



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN  
**MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE  
SANITARIA**

INDIRIZZO

**Emato-oncologia, genetica, malattie rare e medicina predittiva**

VENTOTTESIMO CICLO

**La Centralizzazione e l'informatizzazione delle terapie antiblastiche  
come strumento di gestione del rischio clinico e di governo delle  
risorse nell'UO di Onco-ematologia Pediatrica dell'Azienda  
Ospedaliera di Padova**

**Direttore della scuola:** Ch.mo Prof. G. Basso

**Supervisore:** Dott.ssa M.G. Petris

Dottoranda: Dott.ssa Francesca Temporin



*alla mia famiglia*



## **Abstract**

### **La Centralizzazione e l'informatizzazione delle terapie antitumorali come strumento di gestione del rischio clinico e di governo delle risorse nell'UO di Onco-ematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova**

#### **Introduzione**

La sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori in terapia farmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria. Gli errori si manifestano soprattutto durante i tre principali steps del processo terapeutico: prescrizione, allestimento, somministrazione. La prevalenza degli errori si verifica con i farmaci oncologici per il loro basso indice terapeutico, per la difficoltà di gestione, per il tipo di pazienti a cui sono destinati.

Alla luce di queste premesse riguardanti il Rischio Clinico, in oncologia, la centralizzazione in Farmacia dell'allestimento delle terapie deve essere considerata un importante strumento per la gestione del Rischio e la Sicurezza del paziente. A questo proposito l'Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova (AOP), è uno dei principali reparti interessati data la quantità di attività clinico-assistenziale e l'eterogeneità dei pazienti nei quali la precisione della preparazione oncologica e la personalizzazione della terapia, diventano un requisito indispensabile.

#### **Materiali e metodi**

1. Rilevazione dell'attività del reparto (DEG) e del Day Hospital (DH) mediante indicatori gestionali
2. Rilevazione delle prescrizioni informatizzate delle terapie antitumorali mediate il sistema informatico "Oncosys"

### 3. Rilevazione e classificazione dei farmaci in uso

#### **Risultati**

Nei tre anni analizzati tra il 2013 e io 2015, il numero di pazienti trattati è aumentato da 191 a 245 ne 2015. Dall'analisi delle patologie, risultano essere predominanti le Leucemie (35%) e Sarcomi (16%). I farmaci maggiormente prescritti sono risultati essere Citarabina, Metotressato e Vincristina. Analizzando i farmaci divisi per dose, emerge l'alto dosaggio prescritto di Ifosfamide e Metotressato. Analizzando la riduzione degli sprechi di farmaco derivanti dalla centralizzazione delle terapie antitumorali, risulta che rispetto al 2012, si ha una riduzione del consumo di farmaci nel 2015 di circa € 155.224. Analizzando le segnalazioni di Incident Reporting inviate al servizio del Rischio Clinico dell'AOP, si può notare una notevole riduzione: da 17 segnalazioni ne 2012 a 9 nel 2015

#### **Conclusioni**

Sempre di più emerge la richiesta di contribuire attivamente al processo di cura, con il compito di coniugare le esigenze di salute a quelle della sostenibilità dei costi.

La continua collaborazione tra Medico, Farmacista e Infermiere, è determinante nella riduzione degli errori di terapia e i costi sanitari conseguenti, intervenendo in ognuna delle fasi che caratterizzano il percorso del farmaco in ospedale. La Centralizzazione delle terapie antitumorali diventa uno strumento essenziale non solo per la gestione del Rischio e la Sicurezza del paziente ma anche nella razionalizzazione delle risorse.

## **Abstract**

**Centralisation and informatisation of antineoplastic therapies as an instrument for clinical risk management and governance of resources in the Pediatric Hematology and Oncology Department of Padova Hospital.**

### **Introduction**

Patient's safety and reduction of medication errors are one of the fundamental goals of the Healthcare system. Medication errors occur especially during the 3 main steps of the patient care pathway: drugs prescription, preparation and administration. A large number of this type of errors involve antineoplastic drugs because of their narrow therapeutic index, their difficult management, the kind of patients they are addressed to.

Considering the premises about clinical risk management, centralisation of antineoplastic drugs preparation within the Hospital Pharmacy has to be considered an important mean to improve patient's safety while minimizing clinical risk. Centralisation process is of particular interest for Padova Hospital Department of Pediatric Hematology and Oncology because of the high rate of clinical care activity and the heterogeneity of patients, as each of them need high precision level in the drug preparation and personalisation of the therapy.

### **Material and methods**

- Collection of data concerning Day Hospital and Inpatient Clinic through performance indicators
- Collection of electronic antineoplastic drug prescriptions through the Hospital management system called Oncosys
- Classification of the drugs used

## **Results**

Over the considered period, from 2013 to 2015, the number of patients treated increased from 191 to 245. The analysis of the pathologies highlighted the prevalence of Leukemia (35%) and Sarcoma (16%). Cytarabine, Methotrexate and Vincristine have been the most prescribed drugs, while Ifosfamide and Methotrexate showed the highest dosages. Thanks to the centralisation process, waste of drugs during preparation steps was considerably reduced, saving more than 155.224 €. Also the number of warnings collected by the Hospital Clinical Risk Management Services decreased from 17 in 2012 to 9 in 2015.

## **Conclusions**

It is clear how important is becoming the active contribution to the entire care process and how crucial is combining healthcare needs with cost optimization. Active and incessant collaboration between physician, pharmacist and nurse is therefore crucial in the reduction of medication errors and optimisation of Healthcare resources, working together throughout the whole process that involve drugs management inside the Hospital. Centralisation of antineoplastic drugs preparation thus become an essential instrument not only for clinical risk and patient's safety management, but also for resources rationalisation.

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUZIONE   | 10 |
| 1.1 La cultura della sicurezza e la gestione del rischio clinico.....   | 10 |
| 1.2 Linee Guida e Raccomandazioni Ministeriali.....   | 13 |
| 1.3 L’allestimento centralizzato delle Terapie Antitumorali come<br>strumento nella gestione del rischio clinico. ....  | 14 |
| 1.4 Individuazione dell’UO di Oncologia Pediatrica come starter<br>per l’avvio della gestione centralizzata delle terapie farmacologiche<br>nell’Azienda Ospedaliera di Padova..... | 18 |
| 2. SCOPO DELLO STUDIO   | 22 |
| 3. MATERIALI E METODI   | 23 |
| 3.1 Attività di Reparto e di DH mediante indicatori gestionali. ....  | 23 |
| 3.2 Prescrizione informatizzata tramite Oncosys.....  | 25 |
| 3.3 Farmaci in uso nelle UO coinvolte da dati gestionali.....   | 27 |
| 3.4 Inquadramento dei principali protocolli in uso .....  | 28 |
| 3.5 Farmaci utilizzati .....  | 29 |
| 4. RISULTATI  | 30 |
| 4.1 Rilevare l’attività del reparto e del DH mediante indicatori gestionali<br>(analisi dei ricoveri).....  | 30 |
| 4.2 Rilevazione e classificazione dei farmaci in uso nelle UO coinvolte da<br>dati gestionali (15).....   | 33 |
| 4.3 Centralizzazione delle terapie antitumorali.....  | 34 |
| 4.3.1 Farmaci .....   | 36 |
| 4.3.2 Analisi della Centralizzazione delle terapie antitumorali .....   | 45 |
| 4.3.3 Farmaci chemioterapici prescritti.....  | 48 |
| 4.4 Analisi economica della Centralizzazione delle terapie antitumorali   | 51 |
| 4.5 La Centralizzazione come strumento per la gestione del rischio.....   | 54 |
| 5. DISCUSSIONE  | 55 |
| 6. CONCLUSIONI  | 60 |
| BIBLIOGRAFIA  | 62 |



## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 La cultura della sicurezza e la gestione del rischio clinico.**

La sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori in terapia farmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria. L'importanza è tale che il Ministero della Salute ha varato una serie di raccomandazioni a cui le strutture sanitarie devono riferirsi. In virtù di tale principio l'Azienda Ospedaliera di Padova ha assunto la Promozione della Sicurezza del Paziente come dimensione fondamentale della qualità dei servizi offerti, come dimostra l'avviamento del "Progetto Sicurezza del Paziente 2010-2012", con Delibera del direttore Generale n.952 del 09/09/2010, in ottemperanza a quanto prevede la DGRV 1831 del 01/07/2008.(1)

Tale modello organizzativo coinvolge più attori all'interno dell'Azienda, prevedendo la partecipazione anche del Servizio di Farmacia con un Farmacista referente per l'area del Rischio Clinico relativamente alla gestione delle terapie Farmacologiche.

In tale contesto è nata la necessità di rivedere il sistema di gestione della terapia farmacologica in aree particolarmente delicate.

Infatti anche il Ministero della Salute, tramite AIFA, pone come obiettivo quello di garantire l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute (2).

I Sistemi Sanitari moderni sono impegnati a governare l'alta complessità derivante dai numerosi elementi umani e tecnologici che li compongono, orientando le attività verso standard di qualità in risposta alle esigenze di salute. I presupposti per il miglioramento della qualità sono la gestione della Sicurezza dei pazienti e l'attuazione di misure di gestione del Rischio Clinico.

La Sicurezza dei pazienti è una priorità che il nostro Servizio Sanitario si pone a garanzia della qualità ed equità delle cure prestate su tutto il territorio nazionale.

Le politiche di gestione del rischio, volte sia alla prevenzione degli errori evitabili sia al contenimento dei loro possibili effetti dannosi, e quindi, in ultima analisi, alla garanzia della Sicurezza dei pazienti, costituiscono il sistema di gestione del Rischio Clinico (processo sistematico, comprendente sia la dimensione clinica sia quella gestionale, che impiega un insieme di metodi, strumenti e azioni che consentono di identificare, analizzare, valutare e trattare i rischi al fine di migliorare la Sicurezza dei pazienti) (4).

### **La Gestione del Rischio Clinico: approccio sistemico e aspetti culturali**

Nelle organizzazioni complesse, la maggior parte degli incidenti è generata dall'interazione fra le diverse componenti del sistema: tecnologica, umana ed organizzativa.

Charles Vincent, esperto internazionale del Rischio Clinico, ha identificato le seguenti cinque classi di fattori che determinano il grado di rischio di un sistema:

1. fattori organizzativi e gestionali;
2. ambiente operativo;
3. gruppo di lavoro;
4. fattori individuali dell'operatore;
5. caratteristiche del paziente.

La conoscenza dei fattori causali o contribuenti al verificarsi di possibili errori è presupposto fondamentale per la costruzione di percorsi destinati a migliorare la qualità dell'assistenza, delle strutture e degli aspetti organizzativi. Per far questo è fondamentale che avvenga un cambiamento culturale, che valorizzi le competenze professionali e nello stesso tempo coinvolga gli operatori nella gestione della qualità aziendale. In un'organizzazione in cui la sicurezza è posta tra le principali priorità, la realizzazione di programmi relativi ad essa, sono importanti quanto la loro stessa definizione: una "cultura positiva" è frutto della comunicazione tra operatori, basata sulla reciproca stima e sulla condivisione dell'importanza di attuare misure preventive.

Le caratteristiche della cultura della Sicurezza evidenziate da uno dei più importanti studiosi, James Reason sono:

- **competenza:** i professionisti hanno precisa conoscenza dei fattori tecnici, organizzativi, ambientali ed umani che concorrono a determinare gli errori;
- **equità:** vi è nell'organizzazione un clima di fiducia che favorisce la segnalazione di rischi ed errori da parte degli operatori i quali sono consapevoli di ciò che mette a rischio la sicurezza;
- **considerazioni delle segnalazioni:** sia il personale sia la direzione strategica sono consapevoli dell'importanza dell'accuratezza dei dati e premiano la segnalazione degli errori e dei quasi errori (*near miss*);
- **flessibilità:** la responsabilità di adottare soluzioni immediate per la sicurezza viene attribuita a chi lavora sul campo.

### **La Farmacia e il Rischio clinico**

Il ruolo della Farmacia nella gestione del Rischio Clinico emerge nel documento, redatto da una Commissione tecnica ministeriale, "*Risk Managment in Sanità: il problema degli errori*"(5). In questo documento, che riprende le indicazioni inserite nell'ASHP (American Society of Health-System Pharmacy), pone l'attenzione alla collaborazione diretta tra Farmacista, Medici ed Infermieri in tutte le fasi della gestione della terapia farmacologica (3).

In sintesi, nel testo le strategie adottate al fine di ridurre gli errori sono essenzialmente:

- Adozione di sistemi computerizzati di registrazione della terapia
- Gestione e distribuzione dei farmaci in dose unitaria
- Partecipazione attiva del Farmacista Clinico nella gestione della terapia.

Tra le numerose attività avviate dal Ministero della Salute in tal senso, va evidenziato, nel contesto di questo studio, la stesura di una serie di Raccomandazioni, con lo scopo di fornire strumenti efficaci in grado di ridurre i rischi e promuovere l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori, ma soprattutto per sollecitare a livello aziendale risposte per un

cambiamento positivo di sistema. Le dodici Raccomandazioni finora prodotte sono state condivise con Regioni e Province autonome (PA), esperti internazionali e nazionali, Società scientifiche e rappresentanti delle Associazioni dei cittadini. Le Direzioni Aziendali sono state invitate all'implementazione delle Raccomandazioni oppure a predisporre e monitorare l'adozione di una propria procedura per la corretta gestione dei farmaci in Ospedale, tenendo conto delle risorse economiche disponibili, delle prestazioni erogate, della organizzazione interna.

Sul sito del Ministero della Salute ([www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp](http://www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp)) sono disponibili i documenti relativi alle iniziative avviate dalla Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, nell'ambito della Sicurezza dei pazienti.

## 1.2 Linee Guida e Raccomandazioni Ministeriali

I presupposti per questo studio sono stati la comprensione e la contestualizzazione di Linee guida e Raccomandazioni di seguito dettagliate.

- “**Guidelines** on Preventing Medication Errors in Hospitals”. American Society of Hospital Pharmacy [www.ahsp.org](http://www.ahsp.org) (Am J Hosp Pharm 1993; 50: 30) (3, 17, 18, 19)
- “**Recommendations** from the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention”. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention 19.03.1999. [www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)
- “**Raccomandazione N. 7** Prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia”- Ministero della Salute- Settembre 2007: [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)
- “**Raccomandazione N. 14** Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici: [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

In particolare le Raccomandazioni n.7 e 14 indicano i percorsi da seguire al fine di limitare gli errori nel processo di gestione del Farmaco in ambito ospedaliero.

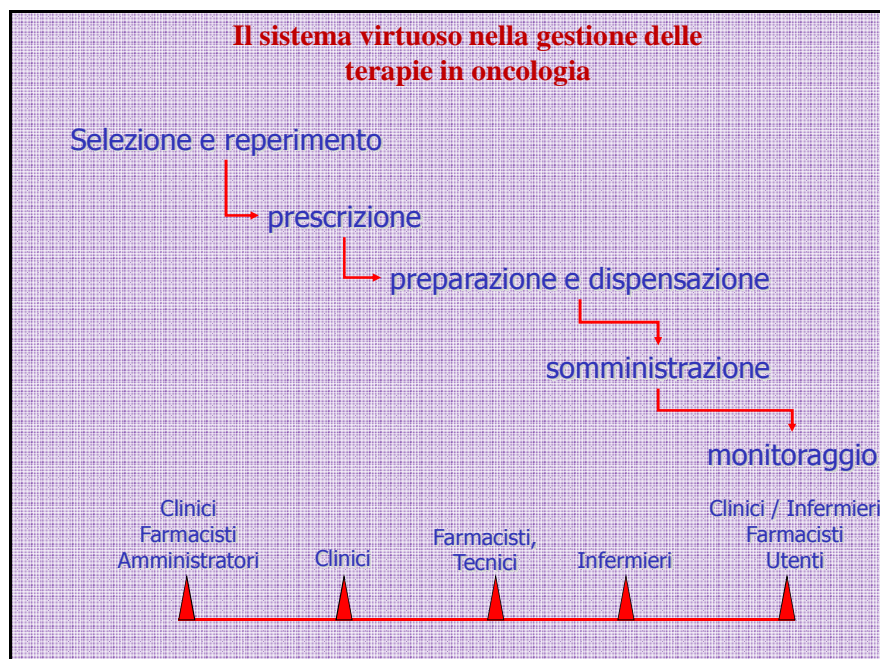
Gli interventi da attuare per la prevenzione degli eventi avversi in corso di terapia farmacologica in ambito ospedaliero riguardano vari aspetti. Particolare attenzione va rivolta all’**“uso off-label”** dei farmaci e ai **“farmaci ad alto livello di attenzione”**, che devono essere impiegati con particolare cura a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico, dell’alto rischio di interazioni. (4)

Fra le iniziative prioritarie che un’Azienda Sanitaria deve attuare vanno evidenziate:

- l’inserimento nei capitolati d’acquisto di criteri o elementi che garantiscano requisiti di sicurezza dei farmaci;
- l’adozione di idonei strumenti e/o modalità prescrittive come il foglio unico di terapia o scheda unica di terapia; la corretta conservazione dei medicinali negli armadi della farmacia e di reparto;
- la centralizzazione dell’allestimento dei farmaci antitumorali e delle terapie infusionali che necessitano di particolare cura nella preparazione;
- la necessaria collaborazione tra reparti e farmacia ospedaliera per operazioni relative all’identificazione del fabbisogno di medicinali, all’invio delle richieste, anche quelle urgenti giornaliere, al controllo delle scadenze e al ritiro dei medicinali scaduti, inclusi gli stupefacenti, all’inventario periodico, ad un appropriato stoccaggio e controllo della temperatura di conservazione.

