pratica. I tassi misurati di errore nel calcolo erano del 24% per gli infermieri e del 9% per gli anestesisti. Nella preparazione, erano il 3% per gli infermieri e il 7% per gli anestesisti.

Farmacisti e studenti, di fronte alla richiesta di identificare nuovi nomi di farmaci, hanno sbagliato la classificazione una volta su 8 e il tasso di errore era superiore per quei nomi che somigliavano maggiormente a nomi di farmaci esistenti [22].

I pazienti tendono a fraintendere le istruzioni riportate sui foglietti illustrativi; il tasso di errata comprensione dell'istruzione "Prendere una compressa per bocca 2 volte al giorno per 7 giorni" era del 27% per i pazienti con buon livello culturale e del 48% per i pazienti con bassa scolarizzazione [23].

Un'analisi dei potenziali difetti nella somministrazione di un farmaco per infusione endovena, effettuata in reparti di cure intensive, ha portato allo sviluppo di un sistema semplice di calcolo del dosaggio e a una sostanziale riduzione stimata dei tassi di errore, senza però verifica nella pratica reale [24].

Cause di medication error

Nella Tab. 1 è riportato un elenco di possibili cause di errori [25] con le relative definizioni ed esempi.

Fattori che influenzano il rischio di errore

I dati raccolti suggeriscono che ogni attività sia associata a un certo livello di rischio intrinseco. Le attività routinarie ben definite presentano meno probabilità di errori rispetto a quelle nuove o scarsamente specificate. Le attività che comportano un alto impatto cognitivo, per esempio, sono più soggette a errore. D'altra parte, quando due attività ampiamente automatizzate hanno procedure simili, esiste il rischio che la disattenzione possa condurre a uno slip da uno schema all'altro [11].

La sicurezza complessiva di un sistema dipende fortemente dal controllo durante il processo, ma l'analisi di tre incidenti sanitari ha concluso che il controllo reciproco degli operatori sanitari è inefficace [26].

Il rischio intrinseco può essere modificato da altri fattori. Nel contesto dei *medication errors*, questi includono: fattori relativi alla persona che compie l'azione; la possibilità che altri supervisionino o intervengano; le circostanze in cui l'azione è condotta; lo stato del paziente; particolari caratteristiche del farmaco.

La persona che compie l'azione

Alcune persone hanno più probabilità di commettere errori per motivi costitutivi quali accuratezza, determinazione, perfezionismo [27].

Oltre a queste "implicazioni accidentali" altri fattori possono aumentare o ridurre la probabilità di errore. In un ampio studio prospettico australiano su anestesisti, uno o più dei seguenti fattori era risultato presente in caso di *medication error*: disattenzione (37% dei *medication errors*); fretta (39%); distrazione (27%); stanchezza (11%) [28].

In un Pronto Soccorso pediatrico, gli errori erano più frequentemente commessi da giovani medici [odds ratio (OR) 1,64; IC 95% 1,06-2,52] e in pazienti gravemente malati (OR 1,55; IC 95% 1,06-2,26), anche dopo aggiustamento per età del paziente, tempi d'attesa e altri fattori [29]. In uno studio prospettico sulle prescrizioni in ambito ospedaliero, gli errori associati al farmaco erano identificati in 15/1.808 casi e tutti commessi da medici giovani. Al contrario, i medici anziani commettevano tanti errori quanto i giovani nella scrittura della prescrizione [30].

Anche lo stato mentale del prescrittore può influenzare la possibilità di errore. In uno studio tramite questionario su 123 pediatri residenti, i 17 medici depressi avevano una probabilità 6 volte maggiore di compiere un *medication error* rispetto agli altri [31].

Alcune persone hanno più probabilità di commettere errori per motivi costitutivi quali accuratezza, determinazione, perfezionismo. Oltre a queste "implicazioni accidentali" altri fattori possono aumentare o ridurre la probabilità di errore.