### **1.3 L’allestimento centralizzato delle Terapie Antitumorali come strumento nella gestione del rischio clinico.**

Alla luce di queste premesse riguardanti il Rischio Clinico, in oncologia (il cui complesso sistema è sinteticamente descritto nel diagramma di seguito riportato) la centralizzazione in Farmacia dell’allestimento delle terapie deve essere considerata un importante strumento per la gestione del Rischio e la Sicurezza del paziente.



In letteratura si riportano, infatti, numerosi errori di terapia in ambito oncologico, causa di eventi avversi o addirittura morte nei pazienti. Gli errori si manifestano soprattutto durante i tre dei principali steps del processo terapeutico (*medication process*): prescrizione, allestimento e somministrazione, ed includono (6):

- errata via di somministrazione
- errati tempi di somministrazione
- sotto o sovra dosaggio
- errato allestimento
- errata velocità di infusione
- omissione di somministrazione o di idratazione
- errato farmaco.

La prevalenza degli errori di terapia farmacologica si verifica con i farmaci antineoplastici. Uno studio, basato su un self reporting, ha stimato che il sovradosaggio di chemioterapico va da un range di 0.06% al 13%. (6)

L'allestimento centralizzato di farmaci antitumorali in farmacia ospedaliera è molto diffuso in particolare nei paesi anglosassoni ed è confermato dalle linee guida dell'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP):

“Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agent nel 2002”.

Purtroppo in Italia la scelta di centralizzare l’allestimento di terapie antitumorali, è delegata alle singole Aziende Sanitarie che operano secondo criteri di *risk-management*. In un documento redatto dal Ministero della Salute con il contributo di FOFI e SIFO, si evidenzia che l’allestimento, quando centralizzato, è sottoposto al controllo del farmacista ospedaliero, il quale valuta, oltre ai parametri concernenti il paziente, il protocollo terapeutico, il calcolo del dosaggio appropriato e la conformità della prescrizione, anche le condizioni di stabilità e validità, e tutti quei parametri necessari per garantire le Norme di Buona Preparazione e di sterilità del prodotto allestito. Quando invece l’allestimento è demandato ai singoli reparti, seppur condotto secondo le norme di buona pratica professionale, non è garantita la Sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari stessi. In entrambi i casi, comunque, è necessaria la standardizzazione dei dosaggi e delle concentrazioni. (7)

E’ particolarmente interessante lo studio condotto dal Prof. Bonnabry, Direttore della Farmacia Ospedaliera del Policlinico Universitario di Ginevra (8), dove vengono analizzate le diverse possibili modalità di gestione del processo di terapia relativamente alla somministrazione di antitumorali (Figura 1), misurandone la sicurezza.

Figura 1: Matrice relativa all’identificazione delle diverse modalità di gestione della terapia farmacologica (8)

|                                   | <b>Allestito<br/>Decentato</b>                   | <b>Centralizzato</b>                        | <b>Prescrizione<br/>elettronica</b> | <b>Produzione<br/>con CATO</b> | <b>Bedside<br/>scanning</b>    |
|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Prescrizione</b>               | <b>Scritta a<br/>mano</b>                        | <b>Scritta a<br/>mano</b>                   | <b>Elettronica</b>                  | <b>Elettronica</b>             | <b>Elettronica</b>             |
| <b>Trasmissione</b>               | <b>A mano<br/>dall'IP</b>                        | <b>Fax alla<br/>Farmacia</b>                | <b>Elettronica</b>                  | <b>Elettronica</b>             | <b>Elettronica</b>             |
| <b>Validazione</b>                | <b>Dall'IP.</b>                                  | <b>Dal<br/>Farmacista</b>                   | <b>Dal<br/>Farmacista</b>           | <b>Dal<br/>Farmacista</b>      | <b>Dal<br/>Farmacista</b>      |
| <b>Schema di<br/>preparazione</b> | <b>Protocolli<br/>scritti in<br/>alcuni casi</b> | <b>Calcolo con<br/>doppio<br/>controllo</b> | <b>Calcolo<br/>elettronico</b>      | <b>Calcolo<br/>elettronico</b> | <b>Calcolo<br/>elettronico</b> |

| <b>Etichetta</b>                  | <b>Scritta a mano</b>                     | <b>Scritta dal Farm. Con doppio controllo</b> | <b>Stampata dalla prescrizione</b>                 | <b>Stampata dalla prescrizione e</b>                             | <b>Stampata dalla prescrizione</b>                               |
|-----------------------------------|---|---|--|--|--|
| <b>Preparazione dei materiali</b> | <b>dalle IP in base alla prescrizione</b> | <b>Dal farmacista con doppio controllo</b>    | <b>Elaborata direttamente e dalla prescrizione</b> | <b>Elaborata direttamente dalla prescrizione e</b>               | <b>Elaborata direttamente e dalla prescrizione</b>               |
| <b>Allestimento</b>               | <b>dalle IP in VLAC No-GMP</b>            | <b>In isolatori con GMP c/o Farmacia</b>      | <b>In isolatori con GMP c/o Farmacia</b>           | <b>In isolatori con GMP c/o Farmacia con controllo ponderale</b> | <b>In isolatori con GMP c/o Farmacia con controllo ponderale</b> |
| <b>Consegna</b>                   | <b>nn</b>                                 | <b>Trasporto interno Ospedale</b>             | <b>Trasporto interno Ospedale</b>                  | <b>Trasporto interno Ospedale</b>                                | <b>Trasporto interno Ospedale</b>                                |
| <b>Somministrazione</b>           | <b>Controlli tradizionali</b>             | <b>Checklist</b>                              | <b>Checklist</b>                                   | <b>Checklist</b>   | <b>Controllo elettronico</b>                                     |

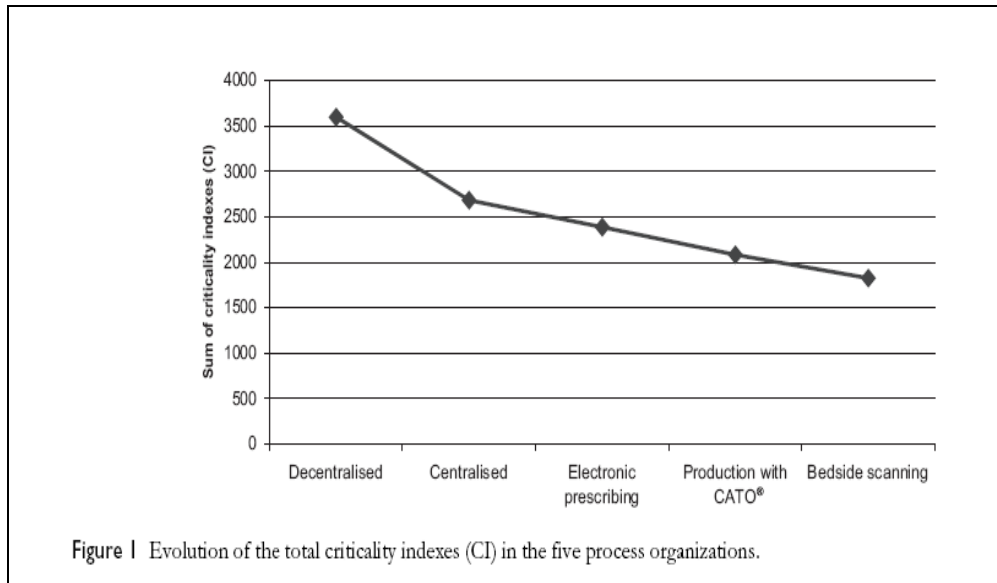
CATO® program, interfaced to our prescription tool, see <http://www.cato.at>.  
GMP, good manufacturing practice; VLAC, vertical laminar airflow cabinet.  
IP: Infermiere Professionale.

A tal fine utilizza IPR (Indice di priorità del rischio) come indicatore, calcolato tramite analisi FMECA.

FMECA ([acronimo](#) dell'[inglese](#) Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis, ovvero Analisi dei modi, degli effetti e della criticità dei guasti) è una estensione della [FMEA](#) (Failure Mode and Effects Analysis), in aggiunta alla quale include un'analisi di criticità usata per valutare, mediante opportuni diagrammi, la gravità delle conseguenze di un [guasto](#) correlata con la [probabilità](#) del suo verificarsi. E' una tipologia di analisi del rischio di errore (guasto) molto impiegata in ingegneria.

Il risultato dello studio, riportato in figura 2, mette in evidenza, quanto la standardizzazione delle varie fasi del processo di terapia e il conseguente livello di informatizzazione, riduca il rischio di errore.

Figura 2: Evoluzione del CI



E'èvidente quanto l'allestimento centralizzato sia determinante nella riduzione del rischio, e che quanto più il livello di informatizzazione è alto, tanto più si riduce il rischio.

Tant'è vero che sono molte le realtà ospedaliere in Italia che hanno attivato la centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antitumorali, analogamente ad altre attività di allestimento asettico, e per queste attività la competenza del Farmacista è indiscussa se non imprescindibile.

#### **1.4 L'UO di Oncoematologia Pediatrica come starter per l'avvio della gestione centralizzata delle terapie farmacologiche nell'Azienda Ospedaliera di Padova**

L'Oncoematologia Pediatrica è uno dei principali reparti interessati sia per la complessità che per la quantità di attività clinico-assistenziale. Al fine di avviare una centralizzazione dell'allestimento delle terapie, è fondamentale un'organizzazione rigorosa, come richiesto dalle Linee Guida nazionali. Condizione imprescindibile quindi è comprendere l'attività dei singoli reparti e la complessità dei protocolli terapeutici cercando poi di interagire favorendo diverse necessità e priorità.

La complessità dei protocolli chemioterapici in Oncoematologia Pediatrica è amplificata dall'eterogeneità dei pazienti (es: variabilità dell'età) per i quali la precisione della preparazione oncologica diventa un requisito fondamentale.

La chemioterapia antiblastica richiede una stretta personalizzazione del dosaggio della terapia, dovuta alla diversità fra le varie patologie, regimi con più farmaci (diverse priorità farmacologiche), senza dimenticare le differenze individuali del paziente da trattare. Ogni singolo allestimento, quindi, si configura come una preparazione galenica magistrale.

La preparazione della terapia, cioè il complesso degli atti tecnici propedeutici alla formulazione del farmaco da somministrare al singolo paziente - seguendo la prescrizione dell'oncologo -, a partire dal composto fornito dall'industria, richiede personale altamente responsabile e qualificato. L'osservanza rigorosa della dose calcolata per il singolo paziente è fondamentale, sia che si consideri la chemioterapia classica, basata su principi attivi caratterizzati da un modestissimo indice terapeutico, quindi da una dose efficace molto prossima alla dose tossica, sia che si impieghino i nuovi farmaci (es: anticorpi monoclonali) di elevatissimo impatto economico.

Risulta pertanto evidente quanto la presenza diretta del Farmacista gioca un ruolo basilare sia nell'organizzazione che nell'indicazione da fornire al personale tecnico sulle corrette procedure da seguire.

Dovendo centralizzare l'allestimento, il Farmacista deve raccogliere le esigenze del reparto e mediarle con il laboratorio dove avranno luogo le fasi di preparazione.

Si vuole inoltre sottolineare che la Raccomandazione Ministeriale, pone l'attenzione non solo alla fase di allestimento dei farmaci oncologici ma anche all'appropriatezza prescrittiva e pure a questo proposito, le attuali condizioni/ regolamentazioni di prescrizione di farmaci (in particolare ad alto costo), risulta di particolare utilità la partecipazione attiva del Farmacista.

La realizzazione di un servizio per l'allestimento centralizzato delle terapie antitumorali deve rispondere a specifiche disposizioni di legge (9).

Le “Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti ai farmaci chemioterapici antitumorali (FA) in ambiente sanitario” (G.U. n. 236 del 7/10/99), al fine di contenere il rischio degli operatori professionalmente esposti, hanno fissato l'esigenza di un controllo di tutte le fasi della gestione del farmaco, (dalla manipolazione, alla somministrazione, allo smaltimento) mediante il governo centralizzato attraverso l'attivazione di un'Unità Farmaci Antitumorali (UFA).

Nella FU XI edizione emerge che l'attività di manipolazione dei farmaci antitumorali deve essere assimilata a quella di galenica magistrale. Questo concetto è stato ribadito nella FU XII Edizione, pubblicata con DM del 3 Dicembre 2008. Infatti, nel Glossario delle Norme di Buona Preparazione delle Farmacopea si definisce Preparato magistrale o formula magistrale “*Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica*”.

Da questa definizione discende che le attività di allestimento dei farmaci antitumorali sono assimilate alle Preparazioni galeniche magistrali e, perciò, sotto la diretta responsabilità del Farmacista che ne garantisce la qualità e la tracciabilità.

Il nuovo status di farmaco magistrale sancito dalla Farmacopea per le terapie oncologiche iniettabili e le precise indicazioni contenute nel provvedimento del 1999, hanno pertanto determinato lo sviluppo, anche negli ospedali italiani, delle Unità Farmaci Antitumorali (UFA) poste sotto la responsabilità dei Servizi di Farmacia. Le UFA rappresentano ormai un importante esempio di struttura ad attività multidisciplinare e integrata, alla quale si rivolgono tutti i reparti ospedalieri operanti in ambito oncologico per l'allestimento personalizzato della terapia antitumorale.

Centralizzare l'allestimento dei chemioterapici antitumorali in un laboratorio galenico antitumorale, con personale specializzato e controllo da parte di un

Farmacista, garantirebbe la qualità del prodotto finito, la qualificazione degli operatori, e soddisferebbe gli obiettivi di:

- maggiore sicurezza per l'operatore e l'ambiente, in quanto le proprietà citotossiche dei farmaci antineoplastici, possono essere causa di pericolo (rischio di mutagenesi, teratogenesi, carcinogenesi, immunodepressione, oltre a comuni reazioni allergiche e/o infiammatorie) dovute a manipolazione e smaltimento senza adeguate misure di protezione;
- sicurezza per il paziente: giusto farmaco, dose adeguata, sterilità di preparazioni destinate nella quasi totalità dei casi alla somministrazione endovenosa;
- maggior tempo a disposizione degli infermieri di reparto per l'assistenza al paziente;
- economicità di gestione e minori sprechi, grazie all'ottimizzazione dell'impiego dei residui di preparazione, in funzione delle valutazioni tecnico farmaceutiche (stabilità dei farmaci ricostituiti e diluiti).

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Nell'ottica di ottimizzare le risorse e la qualità dell'assistenza e migliorare la sicurezza del paziente oncologico, i principali obiettivi di questo studio sono stati:

- Analizzare l'impatto clinico ed economico della centralizzazione delle terapie antitumorali nell'UO di Onco-ematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.
- Ridurre il rischio di errori di terapia nelle diverse fasi del processo farmacologico,
- Garantire preparati che rispondano a criteri di stabilità e di sterilità secondo le Norme di Buona Preparazione imposte dalla Farmacopea Ufficiale (FU)
- Ridurre il tempo del personale infermieristico dedicato alla preparazione delle terapie chemioterapiche, permettendogli di concentrarsi sulle attività quotidiane di assistenza al paziente,
- Mantenere una traccia informatica della terapia chemioterapica prescritta
- Ridurre il tempo dedicato all'approvvigionamento, controllo e stoccaggio dei farmaci chemioterapici,
- Ridurre gli spazi dedicati allo stoccaggio del farmaco chemioterapico e dei dispositivi necessari all'allestimento,
- Migliorare l'economicità di gestione e ridurre gli sprechi, grazie all'ottimizzazione dell'impiego dei residui di preparazione in funzione delle valutazioni tecnico farmaceutiche sulla stabilità dei farmaci ricostituiti e diluiti

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1 Attività di Reparto e di DH mediante indicatori gestionali.

La conoscenza delle attività della struttura organizzativa e della metodologia con la quale vengono gestite le quotidiane criticità del reparto, sono elementi indispensabili per collaborare al fine di migliorare la qualità del servizio, inteso come Sicurezza del paziente, ma anche degli operatori.

I dati di attività del reparto e del DH sono stati ricercati e quindi elaborati consultando uno strumento informatico dell'AOP chiamato Qlik. Trattasi di un software utilizzato e reso disponibile dal Controllo di Gestione Aziendale che estrae dei report predefiniti permettendo l'analisi dei dati di attività dell'azienda attraverso DRG e le SDO.

I DRG e le SDO rappresentano lo strumento che le Aziende Sanitarie utilizzano per la gestione e la valorizzazione dell'attività sanitaria.

**DRG:** Diagnosis Related Group, è un sistema di classificazione isorisorse dei ricoveri ospedalieri. I ricoveri ospedalieri sono, cioè, raggruppati in modo che tutti i ricoveri afferenti ad un medesimo DRG presentino approssimativamente un simile carico assistenziale e consumo medio di risorse.

Questo sistema viene attualmente impiegato in Italia come strumento di finanziamento delle strutture ospedaliere nel sistema sanitario nazionale; infatti, ad ogni DRG è associata una tariffa che rispecchia una stima del costo medio di ciascun ricovero, in base alla quale si remunera l'attività ospedaliera erogata. Ogni DRG è inoltre caratterizzato da un peso relativo, spesso utilizzato per calcolare indicatori di complessità ed efficienza quali: il peso medio della casistica, l'indice di case-mix e l'indice comparativo di performance.

Il sistema DRG è stato mutuato dagli USA, apportando solo lievi modifiche per renderlo adatto al Sistema Sanitario Nazionale. Ogni anno l'Agenzia governativa statunitense "Center for Medicare & Medicaid Services" (CMS), precedentemente denominata "Health Care Financing Administration" (HCFA), predispone una nuova versione del sistema.

**SDO:** Scheda di Dimissione Ospedaliera, istituita con Decreto Ministeriale 28/12/1991, costituisce una rappresentazione sintetica della cartella clinica, finalizzata ad una raccolta corrente, economica e di qualità controllabile di alcune informazioni della cartella necessarie e sufficienti per classificare secondo il sistema DRG.

A tale riguardo si rammenta che, ai sensi del citato decreto, la SDO costituisce parte integrante della cartella clinica, della quale assume la medesima rilevanza medico-legale, e che, conseguentemente, è un atto pubblico, dotato di rilevanza giuridica, la cui corretta compilazione obbliga la responsabilità del medico.

La SDO corrisponde ad un singolo episodio di ricovero che comprende l'intero periodo di degenza presso un istituto di cura. Ne segue che gli eventuali trasferimenti interni del paziente da una divisione all'altra dello stesso istituto di cura non comportano la sua dimissione e successiva riammissione; il numero identificativo, caratteristico di ciascuna cartella clinica e della relativa scheda di dimissione, deve essere il medesimo per tutta la durata del ricovero, indipendentemente dai trasferimenti interni alla stessa struttura (10).

Figura 3:Software

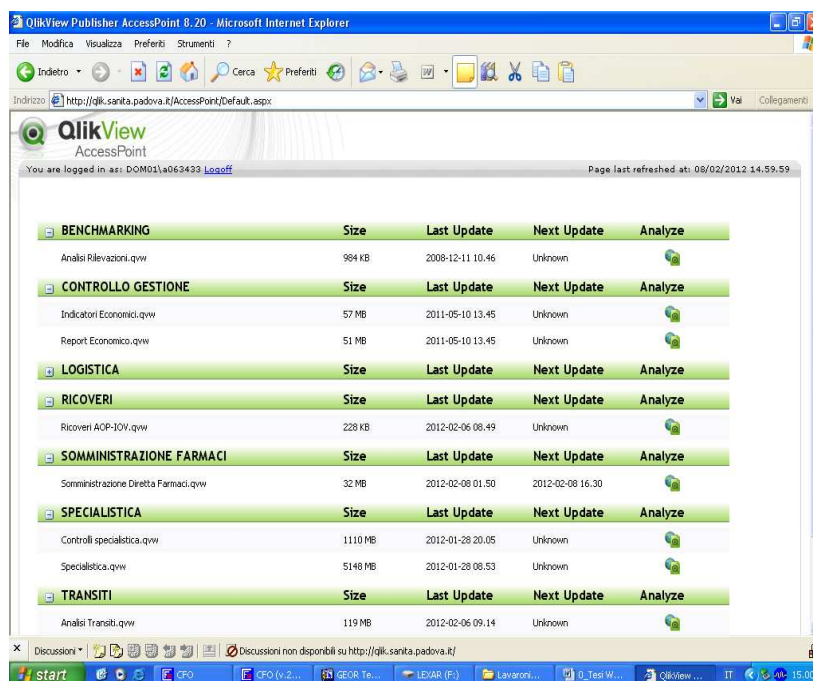
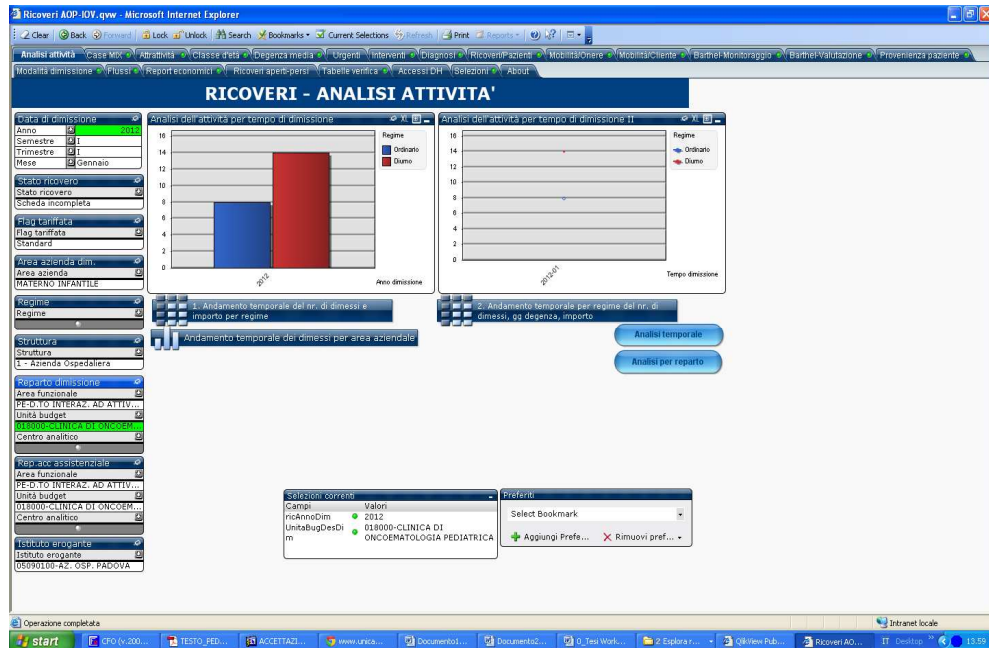


Figura 4: Estrazione dati ricoveri Qlik



### 3.2 Prescrizioni informatizzate tramite Oncosys

Oncosys è un sistema informatico in uso presso l'Istituto Oncologico veneto, utilizzato per la prescrizione informatizzata delle terapie oncologiche in uso presso l'UO di Onco-ematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

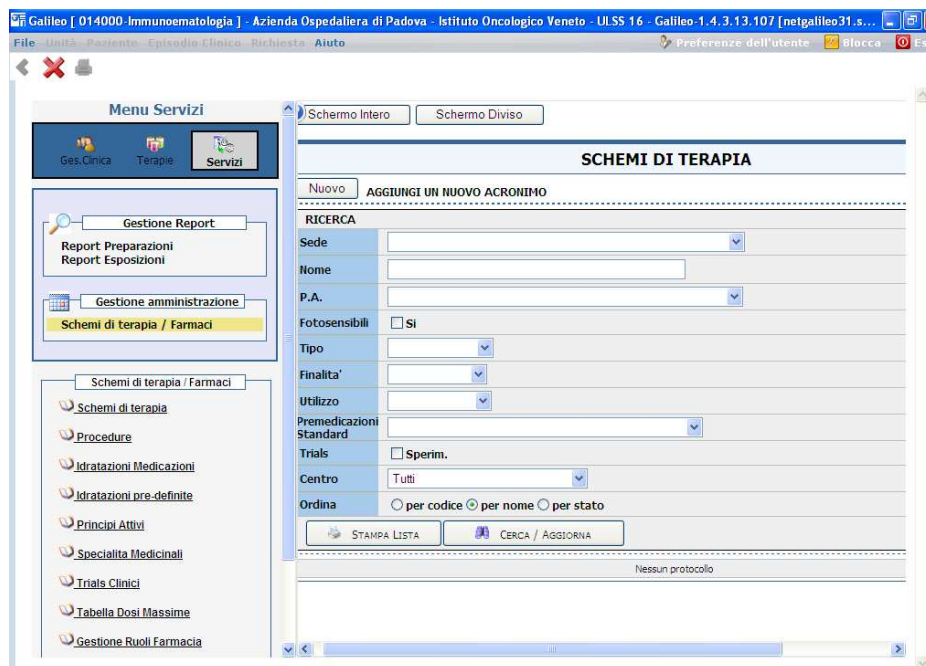
Oncosys, consente di supportare il personale medico e paramedico nella gestione del paziente oncologico, durante tutte le fasi in cui si articola il ciclo dei suoi contatti con la struttura: dalle indagini finalizzate, alla Diagnosi, fino alla cura e ai successivi follow-up.

Oncosys presenta diverse funzioni quali:

- **Gestione elenchi:** fornisce supporto nelle decisioni grazie a un sinottico che riporta le informazioni relative al quadro clinico del paziente disposte in ordine cronologico.
- **Programma terapeutico:** propone di volta in volta la singola fase del programma terapeutico con farmaci, dosi; indispensabile quando sono previsti cicli multipli con più farmaci e modalità terapeutiche diverse.

- **Prescrizione:** predispone automaticamente il tipo e le modalità di preparazione e somministrazione della terapia prevista per uno specifico accesso sulla base del programma terapeutico.
- **Comunicazione:** consente la redazione automatica di lettera di dimissione o relazioni mediche, attingendo ai dati inseriti a ogni singolo accesso effettuato dal Paziente nella struttura.
- **Messaggistica:** possibilità di richiedere dal sistema consulenze o seconde opinioni su casi clinici interaziendali.
- **Gestione Flusso Chemioterapici:** consente l'interazione tra il reparto di Oncologia ed il servizio di Farmacia nelle fasi di prescrizione ed allestimento dei preparati galenici. Durante la preparazione il sistema dispone di funzioni che consentono all'operatore di controllare l'attività dell'intera fase sia a livello di Sicurezza del Paziente che di Ottimizzazione dei Farmaci utilizzati.
- **Gestione Clinical Trial:** possibilità di personalizzare gli schemi di terapia associandoli a trial clinici specifici.

Figura 5: Sistema Informatico Oncosys



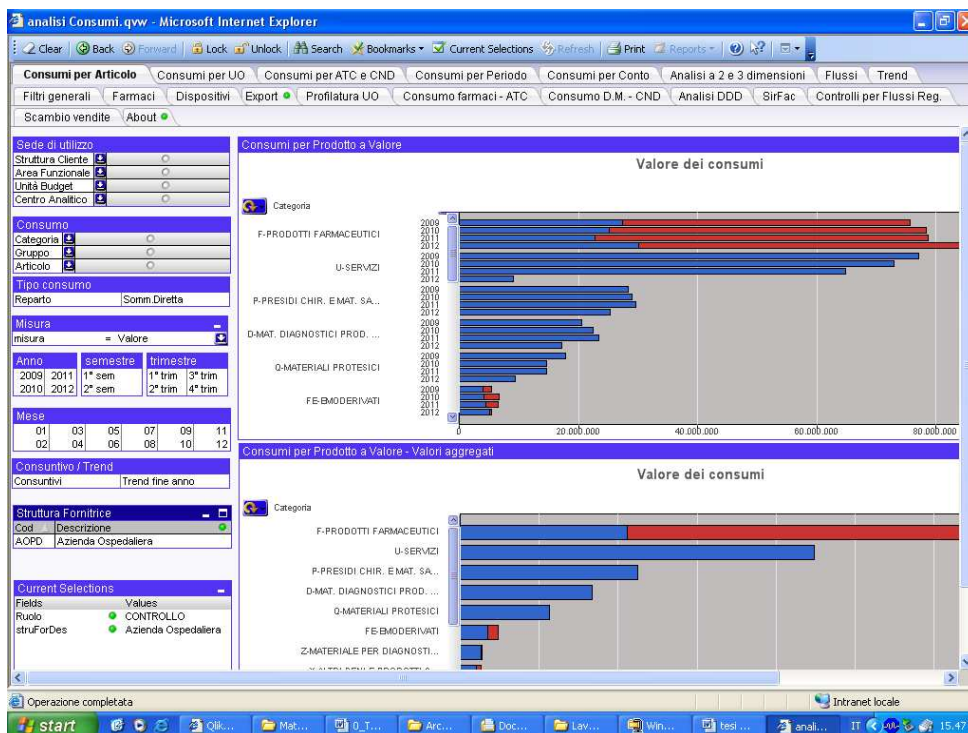
### 3.3 Farmaci in uso nelle UO coinvolte da dati gestionali

Oltre al Sistema Informatico Oncosys, gli strumenti di analisi attualmente disponibili nell'Azienda Sanitaria di Padova, che tengono traccia di dati di attività relativi all'uso di farmaci, sono da ricercare dai database gestionali utilizzati per l'approvvigionamento degli stessi e la loro distribuzione nelle UO. Il dettaglio si ferma all'UO. Non è possibile identificare il paziente a cui viene somministrato il farmaco.

Il sistema informatico in uso è denominato Sistema Sanitario Integrato (SSI), e consiste in un software applicativo dedicato alla gestione delle problematiche della realtà sanitaria, che prevede aspetti medico-sanitari, ma anche amministrativi e gestionali. Ogni area è composta da moduli applicativi singolarmente indipendenti, ma integrati nativamente tra loro, in modo da consentire la più completa condivisione delle informazioni sanitarie dei pazienti, anche ai fini contabili.

Per una più semplice lettura dei dati ci si è avvalsi dei report di Qlik, area logistica.

Figura 6: Farmaci in uso nell'UO



### 3.4 Inquadramento dei principali protocolli in uso

Un Protocollo: può identificare un principio attivo (PA), un processo, una procedura. Nell'interpretazione giuridica, il contenuto di un protocollo è vincolante (*mandatory*) per i professionisti; in altre parole, se le LG forniscono raccomandazioni cliniche, flessibili per definizione, il termine protocollo implica, senza precisarlo, che deve essere applicato a tutti i pazienti, esponendo il professionista e l'organizzazione a potenziali rischi medico-legali se questo non avviene. Pertanto, "protocollo" dovrebbe essere utilizzato solo se viene condiviso l'obbligo di applicarne i contenuti a tutti i pazienti (target 100%) (11).