Tabella 1 Cause di *medication errors*

Causa	Definizione	Esempi
Mancanza di conoscenze sul farmaco	Conoscenza inadeguata delle indicazioni d'uso, delle forme farmaceutiche disponibili, dei dosaggi appropriati, delle vie di somministrazione e delle compatibilità	In fase di prescrizione: dosaggio eccessivo di aloperidolo in un anziano; sovradosaggio di diversi farmaci in pazienti con insufficienza renale. In fase di somministrazione: rapida infusione di vancomicina con conseguente ipotensione; somministrazione di fenitoina in una soluzione incompatibile
Carenza di informazioni sul paziente	L'infermiere, il medico o il farmacista non è a conoscenza di un importante aspetto delle condizioni del paziente	Medico: prescrizione di morfina a un paziente con ileo paralitico; prescrizione di potassio a un paziente con insufficienza renale. Infermiere: somministrazione di un antipertensivo a un paziente con bassi livelli pressori. Farmacista: dispensazione di un antibiotico a un paziente con allergia nota
Violazioni	Mancata compliance a procedure accettate e ben definite	Medico: scrittura della prescrizione in forma non accettabile (per esempio, omissione della via di somministrazione o della frequenza di somministrazione). Infermiere: infusione di globuli rossi con il 5% di destrosio anziché lo 0,9% di cloruro di sodio
<i>Slips e lapses</i>	Errori non intenzionali, sviste o dimenticanze	Medico: prescrizione di 1 g di lorazepam anziché 1 mg; prescrizione di paracetamolo per retto dopo chirurgia rettale. Infermiere: dosi non somministrate o ritardate per dimenticanze
Errori di trascrizione	Errori associati alla trascrizione delle prescrizioni	Includono omissioni, cancellazioni o duplicazioni, ed errori di trascrizione della dose, come lo scambio dei dosaggi tra due farmaci o l'indicazione di assumere un farmaco ogni 8 ore (q8h) anziché ogni 6 (q6h)
Difetti nel controllo dell'identificazione del farmaco	Errori di controllo del farmacista e dell'infermiere, con conseguente rischio che il paziente assuma il farmaco sbagliato	Somministrazione di fenilefrina anziché offentanil per catetere epidurale; ceftriaxone dispensato al posto di clindamicina; errori dovuti alla confusione tra farmaci con nomi simili o confezioni somiglianti
Inadeguata interazione con gli altri servizi	Problemi nella comunicazione con gli altri operatori sanitari (soprattutto con i medici) ed errori che si verificano quando i pazienti vengono trasferiti da un'unità a un'altra	Ipoglicemia dovuta a mancata conoscenza che il paziente aveva ricevuto insulina prima del trasferimento; ritardo nella dispensazione del farmaco per impossibilità di verifica con il medico
Difetti nel controllo del dosaggio	Mancanza di garanzia sulla dispensazione o sulla somministrazione della dose corretta	Overdose per errori nella compilazione della prescrizione
Problemi relativi alle pompe di infusione e alle vie di somministrazione parenterale	Errori nel settaggio delle pompe; distacco accidentale dei tubi; confusione tra vie centrali e periferiche	Overdose di eparina per errore di settaggio della pompa; somministrazione di nutrizione parenterale attraverso vie periferiche anziché centrali
Monitoraggio inadeguato	Mancato aggiustamento del dosaggio di un farmaco perché il monitoraggio necessario (livelli ematici, segni vitali, valori di laboratorio) non è stato condotto o perché i cambiamenti sono stati ignorati	Confusioni dovute a prolungata somministrazione di dosi inferiori a quelle terapeutiche di fenitoina; eparina a dosaggi non ridotti nonostante l'aumento del tempo parziale di tromboplastina
Problemi di stoccaggio e di dispensazione del farmaco	Dispensazione mancata o ritardata del farmaco non spiegata da altre cause	Da 6 a 18 ore di ritardo nella ricezione di un antibiotico per un paziente con infezione grave
Errori di preparazione	Errori del farmacista o dell'infermiere nel calcolo o nella miscelazione del farmaco, con conseguenti dosaggi scorretti	Lorazepam in gocce preparato a concentrazioni troppo alte; eccessive dosi di vasopressina
Mancanza di standardizzazione	Errori di somministrazione da parte dell'infermiere derivanti da concentrazioni, schemi di dosaggio e velocità di infusione non standard	Overdose di 10 volte di fentanil epidurale a causa di una fiala a concentrazione non standard

Il setting

Il rischio di danno da farmaci in ospedale dipende dal tipo di reparto.

Il rischio di danno da farmaci in ospedale dipende dal tipo di reparto. I tassi, espressi come eventi avversi ogni 1.000 giorni-paziente per farmaco usato, erano 2 volte più alti nelle Unità di Terapia Intensiva e di Chirurgia [32]. Molti altri studi hanno mostrato elevati tassi di *medication error* nelle Unità di Terapia Intensiva [33-35]. Parte della spiegazione può risiedere nel fatto che il prescrittore può non avere accesso immediato a informazioni fondamentali, quali per esempio la presenza di allergie, di interazioni farmaco-farmaco o di condizioni mediche concomitanti [36].

I farmaci utilizzati nei reparti neonatali implicano rischi particolarmente alti di *medication error*, in parte perché i dosaggi usati per trattare bambini del peso di 1-2 kg sono molto ridotti rispetto a quelli somministrati a bambini più grandi, e le dimensioni delle fiale sono spesso pensate per il trattamento degli adulti. Almeno un terzo delle prescrizioni di farmaci endovena rilevate in una Unità Pediatrica richiedeva un decimo del contenuto di una singola fiala [37]. In un'analisi prospettica a 6 mesi sui *medication errors* in un grande ospedale israeliano, il reparto di Chirurgia aveva il più alto numero di errori, seguito dalla Medicina Interna [38]. Gli errori prescrittivi nei pazienti ambulatoriali sembravano meno comuni (7,6% in uno studio) [39].

Le condizioni di lavoro

Taxis et al. [40] hanno identificato talune condizioni, probabili fonti di errore, associate a *medication errors* nella somministrazione endovenosa.

In un'analisi prospettica sugli errori di prescrizione in ospedale [41] sono state riconosciute alcune fonti di errore associate a condizioni lavorative (livello del personale insufficiente, carico di lavoro eccessivo), gruppo di lavoro (mancanza di comunicazione), individuo (stanchezza, tensioni, mancanza di capacità o di conoscenze), nonché fattori relativi all'attività.

Nichols et al. hanno condotto interviste dirette a 26 membri dello staff medico coinvolti in *medication errors* [42]. Sono stati individuati 21 *slips* o *lapses* e 8 *mistakes* basati sulle conoscenze. Tutti gli errori di somministrazione e di dispensazione erano causati da disattenzioni o dimenticanze. I professionisti sanitari hanno risposto che *slips* o *lapses* si verificavano più spesso quando erano impegnati, stanchi o distratti. In un ampio studio di osservazione diretta sugli errori nella somministrazione dei farmaci in un ospedale pediatrico, il 27% delle somministrazioni di un anno presentava un errore [43]. Gli infermieri che lavoravano full-time nell'Unità avevano meno probabilità di compiere errori di questo tipo. Molti studi hanno riportato un aumento dell'incidenza di errori per stress [44,45], stanchezza [45-48] e oneroso carico lavorativo [41,49]. In uno studio di 12 mesi [50], interviste qualitative a infermieri che avevano compiuto un errore nella somministrazione di un farmaco hanno identificato specifici fattori che gli operatori percepivano come contribuenti all'errore, tra cui eccessivo carico lavorativo, scarse conoscenze interdisciplinari, interruzioni, perdita di concentrazione, stanchezza o malattia. I fattori individuati da infermieri psichiatrici in un altro studio erano eccessivo impegno, corsie rumorose, carenza di personale, scarsa comunicazione, confusione tra farmaci con nomi simili [51].

Il paziente

Una metanalisi ha mostrato che la proporzione di ricoveri ospedalieri per ADR giudicate prevenibili è molto più alta negli anziani che negli adulti più giovani. Gli errori sono significativamente più numerosi anche nei bambini.

Una metanalisi ha mostrato che la proporzione di ricoveri ospedalieri per ADR giudicate prevenibili è molto più alta negli anziani che negli adulti più giovani [52]. Una review di cartelle mediche da ospedali in due Stati americani ha evidenziato un'incidenza significativamente più elevata di eventi avversi prevenibili dovuti a farmaci nei soggetti di età superiore a 64 anni che in quelli di età compresa tra 16 e 64 anni (5% vs 3%) [53].

Gli errori sono significativamente più numerosi anche nei bambini. Uno studio condotto in ospedale sulle cartelle cliniche ha mostrato che il tasso di *near-miss* (quasi errore) nei bambini era 3 volte quello riscontrato nei pazienti adulti [54].

Raju et al. hanno svolto un'analisi prospettica sui report di incidenti in 4 anni in un'Unità di Terapia Intensiva pediatrica e neonatale [55]. Durante il periodo di studio, erano stati ricoverati 2.147 pazienti, con 315 *medication errors* rilevati. L'errore più comune riguardava la tempistica di intervento. Gli errori erano più frequenti durante il turno di giorno, probabilmente a causa del maggior numero di prescrizioni effettuate e dispensate nel corso della giornata.

Il farmaco

In una review retrospettiva sui *medication errors* in un periodo di 4 anni in un grande ospedale pediatrico [56], gli antibiotici erano i farmaci comunemente responsabili e la via endovenosa quella più frequentemente coinvolta (56%). In un ampio studio della durata di 9 anni sugli errori di prescrizione [57], gli antimicrobici (34%), i farmaci car-

Una review ha identificato tre classi più comunemente associate a ospedalizzazioni farmaco-correlate prevenibili: farmaci antiplastrinici, diuretici e antinfiammatori non steroidei.

diovascolari (16%) e gli agenti gastrointestinali (7%) erano le tre classi di farmaci maggiormente interessate da errori. Una review sistematica [58] ha identificato tre classi più comunemente associate a ospedalizzazioni farmaco-correlate prevenibili: farmaci antiplastrinici (inclusa aspirina), diuretici e antinfiammatori non steroidei. Secondo un'altra revisione [59], gli errori erano più probabili con farmaci somministrati per via intraoculare (OR 11; IC 95% 4,3-29) o per inalazione (OR 4; IC 95% 2,6-6,6). In uno studio prospettico, i responsabili del maggior numero di errori erano i farmaci antifettivi (39%) [39].