Alla luce di questa premessa i protocolli in uso in Oncematologia Pediatrica sono riportati in fig. 8, come formalmente consegnati:

Figura 8: Documento dell'UO di oncematologia Pediatrica relativo ai protocolli in uso

| REGIONE VENETO<br>AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA<br>UNIVERSITÀ DI PADOVA - DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA<br>CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA<br>DIRETTORE: PROF. M. CARLI |                           |   | REGIONE VENETO<br>AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA<br>UNIVERSITÀ DI PADOVA - DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA<br>CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA<br>DIRETTORE: PROF. M. CARLI |                           |   |
|--|---------------------------|---|--|---------------------------|---|
| PROTOCOLLI ATTIVI  |                           |   | PROTOCOLLI ATTIVI  |                           |   |
| N.B. per eventuali modifiche di questa lista si prega di rivolgersi alla d.ssa S. Varotto/dr. G. Bisogno   |                           |   | N.B. per eventuali modifiche di questa lista si prega di rivolgersi alla d.ssa S. Varotto/dr. G. Bisogno   |                           |   |
| FATOLOGIA  | PROTOCOLLO                | NOTE  | FATOLOGIA  | PROTOCOLLO                | NOTE  |
| <b>SARCOMI PARTI MOLLI</b>   |                           |   | <b>SARCOMI PARTI MOLLI</b>   |                           |   |
| - Rhabdomyosarcoma + PNET extracranio localizzato  | EFSOG-RMS 2005            | Approvato C.E. 31.3.2005  | - Rhabdomyosarcoma + PNET extracranio localizzato  | EFSOG-RMS 2005            | Approvato C.E. 31.3.2005  |
| - Altri sarcomi delle parti molli localizzati  | EFSOG-NRSTS 2005          | Approvato C.E. 31.3.2005. Include sarcoma sinoviale fibrosarcoma e altri sarcomi "soft-tissue"    | - Altri sarcomi delle parti molli localizzati  | EFSOG-NRSTS 2005          | Approvato C.E. 31.3.2005. Include sarcoma sinoviale fibrosarcoma e altri sarcomi "soft-tissue"    |
| - metastatici  | AEOP - RMS 4-99           | Emendamento H.Ado ottobre 2000, approvato C.E.  | - metastatici  | AEOP - RMS 4-99           | Emendamento H.Ado ottobre 2000, approvato C.E.  |
|  | EFSOG-RMS-MET 2008        |   |  | EFSOG-RMS-MET 2008        |   |
| <b>Sarcoma Ewing/PNET osseo</b>  |                           |   | <b>Sarcoma Ewing/PNET osseo</b>  |                           |   |
| - localizzato  | ISGSSG III                | Sarcoma di Ewing non metastatico (no CE)  | - localizzato  | ISGSSG III                | Sarcoma di Ewing non metastatico (no CE)  |
| - metastatico  | ISGSSG IV                 | Pf. con metastasi polmonari o osso (unico no CE)  | - metastatico  | ISGSSG IV                 | Pf. con metastasi polmonari o osso (unico no CE)  |
| <b>OSTEOSARCOMI</b>  |                           |   | <b>OSTEOSARCOMI</b>  |                           |   |
| - localizzato dell'estremità   | ISGOS-1                   | Randomizzato 1/2007. Continua studio osservazionale con il Braccio A (no CE)                      | - localizzato dell'estremità   | ISGOS-1                   | Randomizzato 1/2007. Continua studio osservazionale con il Braccio A (no CE)                      |
|  |                           |   |  |                           |   |
| <b>NEUROBLASTOMA</b>   |                           |   | <b>NEUROBLASTOMA</b>   |                           |   |
|  | EUROPEAN INFANT NBI STUDY | Pazienti < 1 anno (in attesa nuovo prot.)   |  | EUROPEAN INFANT NBI STUDY | Pazienti < 1 anno (in attesa nuovo prot.)   |
|  | SIOP-NB-AR-01             | NBI localizzato, non operabile all'esordio N-Myc non amplificato (in attesa nuovo prot.)          |  | SIOP-NB-AR-01             | NBI localizzato, non operabile all'esordio N-Myc non amplificato (in attesa nuovo prot.)          |
|  |                           | Pazienti in stadio II-III N-Myc amplificato o in stadio IV (approvato CE) (incl. infant > 6 anni) |  |                           | Pazienti in stadio II-III N-Myc amplificato o in stadio IV (approvato CE) (incl. infant > 6 anni) |
| <b>- II linea</b>  | Topotecan-ADR-VCR         | Pazienti con NBI in recidiva o PM (in attesa approvazione CE)                                     | <b>- II linea</b>  | Topotecan-ADR-VCR         | Pazienti con NBI in recidiva o PM (in attesa approvazione CE)                                     |
| <b>TUMORE DI WILMS</b>   |                           |   | <b>TUMORE DI WILMS</b>   |                           |   |
|  | SIOP - WT 2001            | Non approvato CE  |  | SIOP - WT 2001            | Non approvato CE  |
| <b>TUMORI CEREBRALI</b>  |                           |   | <b>TUMORI CEREBRALI</b>  |                           |   |
| Bambini < 3 anni   | AEOP-FONOP - Infants      | linea guida   | Bambini < 3 anni   | AEOP-FONOP - Infants      | linea guida   |
| glioma a basso grado   | SIOP-AEOP-FONOP LGG 2004  | Approvato CE PD 19.4.04   | glioma a basso grado   | SIOP-AEOP-FONOP LGG 2004  | Approvato CE PD 19.4.04   |
| tumori germinali   | AEOP-SIOP-CNS-GCT 2003    | Non approvato CE  | tumori germinali   | AEOP-SIOP-CNS-GCT 2003    | Non approvato CE  |
| glioma ad alto grado   | CAE 2003                  | glioma ad alto grado (Approvato CE PD 23.1.05)  | glioma ad alto grado   | CAE 2003                  | glioma ad alto grado (Approvato CE PD 23.1.05)  |
| Ependimomi   | AEOP-EP 03                | operatività (Approvato dai CE di PD 14.6.04)  | Ependimomi   | AEOP-EP 03                | operatività (Approvato dai CE di PD 14.6.04)  |
| Medulloblastomi  | IEP-SIOP-PNET 4           | medulloblastomi (Approvato CE di PD 14.11.00)   | Medulloblastomi  | IEP-SIOP-PNET 4           | medulloblastomi (Approvato CE di PD 14.11.00)   |
| Tumore dei plessi coroidali  | IEP-SIOP2000              | Non approvato CE  | Tumore dei plessi coroidali  | IEP-SIOP2000              | Non approvato CE  |
| Tumore seroide rabdoide  | AEOP-SNC - ATR 04         | Non approvato CE  | Tumore seroide rabdoide  | AEOP-SNC - ATR 04         | Non approvato CE  |
| <b>EPITELIOMI</b>  |                           |   | <b>EPITELIOMI</b>  |                           |   |
|  | SIOPEL 3                  | Epatoblastoma e Carcinoma epatocellulare a rischio standard                                       |  | SIOPEL 3                  | Epatoblastoma e Carcinoma epatocellulare a rischio standard                                       |
| - I diagnosi   | SIOPEL 4                  | Epatoblastomi: alto rischio (Approvato CE PD 31.03.05)  | - I diagnosi   | SIOPEL 4                  | Epatoblastomi: alto rischio (Approvato CE PD 31.03.05)  |
|  | SIOPEL 5 (HCC-1)          | Carcinoma epatocellulare (in attesa di approvazione CE PD)  |  | SIOPEL 5 (HCC-1)          | Carcinoma epatocellulare (in attesa di approvazione CE PD)  |
| <b>TUMORI GERMINALI NON-SVC</b>  |                           |   | <b>TUMORI GERMINALI NON-SVC</b>  |                           |   |
|  |                           | Tumori a cellule Germinali AEOP 2004  |  |                           | Tumori a cellule Germinali AEOP 2004  |
|  |                           | Esclusi quelli del sistema nervoso (Approvato C.E. 31.3.2005)                                     |  |                           | Esclusi quelli del sistema nervoso (Approvato C.E. 31.3.2005)                                     |

Tali protocolli sono stati inseriti all'interno del software Oncosys individuato dall'Azienda Sanitaria di Padova assieme allo IOV, Istituto Oncologico Veneto. Questo programma permette una migliore gestione

della terapia oncologica tramite una rigida standardizzazione dei protocolli e la tracciabilità di tutto l'iter terapeutico.

### **3.5 Farmaci utilizzati**

Per ridurre ulteriormente possibili errori terapeutici, è stato necessario porre attenzione non solo all'adeguato impiego terapeutico di un farmaco, ma anche alla valutazione delle sue proprietà chimico-fisiche relative alla stabilità e compatibilità nelle soluzioni allestite. Tali informazioni sono state estratte da:

- <http://www.stabilis.org/>
- Micromedex (<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>)
- Scheda tecnica
- Schede monografiche dei chemioterapici redatte da SIFO

## 4. RISULTATI

### 4.1 Rilevare l'attività del reparto e del DH mediante indicatori gestionali (analisi dei ricoveri).

L'Oncoematologia Pediatrica risulta organizzata in 3 distinti centri analitici che sono:

- Il Day Hospital (DH)
- Il reparto di degenza (DEG)
- Il reparto Trapianti Midollo Osseo (TMO)

Per comprendere l'attività dei singoli centri in tabella 4.1 sono riportati gli ambiti di attività raggruppati per MDC (Major Diagnostic Category), la quale evidenzia una maggiore attività nella cura delle "Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate". Il dato interessante è che non è esclusiva.

Tabella 4.1.3 N° di dimessi per MDC tra il 2013 e il 2015 per centro analitico

| MDC  | 2013 |     |     | 2014 |     |     | 2015 |     |     |
|--|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|
|  | DH   | DEG | TMO | DH   | DEG | TMO | DH   | DEG | TMO |
| 17-Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate    | 605  | 533 | 9   | 578  | 552 | 14  | 482  | 601 | 35  |
| 16-Malattie e disturbi sangue ed organi ematopoietici e disturbi sist. immunitario | 257  | 8   | 6   | 235  | 7   | 11  | 179  | 5   | 10  |
| 23-Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari       | 93   | 6   | 6   | 73   | 4   | 10  | 59   | 4   | 4   |
| 1-Malattie e disturbi del sistema nervoso  | 67   | 8   | 1   | 55   | 6   | 1   | 48   | 6   | -   |
| Non valorizzato  | -    | -   | -   | 6    | -   | -   | 105  | 20  | 8   |
| 8-Malattie e disturbi apparato osteomuscolare e tessuto connettivo                 | 19   | 14  | -   | 15   | 16  | 1   | 34   | 19  | 1   |
| 18-Malattie infettive e parassitarie   | 24   | 55  | 11  | 12   | 80  | 21  | 16   | 87  | 17  |
| 2-Malattie e disturbi occhio   | 3    | -   | -   | 12   | 3   | -   | 18   | 2   | -   |
| 11-Malattie e disturbi rene e vie urinarie   | 10   | 4   | 2   | 9    | 5   | -   | 6    | 4   | 1   |
| 7-Malattie e disturbi epatobiliari e pancreas                                      | 5    | 4   | -   | 10   | 7   | 1   | 1    | 5   | -   |
| 10-Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali                        | 4    | 3   | -   | 4    | 4   | -   | 5    | 7   | 1   |
| 6-Malattie e disturbi apparato digerente   | 7    | 2   | -   | 2    | 4   | 1   | -    | 1   | -   |
| 4-Malattie e disturbi apparato respiratorio  | 1    | -   | 2   | 2    | -   | -   | 3    | -   | 1   |
| 12-Malattie e disturbi apparato riproduttivo maschile                              | 2    | -   | -   | 1    | -   | -   | 1    | -   | -   |
| 3-Malattie e disturbi orecchio, naso e gola  | 3    | 1   | 1   | -    | 2   | 2   | 1    | 2   | -   |

|  |   |   |   |   |   |    |   |   |    |
|--|---|---|---|---|---|----|---|---|----|
| 9-Malattie e disturbi pelle, tessuto sottocutaneo e mammella | 3 | 1 | - | - | 3 | -  | - | 1 | -  |
| 13-Malattie e disturbi apparato riproduttivo femminile       | 1 | 1 | - | - | 1 | -  | - | - | -  |
| 5-Malattie e disturbi sistema cardiocircolatorio             | 1 | - | - | - | - | -  | - | - | -  |
| 15-Malattie e disturbi periodo perinatale                    | - | - | - | - | - | -  | 1 | - | -  |
| 21-Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci | - | 2 | 1 | 1 | 2 | 1  | - | 1 | -  |
| 99-MDC non riconducibile relativo a DRG 469 e 470            | - | 1 | 3 | - | 1 | -  | - | - | -  |
| 98-Per DRG PRE 541 e 542                                     | - | - | 8 | - | 1 | 42 | - | - | 21 |
| 19-Malattie e disturbi mentali                               | - | 1 | - | - | - | -  | - | - | -  |

Tabella 4.1.2

| <b>17-Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate</b>     | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|
| 410-CHEMIOTERAPIA NON ASSOCIATA A DIAGNOSI SECONDARIA DI LEUCEMIA ACU                      | 519         | 493         | 489         |
| 492-CHEMIOTERAPIA ASSOCIATA A DIAGNOSI SECONDARIA DI LEUCEMIA ACUTA O CON USO DI ALTE DOSI | 311         | 386         | 400         |
| 405-LEUCEMIA ACUTA SENZA INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI, ETA` < 18                         | 207         | 175         | 153         |
| 404-LINFOMA E LEUCEMIA NON ACUTA SENZA CC  | 48          | 29          | 28          |
| 414-ALTRE ALTERAZIONI MIELOPROLIFERATIVE E NEOPLASIE POCO DIFFERENZIA SENZA CC             | 18          | 20          | 20          |
| 413-ALTRE ALTERAZIONI MIELOPROLIFERATIVE E NEOPLASIE POCO DIFFERENZIA CON CC               | 9           | 8           | 9           |
| 406-ALTERAZIONI MIELOPROLIF. O NEOPLASIE POCO DIFF. CON INTERVENTI MAGG. CON CC            | 9           | 2           | 2           |
| 402-LINFOMA E LEUCEMIA NON ACUTA CON ALTRI INTERVENTI CHIRURGICI SENZA CC                  | 6           | 4           | 2           |
| 411-ANAMNESI DI NEOPLASIA MALIGNA SENZA ENDOSCOPIA   | 5           | 10          | 5           |
| 473-LEUCEMIA ACUTA SENZA INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI, ETA` > 17                         | 4           | 2           | 2           |
| 408-ALTERAZIONI MIELOPROLIFERATIVE O NEOPLASIE POCO DIFF. CON ALTRI I                      | 3           | 1           | 1           |
| 409-RADIOTERAPIA   | 2           | 3           | 1           |
| 403-LINFOMA E LEUCEMIA NON ACUTA CON CC  | 2           | 9           | 5           |
| 539-LINFOMA E LEUCEMIA CON INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI CON CC                           | 2           | 1           | 2           |
| 401-LINFOMA E LEUCEMIA NON ACUTA CON ALTRI INTERVENTI CHIRURGICI CON CC                    | 2           | 0           | 0           |

Dai dati della tabella 4.2, emerge che i ricoveri per chemioterapia sono quelli indicati dai DRG 410 e 492, che complessivamente tra il 2013 e il 2015, sono aumentati da 830 a 889.

Per quanto riguarda la suddivisione per sesso ed età dei pazienti ivi ricoverati le tabelle sottostanti sintetizzano i dati relativi.

Tabella: 4.1.3: Suddivisione per età dei pazienti

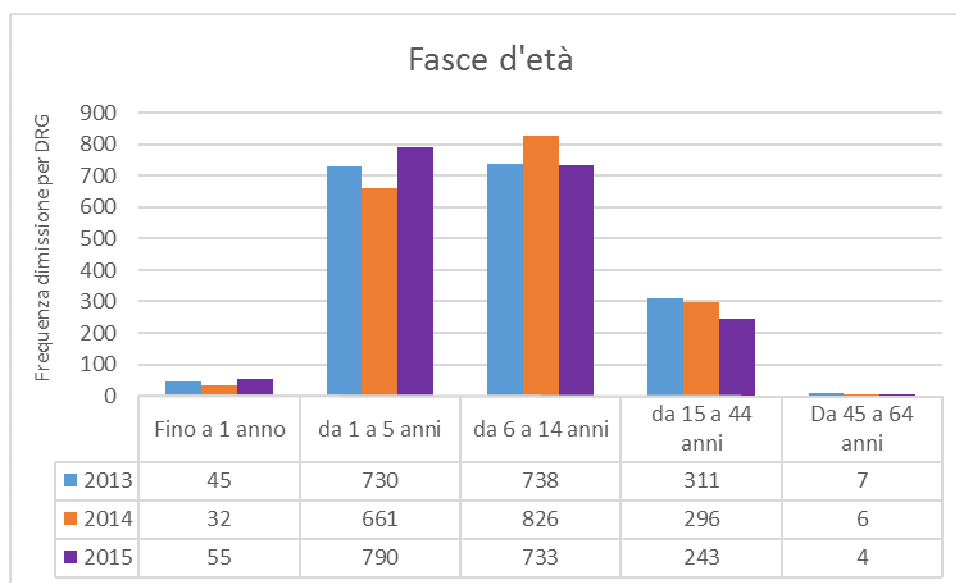
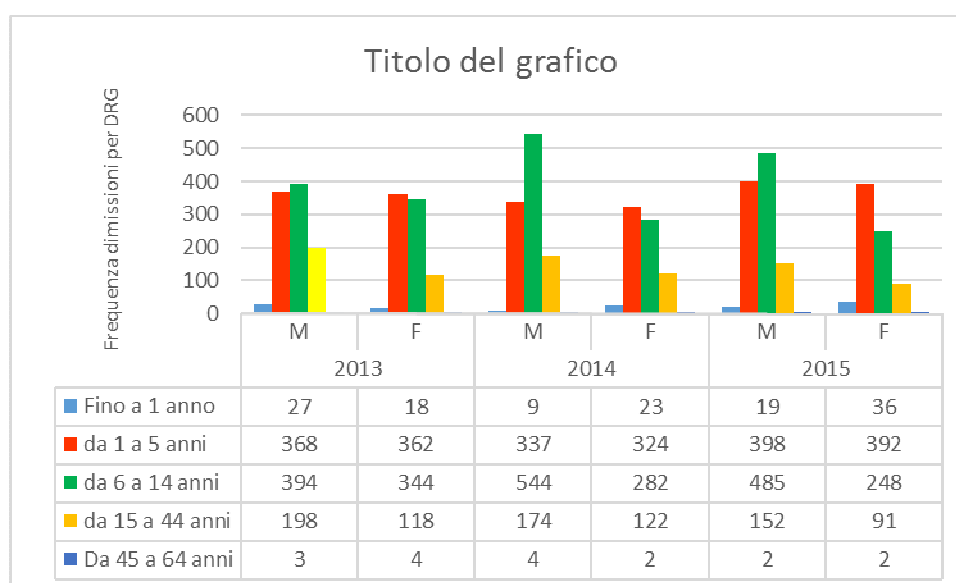


Tabella 4.1.4: Suddivisione per sesso ed età dei pazienti



Dalle tabelle si può vedere che c'è una prevalenza dei pazienti nelle fasce d'età comprese tra 1-5 anni e 6-14 anni.

#### **4.2 Rilevazione e classificazione dei farmaci in uso nelle UO coinvolte da dati gestionali (12).**

L'Azienda Ospedaliera di Padova negli anni tra il 2013 e il 2015 ha consumato farmaci per un valore che va da € 87.314.811 e € 117.034.358. La quota relativa all'Oncoematologia pediatrica come mostrato in tabella 4.2.1, corrisponde a circa il 2% della spesa complessiva.

I farmaci antineoplastici che assieme agli antimicrobici, costituiscono il gruppo terapeutico a maggior costo per l'intera AOP, costituiscono circa il 28% della spesa relativa all'UO.

Tabella 4.2.1

| <b>Spesa complessiva per ATC 1 livello dei farmaci in uso c/o Oncoematologia Pediatrica ANNI 2013-2015</b> |                  |                  |                  |
|--|------------------|------------------|------------------|
| <b>ANNO</b>  | <b>2013</b>      | <b>2014</b>      | <b>2015</b>      |
| <b>ATC</b>   | <b>valore</b>    | <b>valore</b>    | <b>valore</b>    |
| J-ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO   | 938.331          | 1.049.851        | 917.967          |
| L-FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI  | 544.536          | 699.780          | 682.429          |
| XEST-FARMACI ESTERI  | 482.634          | 410.706          | 605.356          |
| FEMOD-EMODERIVATI  | 110.552          | 186.761          | 140.669          |
| B-SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI   | 52.877           | 56.384           | 45.769           |
| N-SISTEMA NERVOSO  | 23.262           | 26.227           | 26.053           |
| FV-VARI  | 21.358           | 20.917           | 16.706           |
| A-APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO   | 13.009           | 29.168           | 12.804           |
| R-SISTEMA RESPIRATORIO   | 6.053            | 6.952            | 5.558            |
| H-PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCLUSI GLI ORMONI SESSUALI  | 5.615            | 6.061            | 4.782            |
| C-SISTEMA CARDIOVASCOLARE  | 5.389            | 1.819            | 1.800            |
| D-DERMATOLOGICI  | 754              | 1.024            | 561              |
| S-ORGANI DI SENSO  | 704              | 829              | 918              |
| FG-SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI  | 168              | 31               | 255              |
| M-SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO  | 94               | 142              | 367              |
| FOSS-OSSIGENO CON AIC  | 28               | 28               | 28               |
| P-FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI  | 4                | 2                | 52               |
| <b>TOTALE</b>  | <b>2.205.368</b> | <b>2.496.681</b> | <b>2.462.074</b> |

### **4.3 Centralizzazione terapie antitumorali**

Il progetto della Centralizzazione delle terapie antitumorali ha inizio a gennaio del 2013 a seguito della delibera aziendale n. 1551 del 31/12/2012 “Convenzione per la centralizzazione delle preparazioni antitumorali dell’Azienda Ospedaliera di Padova presso i laboratori del Servizio di Farmacia dell’Istituto Oncologico Veneto (IOV)” con la quale si è stabilito che l’allestimento di farmaci antitumorali non fosse più in carico al personale infermieristico del reparto e del Day-Hospital di Oncoematologia, ma dovesse essere trasferito sotto la responsabilità di personale adeguatamente preparato della Farmacia in modo da garantire:

- economicità di gestione e minori sprechi, grazie all’ottimizzazione dell’impiego dei residui di preparazione, in funzione delle valutazioni tecnico farmaceutiche (stabilità dei farmaci ricostituiti e diluiti),
- maggiore sicurezza per l’operatore e l’ambiente, utilizzando adeguate misure di protezione sia per quanto riguarda la manipolazione che lo smaltimento dei farmaci antitumorali,
- maggiore sicurezza per il paziente: giusto farmaco, dose adeguata, corretti volumi di diluizione e sterilità delle preparazioni (somministrazione endovenosa),
- maggior tempo a disposizione degli infermieri di reparto per l’assistenza al paziente.

L’Istituto Oncologico Veneto vanta una grossa esperienza in merito alla gestione dell’allestimento dei preparati antitumorali, nuovi laboratori con sistemi di sicurezza all’avanguardia, personale tecnico adeguatamente formato e dedicato, e standard tecnici stabiliti dalla Normativa in vigore.

Un requisito fondamentale che lo IOV ha imposto, è stato la prescrizione delle terapie per via informatica in modo da limitare eventuali errori legati ad una non corretta scrittura, lettura o interpretazione. Per questo motivo è stata necessaria l’acquisizione di un Sistema Informatico, Oncosys, già in uso presso la Farmacia Ospedaliera dello IOV da implementare con i

protocolli terapeutici in uso presso la nostra UO di Onco-ematologia Pediatrica.

Per l'inserimento degli schemi nel sistema informatico è stato necessario individuare i medici referenti per le varie patologie raccoglierne i protocolli terapeutici; assieme ai medici è stato stabilito come suddividere i vari schemi per renderli semplici, facilmente prescrivibili e identificabili. Per ogni protocollo sono state verificate le indicazioni d'uso approvate secondo RCP (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) o l'autorizzazione all'uso off-label secondo quanto indicato alle regole di appropriatezza prescrittiva. Il Sistema Informatico, concepito per trattare la popolazione adulta, è molto rigido e quindi è stato necessario adattare quasi ogni schema alle principali fasce di età (<1 anno, 1-2 anni, 2-3 anni, >3anni) e restrizioni di peso (<10kg). Per quanto riguarda i farmaci, è stato necessario valutare il diluente e il volume più adatto per la stabilità del preparato, tenendo anche conto dei tempi che intercorrono tra la prescrizione, preparazione e termine della somministrazione del farmaco al paziente.

### 4.3.1 FARMACI

Gli agenti chemioterapici sono tra i farmaci a più basso indice terapeutico, potenzialmente in grado di causare effetti collaterali gravi che da una parte ne limitano l'uso e dall'altra richiedono approfondite conoscenze di farmacocinetica, farmacodinamica e interazioni tra farmaci per poter essere usati con efficacia e sicurezza.

La scelta della via di somministrazione si basa sull'obiettivo della terapia e sul tipo di farmaco disponibile. L'approccio può essere sistemico (orale, sottocutaneo, intramuscolare, endovenoso) o regionale (13).

#### **Somministrazione sistemica**

**Orale:** nella somministrazione orale di un chemioterapico si deve prevedere la stessa attenzione della formulazione endovenosa nel calcolo della dose e nel monitoraggio degli effetti collaterali. I farmaci per via orale risultano meglio tollerati dai pazienti, e offrono dei vantaggi organizzativi.

**Intramuscolare e Sottocutanea:** sono utilizzate poco per la somministrazione della terapia antitumorale, sono utilizzate per sfruttare il rilascio più lento di farmaco o per ridurre gli effetti immunogenici di alcuni farmaci ad alto rischio di reazione anafilattica.

**Endovenosa:** è il metodo principale per la somministrazione di chemioterapici antineoplastici, in quanto consente immediata distribuzione del farmaco nel circolo ematico senza possibili interferenze dei processi di assorbimento orale o sottocutaneo/intramuscolare. Gli antineoplastici possono essere somministrati con diversa velocità: bolo, infusione breve o lenta, infusione continua. Nell'infusione continua una volta raggiunto lo stato stazionario (*steady-state*), la concentrazione del farmaco nel plasma resta costante per tutta la durata della somministrazione.

La somministrazione endovenosa del farmaco può avvenire con accesso ai seguenti distretti:

- Venoso periferico: sono gli accessi utilizzati per la somministrazione di breve durata.

- Venoso centrale: è utilizzato quando si prevedono infusioni prolungate nel tempo. L'accesso avviene inserendo un catetere monolume o bilume attraverso la succlavia (o più raramente in giugulare), per via percutanea, fino a raggiungere la vena cava superiore, allo sbocco nell'atrio destro, oppure con risalita da una vena periferica. Alla fine della chemioterapia, viene rimosso.

### **Somministrazione regionale**

**Intratecale:** la barriera ematoencefalica impedisce alla maggior parte degli antitumorali di raggiungere concentrazioni efficaci nel liquor, pertanto può essere necessario somministrarli direttamente a livello del SNC. Il farmaco viene iniettato nello spazio compreso fra l'aracnoide e la pia madre spinale che contiene il liquido cefalorachidiano oppure nello spazio cellulare adiposo tra la dura madre e la parte ossea.

La maggior parte dei farmaci antitumorali sono stati sviluppati e formulati per la somministrazione endovenosa, sia essa bolo o infusione prolungata, per vari motivi, i più importanti fra i quali sono l'immediata disponibilità del farmaco con rapidi effetti farmacodinamici e la possibilità di controllare la somministrazione -in ragione del basso indice terapeutico di questi farmaci- modificando la dose o perfino interrompendo l'infusione, se richiesto.

I farmaci destinati alla somministrazione endovenosa devono soddisfare alcune caratteristiche:

- Essere idrosolubili alla concentrazione attiva: se il farmaco è solubile in acqua si usano soluzioni acquose isotoniche. La concentrazione isotonica è solitamente riferita al sangue umano: l'isotonia rispetto ai globuli rossi è prodotta da una soluzione allo 0,9% di NaCl in acqua (SOLUZIONE FISIOLÓGICA)
- assenza di particelle estranee
- pressione osmotica: compatibile con i liquidi tissutali con cui verrà a contatto
- concentrazione idrogenionica (pH) compresa tra 4 e 10
- sterilità e assenza di sostanze pirogene.

Elemento fondamentale nelle preparazioni endovenose chemioterapiche è la scelta del diluente, ovvero il solvente utilizzato per preparare le soluzioni e che deve tenere conto di diverse variabili:

1. via di somministrazione
2. natura del farmaco: il solvente dovrebbe essere inerte rispetto al principio attivo

Nella formulazione di una terapia farmacologica, oltre all'aderenza ai protocolli chemioterapici standardizzati, in termini di indicazioni terapeutiche registrate a livello ministeriale ed indicazioni non registrate ma supportate da letteratura, si deve tenere conto anche del veicolo in cui viene disperso il principio attivo e la via di somministrazione, quali criticità del processo clinico.

Molte informazioni generali relative alla stabilità e compatibilità del preparato si possono reperire dalle schede tecniche dei farmaci utilizzati, ma spesso tali informazioni risultano limitanti nella gestione quotidiana della terapia, soprattutto per quanto concerne l'ambito pediatrico.

A questo proposito svolge un ruolo essenziale la presenza del Farmacista che, grazie alle sue conoscenze, può aiutare il Clinico nell'ottimizzare la gestione farmacologica della patologia, minimizzando i rischi di errori connessi ad un'errata gestione del farmaco.

Con la centralizzazione delle terapie antitumorali, per ogni farmaco è stata valutata la via di somministrazione, il tipo di diluente per il principio attivo prescritto e il tempo di stabilità.

Nella tabella 4.3.1 sono messe a confronto le informazioni di tipo chimico-fisico e tecnologico che si possono reperire dalla scheda tecnica del prodotto e in letteratura. Come si può notare le informazioni contenute in scheda tecnica risultano del tutto insufficienti per un utilizzo adeguato del farmaco in termini di sicurezza del paziente e degli operatori (14).

Tabella 4.3.1: Informazioni stabilità chimico fisiche

| FARMACO             | VIA SOM            | INFORMAZIONI SCHEDA TECNICA  | INFORMAZIONI IN LETTERATURA   | NOTE   |
|---------------------|--------------------|--|---|--|
| <b>Metotressato</b> | EV, OS, IM, IT, SC | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diluire in soluzione salina</li> <li>• Nella somministrazione intratecale si consiglia di non superare la dose max i 15mg</li> <li>• Dosi alte (più di 100mg) devono essere infuse ev per periodi non superiori le 24 ore</li> <li>• L'alcalinizzazione delle urine a pH 6,5 - 7 per somministrazione orale o endovenosa di sodio bicarbonato od acetazolamide viene raccomandata come misura preventiva</li> <li>• Conservare a temperatura ambiente e al riparo dalla luce</li> <li>• Dopo diluizione conservare per 24 ore</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diluire in NaCl 0,9% , Glucosata 5%, Glucoso 5% in NaCl 0,9%</li> <li>• Concentrazione max 2mg/ml.</li> <li>• Infusione ev di alte dosi devono avvenire in almeno 4 ore fino a 36 ore</li> <li>• Nella somministrazione intratecale il farmaco deve avere un concentrazione max di 3mg/ml con un dosaggio max di 15mg.</li> <li>• Utilizzare soluzioni prive di conservante</li> <li>• La somministrazione ad alte dosi deve essere associata ad un'adeguata idratazione e alcalinizzazione con sodio bicarbonato</li> <li>• Dopo ricostituzione la soluzione è stabile per 7 giorni a temperatura non superiore a 25°C ma si consiglia la conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C</li> <li>• Fotosensibile: tenere al riparo dalla luce</li> </ul> | <p>Non viene indicata la velocità massima di infusione.</p>  |
| <b>Etoposide</b>    | EV                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dose prescritta d'etoposide concentrato deve essere diluita con destrosio al 5% o con soluzione fisiologica allo 0,9% in modo che la concentrazione finale del farmaco sia di 0,2 mg/ml.</li> <li>• Somministrato per infusione endovenosa della durata non inferiore a 30 minuti e non superiore a due ore.</li> <li>• Durata dopo diluizione: 8 ore.</li> <li>• E' stato dimostrato che l'infusione è stabile da un punto di vista chimico e fisico fino a 120 ore a 25°C. Tuttavia, tenendo conto delle valutazioni microbiologiche, si consiglia di</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diluire con NaCl 0,9% , Glucosata 5% fino ad ottenere una concentrazione compresa tra 0,2 e 0,4mg/ml</li> <li>• Infondere il falcamo per almeno 30-60 min</li> <li>• Controllare la soluzione prima e duante l'infusione per verificare l'assenza di precipitati</li> <li>• Dopo diluizione conservare a temperatura ambiente a seconda della concentrazione per 96 ore (0,2mg/ml) e 24 ore (0,4mg/ml)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prestare particolare attenzione alla ditta produttrice per la presenza di alcool benzilico il cui uso è sconsigliato in bambini al di sotto dei 3 anni.</li> <li>• Non viene indicata la velocità massima di infusione</li> </ul> |