Epidemiologia dei *medication errors*: metodologia

Nonostante sia noto il rischio di errore associato agli interventi terapeutici, nell'ultimo decennio si è assistito a una drammatica rivalutazione della frequenza dei *medication errors* e delle loro conseguenze. L'importanza del problema è chiara, così come la necessità di un'accurata informazione sul tasso e sulla frequenza del fenomeno. Meno evidenti sono il modo in cui tale informazione epidemiologica può essere ottenuta e l'attendibilità dei dati finora raccolti. Le riserve circa l'affidabilità dei dati derivano soprattutto dalla grande variabilità delle stime [60].

Nella **Tab. 2** sono riportate le metodologie utilizzate per determinare le caratteristiche epidemiologiche dei *medication errors*.

Identificare i casi

Gli studi epidemiologici dovrebbero essere espliciti in merito alle assunzioni sottostanti alle valutazioni dei *medication errors*. Vi sono molti metodi per conteggiare gli errori, ma nessuno di questi è totalmente soddisfacente.

Revisione delle prescrizioni e delle cartelle ospedaliere. Gli studi che stimano gli errori nelle prescrizioni scritte si adattano molto bene al sistema delle farmacie ospedaliere, in cui il farmacista si muove tra i reparti controllando le cartelle dei farmaci, largamente utilizzate nel sistema britannico e in altri Stati [61]. Tale metodo può anche essere impiegato anche nelle farmacie di comunità. Gli esempi includono studi recenti di Jones [62] e Tesh et al. [63] e l'importante studio di Dean et al. [64]. Il metodo è mol-

Tabella 2 Elenco dei metodi usati in epidemiologia per l'identificazione dei *medication errors*

Metodo	Caratteristiche	Limiti	Risorse e costi
Revisione delle cartelle	Retroattivo; dati disponibili; comunemente utilizzato; criteri standardizzati; gold standard per individuare eventi avversi	Difficile; dispendioso; richiede criteri di pianificazione e indicatori; scarsamente efficace nell'individuare errori latenti e <i>medication errors</i>	Addestramento dei revisori e tempo (infermieri, farmacisti, studenti, medici)
Dati di prescrizione	Dati locali; in grado di individuare errori latenti ed eventi avversi	Implicazioni legali	Addestramento dei revisori e tempo
Segnalazioni accidentali (eventi "sentinella")	Dati di alta qualità; <i>root cause analysis</i> individua errori latenti ed errori attivi; produzione di report e alert; rilevazione di eventi avversi	Individua solo eventi/morti gravi o non spiegati; tassi sottostimati (per colpa o timore di punizione); rileva poco i <i>medication errors</i>	Analisi della causa primaria
Segnalazioni volontarie	Report e alert; feedback e azioni correttive; rilevazione di <i>medication errors</i>	Qualità variabile; under-reporting; cultura della colpa; problemi di integrazione dei dati	Tempo per feedback e analisi
Analisi dei dati amministrativi	Dati disponibili e retroattivi; semplice; standardizzata; potenzialità statistica	Assenza di dati clinici	Valutazione routinaria
Monitoraggio via computer	<i>Prescribing faults</i> , <i>prescription errors</i> ed errori di dispensazione	Scarsa qualità del software; rischi futuri non determinati	Elevati costi del software e dell'implementazione
Osservazione diretta	Dati di buona qualità sugli errori di somministrazione	Dispendiosa; difficoltà nell'attuazione	Addestramento degli infermieri
Monitoraggio del paziente	Sviluppo futuro	Attività non standardizzate (interviste, questionari, gruppi appositi ecc.)	Addestramento degli infermieri

L'avvento della informatizzazione delle prescrizioni mediche ha aperto la possibilità di un monitoraggio automatico dei medication errors.

to diffuso [65]. Questi studi cercano di identificare piccole deviazioni da un atteggiamento ideale che non arreca danno, non riuscendo a intercettare errori più a valle nel processo terapeutico. Rivedendo sei studi su errori di prescrizione, Bobb et al. hanno rilevato una differenza di 30 volte nell'incidenza di errori riportata [66].

L'esame delle cartelle mediche (*chart review*) è stato ampiamente impiegato [67,68]. Una comprensione più completa dei *medication errors* e delle loro conseguenze negative può derivare dalla raccolta di un gran numero di informazioni: resoconti di dimissione, note procedurali, appunti del medico, report di laboratorio, prescrizioni mediche e note degli infermieri o di altri operatori [69]. L'esistenza di molte fonti di dati aiuta a compensare l'incompletezza di ciascuna fonte.

L'avvento della informatizzazione delle prescrizioni mediche ha aperto la possibilità di un monitoraggio automatico dei *medication errors*. Sebbene la teoria sia incoraggiante e i risultati siano evidenti, esistono problemi nella definizione di standard di specificità e sensibilità. In uno studio [70], il rilevamento tramite computer da parte di un operatore è stato confrontato con la ricerca automatica basata su algoritmi per l'identificazione di un "segnale", includendo interruzione del farmaco, riduzione dei dosaggi, prescrizione di antidoti noti o di specifici test di laboratorio. Per superare i problemi di specificità, ogni segnale è stato valutato in dettaglio da un farmacista clinico. In 18 mesi, 9 eventi sono stati riportati dall'operatore, mentre 731 sono stati individuati tramite algoritmo su computer, integrato dalla collaborazione del farmacista; tuttavia, i tassi di falso positivo non sono stati valutati. In uno studio simile [71], l'88% di segnali relativi a fenitoina era falso positivo.

Osservazione diretta della somministrazione del farmaco. Il processo terapeutico può essere osservato direttamente [72]. Barker et al. [73,74] hanno fatto ricorso a osservatori addestrati, perlopiù infermieri, per confrontare le dosi prescritte e quelle somministrate, determinando una delle principali modalità favorevoli all'incidenza di errori [75]. Si rilevano errori frequenti anche quando l'attività dell'osservatore è palese e i soggetti sorvegliati hanno fornito un consenso informato [76].

Misurazione della quantità di farmaco somministrata. Il risultato finale di calcolo del dosaggio, prescrizione e preparazione per la somministrazione di un'infusione endovenosa è la soluzione che, di fatto, viene somministrata e la sua concentrazione è una misura del tasso complessivo di errore. Sono state osservate deviazioni sostanziali dalla dose prescritta, con conseguenze clinicamente importanti quando i dosaggi erano critici, come nel caso delle catecolamine in terapia intensiva [77]. Gli studi su regimi di infusione complessi, per esempio per l'acetilcisteina endovenosa, mostrano tassi di errore sorprendentemente alti: solo un terzo delle preparazioni aveva concentrazioni entro il 10% del valore corretto [78].

Valutazione di segnalazioni spontanee. Idealmente, tutti i medici dovrebbero riconoscere e riportare i propri errori, in modo da chiarire le cause più comuni e migliorare il sistema. Organizzazioni come l'americana Food and Drug Administration, lo US Institute for Safe Medication Practices e la National Patient Safety Agency in Gran Bretagna, che raccolgono le segnalazioni spontanee di errore, sono state in grado di elaborare avvertenze su rischi gravi, per esempio il rischio di errori di dosaggio nell'uso di flush di eparina nei neonati [79] e il rischio di sovradosaggio di midazolam durante la sedazione conscia [80]. I pattern di segnalazione spontanea sono stati utilizzati per determinare i tassi di errore [56,81]. Tuttavia, è poco probabile ottenere informazioni epidemiologiche affidabili quando i segnalatori differiscono enormemente nella scelta delle informazioni da riportare. Anche nella segnalazione di ADR, quando il segnalatore non rischia azioni disciplinari, ma non solo, è noto il problema dell'under-reporting. Un importante studio in ospedale ha mostrato che sono state segnalate meno del 10% di tutte le reazioni avverse gravi da farmaci [82].

Raccolta di segnalazioni di medication errors. Nell'importante Boston Study [32], i ricercatori hanno chiesto informazioni a farmacisti, infermieri e altro personale, senza interrogare i medici. In una survey [83] tramite questionario, a medici al primo anno di

attività è stato chiesto di ricordare gli errori commessi in somministrazioni endovena; il tasso di risposta è stato dell'80%. Uno studio italiano condotto in un'Unità di Terapia Intensiva [84] ha mostrato che la segnalazione da parte del personale rilevava solo metà degli eventi individuati tramite osservazione diretta.

Revisione delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di mortalità. Una grande quantità di informazioni ospedaliere è oggi disponibile in formato elettronico e può essere analizzata in maniera sistematica, sebbene i suggerimenti per la classificazione dei dati tramite algoritmi bayesiani [85] non sembrano essere stati largamente adottati. Questa tendenza può cambiare alla luce dell'accumularsi di evidenze sulla maggiore capacità dei software dedicati di identificare gli errori rispetto alla segnalazione spontanea [86]. Le ricerche di medici legali su morti non naturali possono fornire informazioni più complete, ma sono soggette a bias da under-reporting [87].

Analizzare i dati

A volte i dati raccolti sono accettati come indicatori di errore, talvolta perché gli stessi segnalatori o i responsabili della rilevazione li considerano tali. Ciò determina inevitabilmente bias di osservazione e sostanziali differenze nei tassi riportati da osservatori diversi.