| FARMACO               | VIA SOM        | INFORMAZIONI SCHEDA TECNICA  | INFORMAZIONI IN LETTERATURA  | NOTE  |
|-----------------------|----------------|--|--|---|
|                       |                | <p>preparare la soluzione nella farmacia ospedaliera e di usarla entro le otto ore successive.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'etoposide concentrato per infusione rimane stabile fino a 72 ore (3 giorni) a 25°C dopo la perforazione del tappo di gomma. Pertanto può essere utilizzato per dosi multiple</li> </ul>  |  |   |
| <b>Ciclofosfamide</b> | IM, EV,        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Il trattamento inizia in genere con iniezioni endovenose. In caso queste ultime non siano possibili, può essere iniettato per via intramuscolare. In casi particolari è possibile un'applicazione intrapleurica, intraperitoneale o in loco. Per un trattamento prolungato o per una terapia con dosi di mantenimento, dopo l'avvenuta regressione della sintomatologia, si consiglia la somministrazione per via orale.</li> <li>Prima di iniziare la terapia, sarà necessario eliminare o correggere le ostruzioni del tratto urinario efferente, cistiti, infezioni e squilibri elettrolitici</li> <li>Conservabilità della soluzione: da 2 a 3 ore</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diluire con NaCl 0,9% , Glucosata 5%, Glucoso 5% in NaCl 0,9%, Ringer, Ringer lattato o Sodio Cloruro 0,45%</li> <li>In bolo iniettare il farmaco in 2-3 min tramite fleboclisi in corso di soluzione compatibile</li> <li>Infondere ev in un tempo compreso tra 1 e 12 ore</li> <li>Dopo ricostituzione la soluzione è stabile a temperatura ambiente per 24 ore, per 6 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C</li> <li>Per ridurre la tossicità vescicale idratare adeguatamente il paziente. A dosi superiori a 1500mg/m<sup>2</sup> è indicata la somministrazione di una pre e post idratazione e di uroprotettori (mesna)</li> </ul> | Non viene indicata la velocità massima di infusione |
| <b>Citarabina</b>     | EV, IT, SC, IM | <ul style="list-style-type: none"> <li>ARACYTIN può essere somministrato per iniezione endovenosa rapida o per infusione venosa lenta e per iniezione sottocutanea</li> <li>Previa ricostituzione della soluzione la stabilità microbiologica è di 6 ore a temperatura ambiente e di 12 ore in frigorifero</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diluire in NaCl 0,9% e Glucosata 5%</li> <li>Infondere ev il farmaco diluito in 500 ml di soluzione compatibile in 15-30 min. Se la dose somministrata è maggiore o uguale a 1g/ m<sup>2</sup> la soluzione dovrebbe essere infusa in 2 ore o più</li> <li>La polvere liofilizzata può essere ricostituita per la somministrazione sc con volumi di acqua ppi per ottenere concentrazioni comprese tra 20mg e</li> </ul>  | Non viene indicata la velocità massima di infusione |

| FARMACO           | VIA SOM | INFORMAZIONI SCHEDA TECNICA  | INFORMAZIONI IN LETTERATURA   | NOTE  |
|-------------------|---------|--|---|---|
|                   |         |  | 100mg/ml<br>• Per la somministrazione it non utilizzare soluzione a concentrazione 100mg/ml<br>• Dopo ricostituzione la soluzione è stabile per 48 ore a temperatura non superiore a 25°C   |   |
| <b>Ifosfamide</b> | EV      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizzare 50 ml o 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili (rispettivamente per la confezione da 1 g e da 2 g) per preparare una soluzione pronta per l'uso alla concentrazione del 2%. Nel caso si volesse ridurre la quantità di liquido da iniettare, è importante non superare la concentrazione del 4%.</li> <li>Per infusione endovenosa la soluzione di Holoxan deve essere diluita in 500 ml di soluzione Ringer o preparazioni simili.</li> <li>Tempo di infusione: da 30 minuti a 1-2 ore.</li> <li>Prima di iniziare la terapia è necessario escludere la presenza di eventuali ostacoli al deflusso urinario, eliminare possibili processi infettivi e correggere, se necessario, eventuali disturbi del metabolismo elettrolitico</li> <li>La soluzione deve essere iniettata non appena preparata</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diluire in NaCl 0,9% E 0,45%, Glucosata 5%, Glucoso 5% in NaCl 0,9%, Glucosio 5% in Ringer, Ringer Lattato, fino ad ottenere una concentrazione compresa tra 0,6 e 20mg/ml</li> <li>In bolo somministrare in fleboclisi in corso di soluzione compatibile a concentrazione non superiore al 4% (40mg/ml)</li> <li>Infondere il farmaco in ev con un concentrazione consigliata non superiore a 25mg/ml in un tempo superiore a 30min fino a 24 ore in infusione continua</li> <li>Per ridurre la tossicità vescicale, idratare il paziente con almeno 2 litri di fluidi al giorno e somministrare mesna in bolo in quantità pari al 60% della dose di ifosfamide, diviso in 3 dosi, somministrato 15 min prima nonché dopo 4 e 8 ore</li> <li>Dopo ricostituzione il farmaco è stabile per 7 giorni a temperatura ambiente e 6 settimane a temperatura compresa tra 2°C e 8°C</li> </ul> | Non viene indicata la velocità massima di infusione |

Lo IOV ha richiesto anche una standardizzazione dei volumi di diluizione dei farmaci, per cui dove possibile, sono stati costruiti gli schemi terapeutici considerando:

- Dose del farmaco in funzione della superficie corporea del paziente,
- Volume di diluizione in base alla superficie corporea del paziente e ai tempi di somministrazione
- Via di somministrazione del farmaco
- Tempo di stabilità del preparato
- Particolari casi di modalità di somministrazione (pompe o siringhe di infusione)

In linea generale sono stati standardizzati quasi tutti i farmaci e volumi; per alcuni, i cui intervalli di concentrazione sono limitati (es: Etoposide, Carbolatino, Melphalan), si è concordato con lo IOV di utilizzare il minor volume possibile. Per cercare di agevolare sia i medici che gli infermieri che poi gestiscono lo stoccaggio del farmaco diluito, è stata creata una tabella in cui sono indicate la modalità di somministrazione, la temperatura e il tempo massimo in cui è stabile.

Nelle figure 4.3.1 e 4.3.2 si può vedere un dettaglio di uno schema terapeutico inserito in Oncosys.

Fig. 4.3.1

Dettaglio Protocollo BLOCCO AraC 75MG/MQ (HE-TH-CT-A)

Nome(Acronimo): BLOCCO AraC 75MG/MQ (HE-TH-CT-A) Stato: Attivo/Validato

Codice Adjuvante: HE-TH-CT-A (LLA2009-BLOCCO AraC) Tipo: Convenzionale

Codice Neoadjuvante: Finalità:  adjuvante  neoadjuvante  terapeutica

Cicli ripetuti ogni: 7 giorni Composto da: 1 parti

Tempi occupazione poltrone: CONFIGURA

Indicato per:  Linfomi non-Hodgkin;  Leucemia Linfatica Acuta;  Associato al Trial Clinico: 1

Azienda Ospedaliera di Padova  
Associato al/i Reparto/i:  
Oncologia Pediatrica;  1

Tempo medio di preparazione: min. Necessita di annotazione: Dettaglio ridotto:

| Ordine | Farmaco  | Dosaggio   | Via             | Parte unica        |
|--------|--|------------|-----------------|--------------------|
| 2      | <input checked="" type="checkbox"/> CITARABINA | 75 mg./mq. | Endovenosa bolo | parte 1<br>1,2,3,4 |

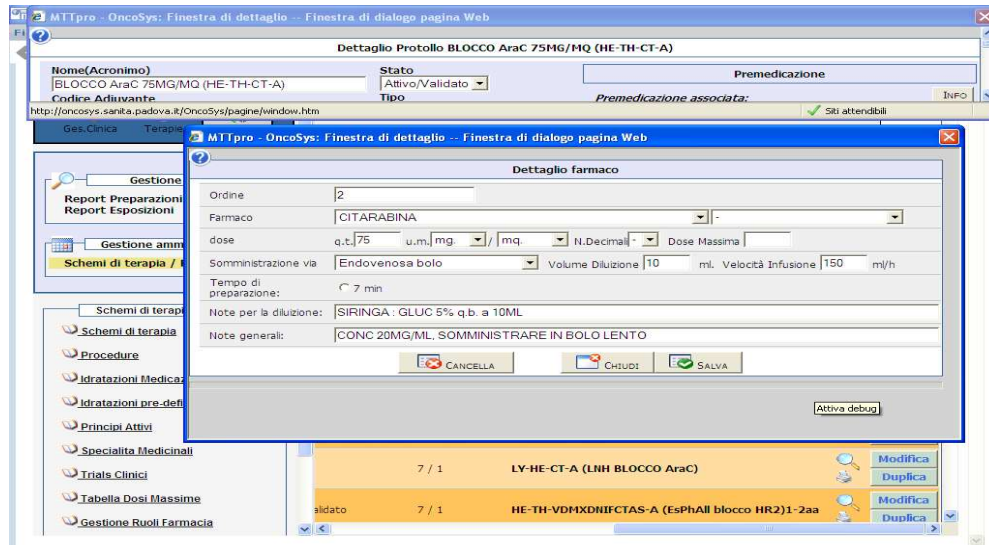
Note: CONC 20MG/ML, SOMMINISTRARE IN BOLO LENTO  
Note diluizione: SIRINGA : GLUC 5% q.b. a 10ML

AGGIUNGI

I giorni evidenziati in verde prevedono l'assunzione del farmaco a domicilio

http://oncosys.sanita.padova.it/Oncosys/pagine/window.htm (4) Processore dei comandi di Windows Siti attendibili

Figura 4.3.2



All'atto dell'inserimento dello schema terapeutico in OnxcoSys, si deve riportare

- Il nome dello schema,
- La finalità: (terapeutica, adiuvante o neoadiuvante),
- La patologia per la quale è indicato,
- Il reparto a cui è associato,
- Il farmaco, di cui viene indicato:
  - il principio attivo
  - il dosaggio che può essere espresso in mq o kg,
  - la via di somministrazione,
  - il tipo di diluente e il volume da utilizzare
  - i giorni in cui deve essere somministrato

### **Prescrizione dello schema terapeuti da parte del medico**

Una volta inserito lo schema terapeutico nel sistema informatico, il medico può procedere alla prescrizione informatica:

1. apre una cartella per il paziente a cui vuole prescrivere la terapia,
2. imposta la patologia
3. seleziona la terapia tra gli schemi terapeutici legati a quella determinata patologia

4. indica il peso e l'altezza del paziente
5. seleziona il luogo in cui verrà portato il farmaco una volta preparato (Degenze o DH)
6. prescrive la terapia controllando la dose di farmaco calcolata dal SI, il volume di diluizione, e la sequenza dei giorni.

Nella figura sottostante si vede un esempio di terapia giornaliera informatizzata

Figura 4.3.3

**FOGLIO DI TERAPIA GIORNALIERA per SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA**

Spazio Etichetta

DIAGNOSI: Leucemia Linfatica Acuta, **SCHEMA: BLOCCO AraC 75MG/MQ (HE-TH-CT-A)**  
 CITARABINA 75 mg./mq.

Ciclo 1 parte 1 prescritta da Dr. [redacted] Ematologia Pediatrica il 22/01/2016  
 Terapia calcolata per altezza 175 cm, peso 60 kg, superficie 1,79 mq.

Da consegnare a Day-Hospital Onco-Ematologia Pediatrica

Data: 24/01/2016  
 Terapia confermata: [redacted]

Giorno del ciclo: [3]

| Ora | Farmaco     | Specialita'   | Via             | ml/h | T/inf. (4 m.) | %    | Dose       | Volume ml. (10) | Firma Preparatore |
|-----|-------------|---|-----------------|------|---------------|------|------------|-----------------|-------------------|
| --- | Antiemetico | ONDANSETRON 5MG/MQ  | Ev.             | --   |               |      |            |                 | ---               |
| --- | CITARABINA  | ARACYTIN IV SC 1FL 100MG+F<br>5FL quantità 2 FL<br>SIRINGA : GLUC 5% q.b. a 10ML<br>CONC 20MG/ML, SOMMINISTRARE IN BOLO LENTO | Endovenosa bolo | 150  | 4 m.          | 100% | 134,25 mg. | 10 ml           | ---               |

ORA TERMINE TRATTAMENTO: |\_|\_|:|\_|\_|

Operatore Esterno \_\_\_\_\_ (firma e timbro)

PREPARAZIONE N.: 521243-2016 DEL 22/01/2016 10.04.13 VALIDATA DA [redacted]

http://oncosys.sanita.padova.it/OncoSys/pagine/window.htm Siti attendibili

Negli anni tra il 2013 e il 2015, sono stati inseriti 702 schemi terapeutici:

- 246 per i tumori solidi
- 375 per le patologie ematologiche
- 81 per i condizionamenti pre-trapianto

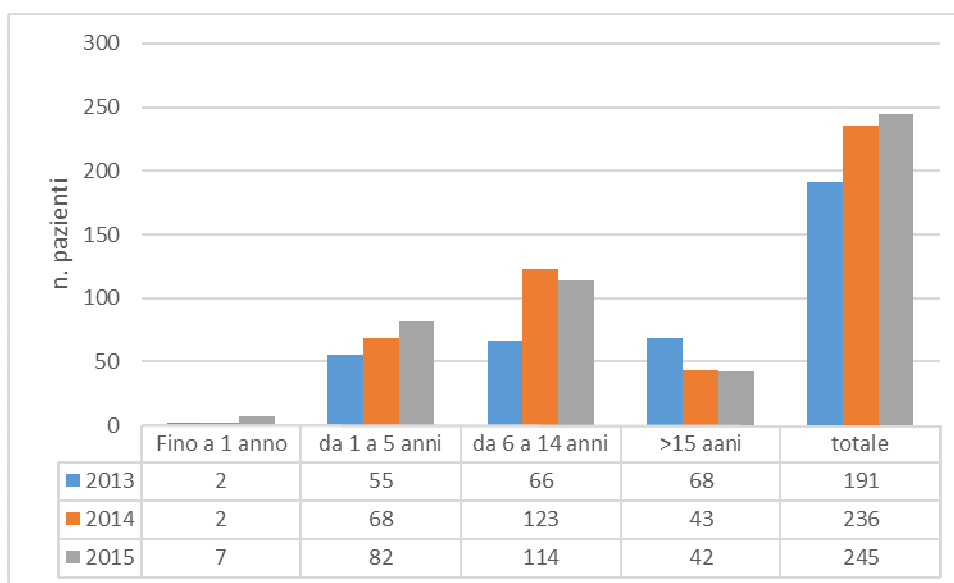
### 4.3.2 Analisi della centralizzazione delle terapie antitumorali

Il 15 aprile 2013 è iniziato l'allestimento dei farmaci antitumorali per il Day-Hospital dell'Onco-ematologia pediatrica presso la farmacia dell'Istituto Oncologico Veneto, seguita dal 1 luglio con l'implementazione delle terapie delle Degenze.

Nei tre anni di attività sono stati trattati con farmaci antitumorali allestiti con il sistema centralizzato un totale di 672 pazienti divisi in:

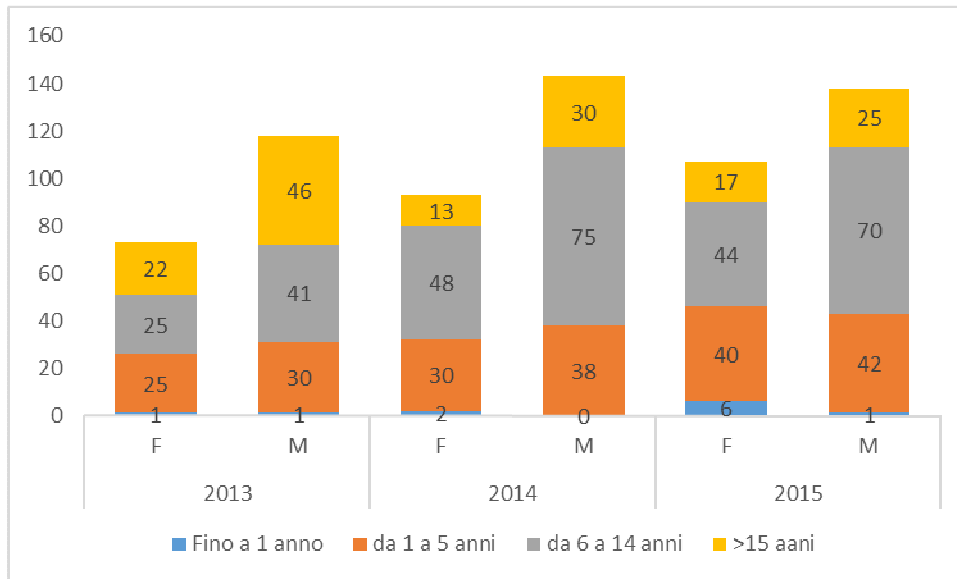
- 191 nel 2013
- 236 nel 2014
- 245 nel 2015

Fig. 4.3.4: Numero di pazienti per fascia d'età



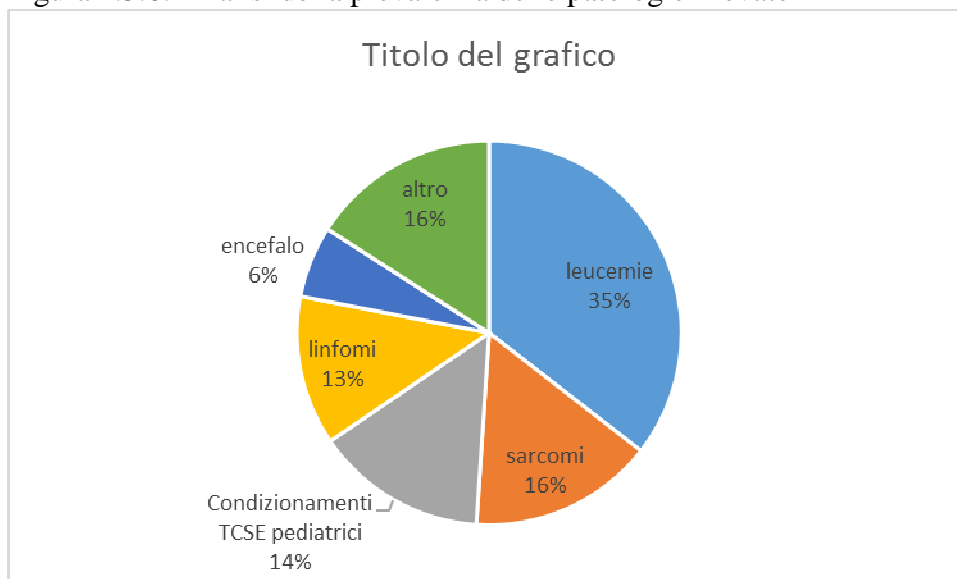
Classificando i pazienti analizzati in fasce d'età, dai dati registrati risultano numericamente maggiori i pazienti compresi tra i 6 e 14 anni, seguiti di poco dai pazienti compresi nella fascia 1-5 anni.