Errore e danno. A volte i dati raccolti sono accettati come indicatori di errore, talvolta perché gli stessi segnalatori o i responsabili della rilevazione li considerano tali. Ciò determina inevitabilmente bias di osservazione e sostanziali differenze nei tassi riportati da osservatori diversi [64]. Molti studi, tuttavia, hanno incorporato forme di analisi per decidere se un evento avverso sia correlato alla terapia farmacologica (valutazione del nesso di causalità), se l'evento sia "prevenibile" (caratteristica spesso usata come surrogato per assegnare un evento alla categoria dei *medication errors*, diversamente da una reazione avversa inevitabile a un farmaco) e in che misura l'evento abbia causato, o avrebbe potuto causare, danno (valutazione dell'impatto, dell'outcome). Bates et al. [32], per esempio, hanno chiesto a due valutatori indipendenti di discriminare un "evento avverso a un farmaco" (espressione inappropriata che intende definire una sospetta reazione avversa a un farmaco e/o un *medication error* dannoso), se fosse considerabile come errore (prevenibile) e quale fosse la gravità. In un altro studio, due farmacisti hanno valutato indipendentemente la documentazione di possibili errori e successivamente un medico ha esaminato i casi individuati [88]. L'algoritmo di Naranjo, disegnato per migliorare la valutazione delle reazioni avverse da farmaci, è spesso impiegato per stabilire il nesso di causalità [70].

Prevenibilità dell'errore. La prevenibilità è spesso stata valutata con i criteri di Hallas [89] o derivazioni; talvolta viene stimata con la scala di Likert [90]. Gli studi hanno valutato le ospedalizzazioni causate da danni prevenibili correlate ai farmaci [58]. Tuttavia, è limitato il sostegno teorico al concetto di prevenibilità dei *medication errors* e sono poche le ricerche che hanno dimostrato l'effettiva prevenibilità degli errori ritenuti prevenibili.

Gravità dell'errore. Nei diversi studi, la gravità è stata distinta in due [64], tre [91,92] o quattro [55] categorie, e talvolta è stata validata la riproducibilità interosservatore della categorizzazione [93]. L'americano National Coordinating Council definisce nove categorie, e le stime concordano quando si usa una forma modificata di tale categorizzazione per descrivere la gravità [94]. A questo scopo sono anche state impiegate le scale di Likert [54] e altre scale numeriche [95,96].

Definire il denominatore

Il denominatore è una misura dell'esposizione al rischio, cioè alla probabilità che l'esposizione risulti dannosa. La definizione del denominatore è perciò importante sia nell'interpretazione sia nei confronti. Come per altri aspetti del problema, esiste disaccordo. Quando la discussione si focalizza sul singolo paziente, l'occorrenza anche di un solo evento dannoso e l'entità totale del danno sono rilevanti. Ciò non risolve il problema, dal momento che il rischio per il paziente è funzione dell'esposizione al danno (per esempio numero di medicine, via di somministrazione e durata dell'ospedalizzazione). Nella prevenzione dell'errore, l'attenzione al prescrittore, anziché al paziente, deve essere proporzionale alle possibilità di errore che potenzialmente o effettivamente originano un danno. Allan et al. [97] hanno proposto l'uso della "opportunità complessiva

di errore”, ma tale concetto è stato talvolta interpretato come il numero di prescrizioni volontarie più il numero di farmaci somministrati senza esplicita prescrizione [43], altre volte come il numero di errori occorsi in ogni step del processo, oppure come gli errori sia nella fase di dosaggio sia nel processo terapeutico [98]. Gli errori che occorrono precocemente nelle fasi di trattamento sono più facilmente identificati rispetto a quelli che si verificano in seguito [99]. In altre circostanze, il controllo dei processi intercetta circa il 90% degli errori [100]. Ciò implica che non tutti gli errori individuati in ogni fase abbiano una ricaduta sul paziente e introduce un'altra difficoltà nel modeling dei tassi di errore.

A oggi sono pochi gli studi in cui l'impatto degli errori, per esempio il prodotto della frequenza con cui si presentano e del danno che ne risulta, è stato esplicitamente calcolato. Uno studio in cui è stata condotta questa valutazione, e in cui la criticità era stimata includendo la probabilità di individuazione dell'errore nell'analisi del rischio, ha fornito indicazioni molto forti a favore di sistemi più sicuri di somministrazione intraospedaliera delle terapie oncologiche [56].

Bibliografia

- [1] Medication errors. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):589-695.
- [2] Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 2006;29(11):1011-22.
- [3] Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf* 2009;32(2):99-110.
- [4] Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;28(10):851-70.
- [5] Oxford English Dictionary [online]. <http://ezproxy.ouls.ox.ac.uk:2118/entrance.dtl> (last accessed 2 February 2009).
- [6] Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To Err Is Human: Building a safer health system*. Washington, DC: Institute of Medicine, 1999.
- [7] Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? *Qual Saf Health Care* 2005;14(5):358-63.
- [8] Reason JT. *Human Error*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
- [9] Kirwan B (ed). *Human-Error Analysis*. London: Taylor & Francis, 1994: pp. 79-182.
- [10] Fennerty A, Dolben J, Thomas P, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6426):1268-70.
- [11] Norman DA. Categorization of action slips. *Psychol Rev* 1981;88:1-15.
- [12] Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982;298(1089):199-209.
- [13] McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care* 2010 Jan 11. [Epub ahead of print.]
- [14] Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997;277(4):312-7.
- [15] Perlstein PH, Callison C, White M, et al. Errors in drug computations during newborn intensive care. *Am J Dis Child* 1979;133(4):376-9.
- [16] Koren G, Barzilay Z, Modan M. Errors in computing drug doses. *Can Med Assoc J* 1983;129(7):721-3.
- [17] Kozler E, Seto W, Verjee Z, et al. Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department. *BMJ* 2004;329(7478):1321.
- [18] Rowe C, Koren T, Koren G. Errors by paediatric residents in calculating drug doses. *Arch Dis Child* 1998;79(1):56-8.
- [19] Parshuram CS, To T, Seto W, et al. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ* 2008;178(1):42-8.
- [20] Nolan TW. System changes to improve patient safety. *BMJ* 2000;320(7237):771-3.
- [21] Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, et al. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):769-76.
- [22] Lambert BL, Chang KY, Lin SJ. Effect of orthographic and phonological similarity on false recognition of drug names. *Soc Sci Med* 2001;52(12):1843-57.
- [23] Davis TC, Wolf MS, Bass PF 3rd, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med* 2006;145(12):887-94.
- [24] Apkon M, Leonard J, Probst L, et al. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care* 2004;13(4):265-71.
- [25] Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):35-43.
- [26] Patterson ES, Woods DD, Cook RI, Render ML. Collaborative cross-checking to enhance resilience. *Cogn Tech Work* 2007;9:155-62.
- [27] McManus IC, Vincent CA. Selecting and educating safer doctors. In: Vincent C, Ennis M, Audley RJ (eds). *Medical Accidents*. Oxford: Oxford University Press, 1996: pp. 80-105.
- [28] Abeysekera A, Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia* 2005;60(3):220-7.
- [29] Kozler E, Scolnik D, Macpherson A, et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics* 2002;110(4):737-42.
- [30] Mandal K, Fraser SG. The incidence of prescribing errors in an eye hospital. *BMC Ophthalmol* 2005;5:4.
- [31] Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7642):488-91.
- [32] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34.
- [33] Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20(4):178-82.

- [34] Tissot E, Cornette C, Demoly P, et al. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25(4):353-9.
- [35] Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, et al. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med* 2001; 27(10):1592-8.
- [36] Ridley SA, Booth SA, Thompson CM. Prescription errors in UK critical care units. *Anaesthesia* 2004;59(12):1193-200.
- [37] Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(6):F483-4.
- [38] Lustig A. Medication error prevention by pharmacists. An Israeli solution. *Pharm World Sci* 2000;22(1):21-5.
- [39] Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, et al. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J Gen Intern Med* 2005; 20(9):837-41.
- [40] Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care* 2003;12(5):343-7.
- [41] Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002; 359(9315):1373-8.
- [42] Nichols P, Copeland TS, Craib IA, et al. Learning from error: identifying contributory causes of medication errors in an Australian hospital. *Med J Aust* 2008;188(5):276-9.
- [43] Prot S, Fontan JE, Alberti C, et al. Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients. *Int J Qual Health Care* 2005; 17(5):381-9.
- [44] Reilley S, Grasha AF, Schafer J. Workload, error detection, and experienced stress in a simulated pharmacy verification task. *Percept Mot Skills* 2002;95(1):27-46.
- [45] Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000; 320(7237):745-9.
- [46] Gander PH, Merry A, Millar MM, Weller J. Hours of work and fatigue-related error: a survey of New Zealand anaesthetists. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(2):178-83.
- [47] Gaba DM. Human error in anesthetic mishaps. *Int Anesthesiol Clin* 1989;27(3):137-47.
- [48] Gravenstein JS, Cooper JB, Orkin FK. Work and rest cycles in anesthesia practice. *Anesthesiology* 1990;72(4):737-42.
- [49] Seki Y, Yamazaki Y. Effects of working conditions on intravenous medication errors in a Japanese hospital. *J Nurs Manag* 2006;14(2):128-39.
- [50] Gladstone J. Drug administration errors: a study into the factors underlying the occurrence and reporting of drug errors in a district general hospital. *J Adv Nurs* 1995;22(4):628-37.
- [51] Haw CM, Dickens G, Stubbs J. A review of medication administration errors reported in a large psychiatric hospital in the United Kingdom. *Psychiatr Serv* 2005;56(12):1610-3.
- [52] Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24(2):46-54.
- [53] Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 2000;320(7237):741-4.
- [54] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
- [55] Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, et al. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet* 1989;2(8659):374-6.
- [56] Ross LM, Wallace J, Paton JY. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Arch Dis Child* 2000;83(6):492-7.
- [57] Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med* 1997; 157(14):1569-76.
- [58] Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):136-47.
- [59] Fijn R, Van den Bemt PM, Chow M, et al. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(3):326-31.
- [60] Leape LL. A systems analysis approach to medical error. *J Eval Clin Pract* 1997;3(3):213-22.
- [61] Lesar TS, Briceland LL, Delcours K, et al. Medication prescribing errors in a teaching hospital. *JAMA* 1990;263(17):2329-34.
- [62] Jones DR. Errors on doctors' prescriptions. *J R Coll Gen Pract* 1978;28(194):543-5.
- [63] Tesh DE, Beeley L. Errors of drug prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2(5):403-9.
- [64] Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care* 2002;11(4):340-4.
- [65] Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9(5):R516-21.
- [66] Bobb A, Gleason K, Husch M, et al. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med* 2004;164(7):785-92.
- [67] Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324(6):370-6.
- [68] Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001;322(7285): 517-9.
- [69] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004;13(4):306-14.
- [70] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):221-5.
- [71] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. Development of a computerized adverse drug event monitor. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1991:23-7.
- [72] Ridge KW, Jenkins DB, Noyce PR, Barber ND. Medication errors during hospital drug rounds. *Qual Health Care* 1995;4(4):240-3.
- [73] Barker KN, Mikeal RL, Pearson RE, et al. Medication errors in nursing homes and small hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1982;39(6):987-91.
- [74] Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1897-903.
- [75] Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(5):436-46.
- [76] Han PY, Coombes ID, Green B. Factors predictive of intravenous fluid administration errors in Australian surgical care wards. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):179-84.