Figura 4.3.5: Numero di pazienti maschi e femmine per fasce d'età



Dai dati raccolti si evidenzia una leggera predominanza nel totale dei pazienti di sesso maschile rispetto quello femminile

Figura 4.3.6: Analisi della prevalenza delle patologie rilevate



Approfondendo l'analisi sul tipo di assistiti si può notare una predominanza delle Leucemie, seguite da Sarcomi, Condizionamenti pretrapianto e linfomi.

Tabella 4.3.1.1. Protocolli prescritti per patologia

| <b>Patologia Neoplastica</b>         | <b>Protocollo</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>LLA</b>                           |                   |             |             |             |
|                                      | LLA2009           | 122         | 190         | 250         |
|                                      | LLA REC2003       | 8           | 25          | 56          |
|                                      | ESPHALL           | 19          | 12          | 14          |
|                                      | CLOVE             | 0           | 1           | 2           |
|                                      | INTREALL2010      | 0           | 0           | 1           |
| <b>CONDIZIONAMENTI PRE TRAPIANTO</b> |                   |             |             |             |
|                                      | CONDIZIONAMENTO   | 41          | 81          | 53          |
| <b>SARCOMI</b>                       |                   |             |             |             |
|                                      | ISG/OS2           | 10          | 15          | 28          |
|                                      | ISG.EW1           | 2           | 15          | 16          |
|                                      | RMS2005           | 30          | 50          | 38          |
|                                      | NRST2005          | 1           | 3           | 2           |
| <b>RENE</b>                          |                   |             |             |             |
|                                      | WILMS SIOP 2001   | 19          | 36          | 27          |
| <b>LNH</b>                           |                   |             |             |             |
|                                      | EURO LB2002       | 4           | 12          | 10          |
|                                      | LNH-97            | 14          | 15          | 21          |
|                                      | INTERN-NHL        | 12          | 0           | 14          |
| <b>LH</b>                            |                   |             |             |             |
|                                      | LH 2004           | 14          | 24          | 18          |
|                                      | EURONET PHL-LP1   | 3           | 2           | 0           |
| <b>SURRENALE</b>                     |                   |             |             |             |
|                                      | NB-AR01           | 10          | 11          | 28          |
|                                      | NBL-REC           | 5           | 2           | 3           |
|                                      | SIOPEN            | 0           | 4           | 4           |
| <b>LMA</b>                           |                   |             |             |             |
|                                      | LMA2002           | 9           | 23          | 20          |
|                                      | APL-GIMEMA        | 0           | 2           | 1           |
| <b>ENCEFALO</b>                      |                   |             |             |             |
|                                      | EPENDIMOMI        | 1           | 0           | 0           |
|                                      | INFANT SNC        | 3           | 4           | 2           |
|                                      | PNET              | 2           | 4           | 6           |
|                                      | SIOP-LGG2004      | 7           | 12          | 12          |
|                                      | PNET4             | 3           | 2           | 2           |
| <b>FEGATO</b>                        |                   |             |             |             |
|                                      | SIOPEN-HBL        | 7           | 8           | 4           |
| <b>ISTIOCITOSI</b>                   |                   |             |             |             |
|                                      | LCH-III           | 3           | 3           | 2           |
|                                      | HLH               | 1           | 2           | 3           |
|                                      | LCH.IV            | 1           | 0           | 3           |
| <b>RETINOBLASTOMA</b>                |                   |             |             |             |
|                                      | RTB-AIEOP-012     | 5           | 5           | 5           |

La tabella 4.3.1.1 aiuta a comprendere la relazione tra patologia, protocollo usato e pazienti.

Come si può vedere il protocollo terapeutico più prescritto è il LLA2009 per il trattamento della leucemia linfatica acuta seguito dagli schemi terapeutici per il condizionamento pretrapianto e dei sarcomi.

#### **4.3.3 Farmaci Chemioterapici prescritti**

In tabella 4.3.3.1, sono riportati i farmaci prescritti nel Sistema Informatico Oncosys, descritti per numero di prescrizioni e n. di pazienti. Come si può vedere i principi attivi maggiormente prescritti sono Citarabina, Methotrexate e Vincristina.

Tab. 4.3.3.1

| <b>principio attivo</b>      | <b>N. PAZ<br/>2013</b> | <b>N<br/>PRESC<br/>R 2013</b> | <b>N. PAZ<br/>2014</b> | <b>N<br/>PRESC<br/>R 2014</b> | <b>N.PAZ<br/>2015</b> | <b>N<br/>PRESCR<br/>2015</b> |
|------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| CITARABINA                   | 61                     | 812                           | 94                     | 1076                          | 101                   | 1367                         |
| METHOTREXATE                 | 94                     | 641                           | 123                    | 1197                          | 130                   | 1197                         |
| VINCRISTINA                  | 103                    | 511                           | 148                    | 905                           | 158                   | 892                          |
| CICLOFOSFAMIDE               | 84                     | 376                           | 130                    | 456                           | 129                   | 542                          |
| ETOPOSIDE                    | 50                     | 339                           | 75                     | 577                           | 77                    | 571                          |
| IFOSFAMIDE                   | 35                     | 243                           | 57                     | 580                           | 58                    | 448                          |
| DOXORUBICINA                 | 55                     | 224                           | 86                     | 465                           | 106                   | 441                          |
| TOPOTECAN                    | 7                      | 151                           | 7                      | 64                            | 8                     | 82                           |
| CARBOPLATINO                 | 24                     | 119                           | 31                     | 152                           | 35                    | 154                          |
| DAUNORUBICINA                | 32                     | 109                           | 46                     | 143                           | 53                    | 172                          |
| VINBLASTINA                  | 21                     | 83                            | 25                     | 104                           | 12                    | 128                          |
| BLEOMICINA                   | 11                     | 82                            | 17                     | 52                            | 15                    | 49                           |
| METILPREDNISOLON<br>E        | 18                     | 68                            | 33                     | 136                           | 35                    | 124                          |
| DACTINOMICINA                | 14                     | 51                            | 30                     | 119                           | 27                    | 94                           |
| IRINOTECAN                   | 5                      | 51                            | 14                     | 290                           | 16                    | 375                          |
| CISPLATINO                   | 13                     | 45                            | 22                     | 147                           | 27                    | 140                          |
| RITUXIMAB                    | 10                     | 44                            | 26                     | 101                           | 22                    | 60                           |
| THIOTEPA                     | 9                      | 40                            | 25                     | 49                            | 13                    | 25                           |
| MIFAMURTIDE                  | 2                      | 37                            | 2                      | 39                            | 3                     | 70                           |
| FLUDARABINA                  | 8                      | 36                            | 14                     | 87                            | 15                    | 98                           |
| VINORELBINA                  | 5                      | 31                            | 6                      | 30                            | 9                     | 64                           |
| VINDESINA                    | 13                     | 26                            | 13                     | 23                            | 20                    | 37                           |
| AZACITIDINA                  | 1                      | 15                            | 3                      | 91                            | 3                     | 67                           |
| IDARUBICINA                  | 5                      | 15                            | 10                     | 50                            | 6                     | 29                           |
| MELFALAN                     | 10                     | 10                            | 19                     | 21                            | 11                    | 11                           |
| BRENTUXIMAB                  | 2                      | 9                             | 1                      | 2                             | 2                     | 10                           |
| BENDAMUSTINA                 | 1                      | 8                             | 2                      | 10                            | 1                     | 6                            |
| 5-FLUOROURACILE              | 1                      | 7                             | 1                      | 2                             | 2                     | 23                           |
| BEVACIZUMAB                  | 2                      | 6                             | 1                      | 1                             | 2                     | 27                           |
| OXALIPLATINO                 | 1                      | 6                             | 1                      | 2                             | 1                     | 8                            |
| DAUNORUBICINA<br>LIPOSOMIALE | 1                      | 5                             | 6                      | 18                            | 9                     | 31                           |
| GEMCITABINA                  | 1                      | 5                             | 0                      | 0                             | 6                     | 41                           |
| MITOXANTRONE                 | 1                      | 2                             | 5                      | 12                            | 7                     | 13                           |
| ALDESLEUKINA GAL             | 0                      | 0                             | 0                      | 0                             | 1                     | 1                            |
| BORTEZOMIB                   | 0                      | 0                             | 1                      | 4                             | 4                     | 13                           |
| CLADRIBINA                   | 0                      | 0                             | 0                      | 0                             | 1                     | 20                           |
| CLOFARABINA                  | 0                      | 0                             | 1                      | 5                             | 4                     | 18                           |
| DACARBAZINA                  | 0                      | 0                             | 0                      | 0                             | 1                     | 4                            |
| DOCETAXEL                    | 0                      | 0                             | 0                      | 0                             | 3                     | 12                           |

La tabella sottostante riporta i farmaci prescritti nel Sistema Informatico Oncosys divisi per dose. Emerge l'alto dosaggio di Ifosfamide e Metotressato con una dose max che arriva rispettivamente a 12,670g di Ifosfamide e 24,240g di Methotrexate.

Tab 4.3.3.2

| PRINCIPIO ATTIVO  | 2014        |          |          |           | 2014         |          |          |           | 2015         |           |           |           |
|-------------------|-------------|----------|----------|-----------|--------------|----------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|
|                   | Dose tot MG | Media MG | Min MG   | Max MG    | Dose tot MG  | Media MG | Min MG   | Max MG    | Dose tot MG  | Media MG  | Min MG    | Max MG    |
| IFOSFAMIDE        | 749.268,00  | 3.083,41 | 384,00   | 12.670,00 | 1.569.572,00 | 2.701,50 | 320,00   | 6.060,00  | 1.071.390,65 | 2.391,50  | 290,00    | 7.280,00  |
| METHOTREXATE      | 481.083,33  | 750,52   | 2,48     | 18.480,00 | 762.459,96   | 652,79   | 3,00     | 24.240,00 | 1.339.595,30 | 1.119,13  | 4,24      | 23.760,00 |
| CITARABINA        | 340.796,00  | 419,70   | 20,00    | 5.490,00  | 527.848,70   | 482,94   | 16,30    | 5.040,00  | 452.354,21   | 330,91    | 7,43      | 3.600,00  |
| CICLOFOSFAMIDE    | 240.370,87  | 639,28   | 135,00   | 3.190,86  | 402.378,60   | 859,78   | 90,00    | 5.000,00  | 362.735,20   | 669,25    | 38,19     | 5.080,00  |
| ETOPOSIDE         | 51.289,91   | 151,30   | 25,00    | 2.120,00  | 82.021,96    | 140,93   | 10,75    | 4.440,00  | 70.848,61    | 124,08    | 15,00     | 3.216,00  |
| CARBOPLATINO      | 34.912,46   | 293,38   | 60,00    | 1.005,00  | 37.119,21    | 241,03   | 22,00    | 1.480,00  | 37.223,83    | 241,71    | 20,00     | 793,75    |
| RITUXIMAB         | 24.878,75   | 565,43   | 292,50   | 720,00    | 32.674,78    | 323,51   | 6,25     | 500,00    | 19.110,41    | 318,51    | 17,50     | 500,00    |
| 5-FLUOROURACILE   | 14.432,00   | 2.061,71 | 704,00   | 4.224,00  | 9.984,00     | 4.992,00 | 4.992,00 | 4.992,00  | 61.114,00    | 2.657,13  | 1.510,00  | 4.832,00  |
| DOXORUBICINA      | 9.647,53    | 39,54    | 6,20     | 138,60    | 13.589,02    | 29,04    | 1,10     | 69,00     | 13.238,72    | 30,02     | 0,75      | 125,60    |
| GEMCITABINA       | 5.895,60    | 1.179,12 | 1.095,60 | 1.300,00  |              |          |          |           | 41.970,00    | 1.023,66  | 768,00    | 1.490,00  |
| THIOTEPA          | 4.909,13    | 122,73   | 70,00    | 375,00    | 5.265,31     | 103,24   | 1,25     | 300,00    | 2.671,00     | 106,84    | 54,75     | 275,00    |
| DAUNORUBICINA     | 3.169,90    | 29,08    | 14,00    | 48,00     | 4.313,00     | 29,95    | 12,00    | 56,00     | 4.844,64     | 28,17     | 2,97      | 59,70     |
| IRINOTECAN        | 3.069,00    | 60,18    | 32,80    | 68,00     | 14.324,80    | 48,89    | 15,80    | 257,40    | 10.205,10    | 27,21     | 6,20      | 249,15    |
| CISPLATINO        | 2.120,40    | 47,12    | 2,80     | 185,00    | 5.919,87     | 38,69    | 3,50     | 121,20    | 5.919,14     | 42,28     | 6,40      | 151,00    |
| AZACITIDINA       | 1.604,00    | 106,93   | 100,00   | 126,00    | 9.404,75     | 103,35   | 35,25    | 171,00    | 32.000,00    | 32.000,00 | 32.000,00 | 32.000,00 |
| MELFALAN          | 1.458,04    | 145,80   | 56,04    | 264,00    | 3.231,83     | 153,90   | 42,03    | 266,00    | 1.502,80     | 136,62    | 82,60     | 215,60    |
| BENDAMUSTINA      | 1.444,40    | 180,55   | 150,00   | 199,20    | 1.462,40     | 146,24   | 100,00   | 198,00    | 529,20       | 88,20     | 88,20     | 88,20     |
| BEVACIZUMAB       | 1.400,00    | 233,33   | 120,00   | 460,00    | 265,00       | 265,00   | 265,00   | 265,00    | 4.886,50     | 180,98    | 150,00    | 250,00    |
| FLUDARABINA       | 1.176,68    | 32,69    | 4,66     | 51,30     | 3.276,10     | 34,85    | 14,10    | 50,00     | 3.237,84     | 33,04     | 11,18     | 64,40     |
| BRENTUXIMAB       | 974,90      | 108,32   | 100,00   | 116,10    | 330,00       | 165,00   | 150,00   | 180,00    | 1.008,80     | 100,88    | 48,60     | 150,00    |
| VINCRISTINA       | 709,55      | 1,39     | -        | 2,58      | 1.309,87     | 1,43     | 0,23     | 2,50      | 1.178,71     | 1,32      | 0,14      | 2,50      |
| OXALIPLATINO      | 677,60      | 112,93   | 105,60   | 149,60    | 265,20       | 132,60   | 132,60   | 132,60    | 1.021,70     | 127,71    | 127,50    | 128,35    |
| BLEOMICINA        | 629,30      | 7,67     | 3,00     | 19,00     | 871,15       | 14,28    | 5,85     | 29,85     | 710,90       | 14,51     | 7,80      | 29,85     |
| VINBLASTINA       | 626,98      | 7,55     | 1,80     | 11,04     | 730,66       | 6,89     | 2,00     | 10,00     | 656,05       | 5,13      | 1,45      | 10,92     |
| VINORELBINA       | 605,88      | 19,54    | 14,50    | 30,00     | 582,50       | 18,79    | 13,25    | 42,00     | 1.458,04     | 22,78     | 10,07     | 34,00     |
| METILPREDNISOLONE | 507,00      | 7,46     | 3,00     | 8,00      | 1.070,00     | 7,64     | 4,00     | 12,00     | 838,16       | 6,76      | 3,00      | 20,92     |
| DAUNORUBICINA LIP | 315,00      | 63,00    | 63,00    | 63,00     | 951,60       | 67,97    | 43,20    | 94,80     | 2.296,20     | 29,54     | 13,07     | 54,92     |
| IDARUBICINA       | 241,14      | 16,08    | 5,40     | 68,40     | 475,05       | 9,31     | 3,55     | 18,00     | 196,41       | 6,77      | 3,95      | 9,60      |
| TOPOTECAN         | 93,98       | 0,62     | 0,41     | 1,17      | 69,88        | 1,04     | 0,05     | 3,28      | 65,98        | 0,80      | 0,30      | 1,74      |
| VINDESINA         | 90,31       | 3,47     | 1,44     | 5,00      | 69,18        | 3,01     | 1,41     | 4,95      | 106,20       | 2,87      | 1,68      | 4,71      |
| MIFAMURTIDE       | 81,52       | 2,20     | 1,40     | 4,00      | 85,70        | 2,20     | 1,40     | 2,88      | 162,56       | 2,32      | 1,78      | 3,60      |
| DACTINOMICINA     | 60,95       | 2,71     | 1,25     | 3,98      | 157,35       | 1,32     | 0,27     | 2,00      | 117,43       | 1,25      | 0,20      | 2,01      |
| MITOXANTRONE      | 28,00       | 14,00    | 14,00    | 14,00     | 130,60       | 10,88    | 7,10     | 16,80     | 90,10        | 6,93      | 4,30      | 8,80      |
| BORTEZOMIB        | -           | -        | -        | -         | 3,54         | 0,89     | 0,80     | 1,04      | 15,55        | 1,20      | 0,77      | 1,44      |
| CLADRIBINA        | -           | -        | -        | -         | -            | -        | -        | -         | 40,95        | 2,05      | 1,05      | 2,40      |
| CLOFARABINA       | -           | -        | -        | -         | 160,00       | 32,00    | 32,00    | 32,00     | 578,10       | 32,12     | 24,40     | 41,60     |
| DACARBAZINA       | -           | -        | -        | -         | -            | -        | -        | -         | 1.170,00     | 292,50    | 292,50    | 292,50    |