- [77] Allen EM, Van Boerum DH, Olsen AF, Dean JM. Difference between the measured and ordered dose of catecholamine infusions. *Ann Pharmacother* 1995;29(11):1095-100.
- [78] Ferner RE, Langford NJ, Anton C, et al. Random and systematic medication errors in routine clinical practice: a multicentre study of infusions, using acetylcysteine as an example. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(5):573-7.
- [79] Food and Drug Administration. More heparin dosing errors with neonates [online]. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=82#9 (last accessed 2 January 2009).
- [80] National Patient Safety Agency. Reducing risk of overdose with midazolam injection in adults [online]. www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/rapidrr/reducing-risk-of-overdose-with-midazolam-injection-in-adults/ (last accessed 2 January 2009).
- [81] Webb RK, Currie M, Morgan CA, et al. The Australian Incident Monitoring Study: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993;21(5):520-8.
- [82] Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(4):423-9.
- [83] Teahon K, Bateman DN. A survey of intravenous drug administration by preregistration house officers. *BMJ* 1993;307(6904):605-6.
- [84] Capuzzo M, Nawfal I, Campi M, et al. Reporting of unintended events in an intensive care unit: comparison between staff and observer. *BMC Emerg Med* 2005;5(1):3.
- [85] Visweswaran S, Hanbury P, Saul M, Cooper GF. Detecting adverse drug events in discharge summaries using variations on the simple Bayes model. *AMIA Annu Symp Proc* 2003:689-93.
- [86] Melton GB, Hripcsak G. Automated detection of adverse events using natural language processing of discharge summaries. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(4):448-57.
- [87] Ferner RE, Whittington RM. Coroner's cases of death due to errors in prescribing or giving medicines or to adverse drug reactions: Birmingham 1986-1991. *J R Soc Med* 1994;87(3):145-8.
- [88] Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2014-8.
- [89] Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228(2):83-90.
- [90] Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* 2004;351(18):1838-48.
- [91] Neville RG, Robertson F, Livingstone S, Crombie IK. A classification of prescription errors. *J R Coll Gen Pract* 1989;39(320):110-2.
- [92] Grasso BC, Genest R, Jordan CW, Bates DW. Use of chart and record reviews to detect medication errors in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2003;54(5):677-81.
- [93] Taxis K, Dean B, Barber N. The validation of an existing method of scoring the severity of medication administration errors for use in Germany. *Pharm World Sci* 2002;24(6):236-9.
- [94] Snyder RA, Abarca J, Meza JL, et al. Reliability evaluation of the adapted National Coordinating Council Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) index. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(9):1006-13.
- [95] Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(2):124-32.
- [96] Flaatten H, Hevroy O. Errors in the intensive care unit (ICU). Experiences with an anonymous registration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(6):614-7.
- [97] Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):555-71.
- [98] Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* 2003;326(7391):684.
- [99] Ferner RE. Medication errors that have led to manslaughter charges. *BMJ* 2000;321(7270):1212-6.
- [100] Kirwan B. *A Guide to Practical Human Reliability Assessment*. London: Taylor and Francis, 1994.