|                       |   |   |   |   |   |   |   |   |        |       |       |       |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--------|-------|-------|-------|
| DOCETAXEL             | - | - | - | - | - | - | - | - | 653,10 | 54,43 | 16,60 | 80,00 |
| DOXORUBICINA LIPO PEG | - | - | - | - | - | - | - | - | 97,80  | 16,30 | 14,70 | 22,35 |

#### 4.4 Analisi economica della Centralizzazione delle terapie antitumorali

Da un'analisi preliminare della gestione delle terapie antitumorali dell'UO di Onco-ematologia Pediatrica dell'Azienda ospedaliera di Padova, era risultato che in un anno l'Onco-ematologia Pediatrica degenze e day-hospital aveva allestito 6.408 preparazioni chemioterapiche. L'allestimento delle preparazioni chemioterapiche richiedeva l'impegno di un infermiere in degenze per 975 ore annuali e in day-hospital per 627 ore solo per la preparazione del farmaco per un totale approssimativo di € 32.861,54.

A questi valori devono però essere aggiunti il tempo necessario all'infermiere per la preparazione del piano di lavoro, valutazione delle stabilità chimico-fisiche del farmaco da diluire in base alla prescrizione, gestione dei farmaci (dall'ordine alla farmacia allo stoccaggio), valutazione di conservazione del farmaco preparato in relazione ai tempi di stoccaggio), valutazione di conservazione del farmaco preparato in relazione ai tempi di infusione.

L'allestimento centralizzato delle terapie permette di ridestinare due infermieri deputati alla preparazione dei farmaci antitumorali alle normali attività di assistenza dei pazienti.

Uno dei vantaggi della centralizzazione delle terapie è la riduzione degli sprechi di farmaco grazie all'ottimizzazione dei residui di preparazione.

Nella tabella 4.4.1 c'è il confronto tra la spesa dei farmaci diluiti dallo IOV negli anni 2013-2014-2015 e il 2012 in cui i farmaci erano allestiti in reparto eliminando eventuali scarti di produzione.

Tab 4.4.1

| PRINCIPIO ATTIVO | VAL 2012 | VAL 2013 | VAL 2014 | VAL 2015 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| 5-FLUOROURACILE  | 2,20     | 22,46    | 6,84     | 128,66   |
| ALDESLEUKINA GAL | -        | 0,00     | 0,00     | 530,95   |

|                              |            |            |            |            |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| AZACITIDINA                  | 15.088,23  | 5.764,05   | 33.051,29  | 24.360,43  |
| BENDAMUSTINA                 | 2.468,01   | 3.592,02   | 3.763,18   | 1.361,77   |
| BEVACIZUMAB                  | 22.533,71  | 11.798,46  | 888,69     | 15.900,11  |
| BLEOMICINA                   | 1.102,81   | 590,61     | 772,16     | 656,28     |
| BORTEZOMIB                   | 22.151,96  | 0,00       | 1.119,85   | 4.898,68   |
| BRENTUXIMAB                  | 288.978,21 | 84.324,90  | 22.997,70  | 73.971,27  |
| CARBOPLATINO                 | 1.182,46   | 2.060,01   | 959,45     | 1.129,89   |
| CICLOFOSFAMIDE               | 3.038,89   | 3.083,02   | 6.630,62   | 7.020,94   |
| CISPLATINO                   | 2.134,49   | 1.904,28   | 1.044,51   | 1.237,42   |
| CITARABINA                   | 9.980,28   | 9.132,01   | 18.204,35  | 14.700,84  |
| CITARABINA LIPOSOMIALE       | 5.211,95   | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| CLADRIBINA                   | -          | 0,00       | 0,00       | 3.630,21   |
| CLOFARABINA                  | 70.014,95  | 42.009,00  | 13.302,49  | 48.551,28  |
| DACARBAZINA                  | -          | 0,00       | 0,00       | 59,90      |
| DACTINOMICINA                | 873,44     | 789,76     | 839,46     | 646,71     |
| DAUNORUBICINA                | 2.477,69   | 1.549,76   | 1.694,66   | 1.974,20   |
| DAUNORUBICINA LIPOSOMIALE    | 1.704,30   | 0,00       | 16.076,58  | 9.054,95   |
| DOCETAXEL                    | -          | 0,00       | 0,00       | 197,90     |
| DOXORUBICINA                 | 2.583,82   | 3.876,68   | 5.363,15   | 4.036,36   |
| DOXORUBICINA LIPOSOMIALE PEG | 3.141,51   | 0,00       | 0,00       | 1.540,08   |
| DOXORUBICINA LIPOSOMIALE PEG | 2.516,79   | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| ETOPOSIDE                    | 4.359,23   | 3.966,41   | 3.508,17   | 3.343,28   |
| FLUDARABINA                  | 543,47     | 530,81     | 3.677,89   | 3.918,53   |
| GEMCITABINA                  | 98,49      | 223,76     | 0,00       | 386,02     |
| IDARUBICINA                  | 7.121,76   | 3.465,14   | 5.331,78   | 1.697,86   |
| IFOSFAMIDE                   | 33.171,50  | 22.573,12  | 47.880,29  | 35.239,01  |
| IRINOTECAN                   | 232,06     | 618,59     | 1.130,27   | 887,98     |
| MELFALAN                     | -          | 910,70     | 6.746,63   | 3.296,16   |
| METHOTREXATE                 | 13.276,31  | 7.466,00   | 21.044,30  | 36.127,21  |
| METILPREDNISOLONE            | -          | 12,83      | 25,58      | 29,85      |
| MIFAMURTIDE                  | 57.220,33  | 155.780,12 | 68.114,01  | 129.199,73 |
| MITOXANTRONE                 | 114,45     | 173,36     | 356,30     | 289,22     |
| OXALIPLATINO                 | -          | 53,45      | 20,95      | 81,08      |
| RITUXIMAB                    | 59.741,72  | 72.397,94  | 97.146,31  | 57.248,33  |
| THIOTEPA                     | 68.013,00  | 47.280,51  | 166.072,84 | 80.754,23  |

|               |                   |                   |                   |                   |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| TOPOTECAN     | 19.755,59         | 4.493,47          | 2.086,82          | 170,66            |
| VINBLASTINA   | 984,08            | 648,15            | 641,29            | 554,13            |
| VINCRISTINA   | 5.139,75          | 5.781,86          | 4.694,84          | 4.507,22          |
| VINDESINA     | 3.376,29          | 3.100,75          | 1.297,62          | 1.992,01          |
| VINORELBINA   | 1.224,45          | 281,61            | 438,59            | 1.022,74          |
| <b>totale</b> | <b>731.558,18</b> | <b>499.908,89</b> | <b>556.929,46</b> | <b>576.334,08</b> |

E' ben evidente come negli anni il costo dei farmaci sia notevolmente diminuito: da € 731.558,18 nel 2012 a € 576.334,08 nel 2015.

#### 4.5 La centralizzazione come strumento per la gestione del rischio

La centralizzazione in Farmacia dell'allestimento delle terapie deve essere considerata un importante strumento per la gestione del rischio e della sicurezza del paziente. Gli errori si manifestano soprattutto durante i tre principali steps del processo terapeutico: prescrizione, allestimento e somministrazione.

Nel 2012 l'UO di Onco-ematologia pediatrica ha segnalato ai responsabili del Rischio Clinico dell'Azienda Ospedaliera di Padova, 17 Incident Reporting di errori manifestati soprattutto durante i tre principali steps del processo terapeutico (prescrizione, allestimento e somministrazione).

La Centralizzazione delle terapie oncologiche in cui si ha la prescrizione informatizzata e l'allestimento del farmaco da parte di un ente esterno e qualificato, permette un maggiore monitoraggio del processo farmacologico in ogni sua parte dalla prescrizione alla somministrazione al paziente.

Dall'inizio della Centralizzazione gli Incident reporting di errori manifestatisi nella fase di prescrizione, allestimento e somministrazione sono stati:

Tabella 4.5.1

|                  | 2012      | 2013      | 2014      | 2015     |
|------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| prescrizione     | 3         | 6         | 0         | 3        |
| allestimento     | 2         | 4         | 1         | 2        |
| somministrazione | 12        | 0         | 9         | 4        |
| <b>totale</b>    | <b>17</b> | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>9</b> |

## 5. DISCUSSIONE

Questo studio si è inserito in un progetto dell'Azienda Ospedaliera di Padova finalizzato alla necessaria centralizzazione dell'allestimento delle terapie antitumorali in Oncoematologia Pediatrica.

I dati raccolti sottolineano la grande complessità terapeutica ed organizzativa della Clinica di Oncoematologia Pediatrica (COP), che dal punto di vista gestionale è classificata come Unità Funzionale con un suo specifico Budget di spesa, strutturata in più unità operative (analitiche) tra cui il Reparto, il Day Hospital e la sezione relativa al Trapianto di Midollo Osseo.

I dati raccolti nelle tabelle 4.2.1 e 4.2.2 mettono in evidenza l'incremento di attività in termini di ricoveri negli ultimi 3 anni. Le patologie seguite sono molteplici, di cui la maggior parte riconducibile ai disturbi mieloproliferativi e alle neoplasie scarsamente differenziate (MDC 17). I dati gestionali hanno permesso di individuare le fasce d'età dei pazienti ricoverati: prevale la fascia compresa tra i 6 e i 14 anni seguita dalla fascia tra 1-5 anni. Questo dato ha permesso di porre particolare attenzione nella strutturazione dei protocolli, che sono necessariamente suddivisi per fascia d'età.

Lo studio dei dati gestionali dei DRG ha messo in evidenza quanto sia difficile riconoscere gli ambiti di cura intesi come patologie e tipologie di trattamento, perché i presupposti dei DRG sono di tipo amministrativo gestionale e non epidemiologici.

Per questo studio è stato fondamentale il momento della raccolta dei dati presso i reparti. In particolare per:

- Comprendere le patologie prevalenti, necessarie per focalizzare lo studio e l'approfondimento delle medesime indispensabile per valutazioni di appropriatezza prescrittiva.
- Comprendere il processo clinico terapeutico interno alle UO, al fine di consentire la modifica necessaria per la centralizzazione dell'allestimento, che ha visto coinvolto anche il Servizio di

Farmacia dello IOV, con il quale sono state definite delle specifiche convenzioni trattandosi di un'altra azienda.

- Considerare il farmaco, grazie all'interazione diretta con i medici, come oggetto di cura e non come soggetto, considerazione che inevitabilmente ha luogo in una analisi di tipo farmaceutico. L'approccio multidisciplinare al farmaco permette di intervenire efficacemente sull'appropriatezza terapeutica, sulla sicurezza e sul contenimento dei costi.
- La raccolta dei risultati analizzata nel punto 4.3, da dove emerge il numero di pazienti trattati per le leucemie. Questo dato è fondamentale per l'organizzazione del progetto relativo all'allestimento delle chemioterapie.
- La registrazione delle terapie di supporto si contestualizza con la necessità di strutturare queste all'interno dei protocolli di terapia, al fine di comprendere le corrette modalità di somministrazione e la valutazione di eventuali incompatibilità.

### **Elaborazione di un modello di gestione della terapia farmacologica secondo le vigenti linee guida**

Uno dei requisiti fondamentali è l'informatizzazione del processo di terapia. L'AOP ha adottato il sistema denominato OncoSys. E' un sistema informatizzato per la gestione totale ed integrata del paziente oncologico che consente la gestione della cartella clinica e degli aspetti organizzativi necessari nella gestione della terapia oncologica.

In questo sistema sono stati inseriti i protocolli e le prescrizioni delle chemioterapie di tutta l'AOP.

Con la Centralizzazione delle terapie antitumorali è stato necessario elaborare un nuovo modello organizzativo che è riportato nella figura 5.3.

In questa flow-chart vengono delineati i diversi ruoli dei due servizi di farmacia e l'interazione con il reparto.

Si può notare come soprattutto nella terapia oncologica sia fondamentale non solo l'allestimento del farmaco, ma anche la convalida dell'appropriatezza prescrittiva, intesa sia come validazione del protocollo a monte, che successivamente delle singole prescrizioni. Fondamentale è l'informatizzazione dell'intero processo, per la tracciatura di tutte le fasi che ne consente il monitoraggio.

La particolarità e la complessità di questo reparto hanno messo ancora più in evidenza come sia necessaria la presenza costante di un Farmacista nella convalida delle terapie. Pertanto nella fase di raccolta ed inserimento dei protocolli, sarà importante standardizzare la terapia, al fine di verificare l'appropriatezza del diluente, la correttezza delle dosi, i volumi somministrabili, la compatibilità chimico-fisica e la stabilità.

Tabella 5.3: Flow chart modello organizzativo

| REPARTO  | FARMACIA AOP  | FARMACIA IOV  | NOTE   |
|--|---|---|--|
| Individuazione nuovo protocollo  | Validazione in funzione della appropriatezza prescrittiva (linee guida); validazione degli schemi posologici e delle modalità di somministrazione e delle compatibilità chimico fisiche | Confronto su eventuali problematiche farmaceutiche e verifica della disponibilità dei farmaci | Riguarda l'inserimento di un nuovo protocollo. Almeno il giorno prima dell'avvio del trattamento   |
|  | Inserimento del protocollo in OncoSys   |   |  |
| Prescrizione terapia da protocollo   | Controllo e validazione della prescrizione su oncoSys   | Allestimento della chemioterapia secondo modalità concordate/convalidate                      | E' il percorso della gestione quotidiana delle richieste di chemioterapia. L'allestimento è un processo certificato dallo IOV e approvato dall'AOP |
| Ricezione e controllo dei singoli preparati                                |   | Consegna con personale preposto dei preparati, corredati da scheda di somministrazione        | Seguendo apposite procedure  |
| Controllare corrispondenza tra prescrizione e allestimento                 |   |   | Seguendo apposite procedure  |
| Somministrazione con convalida secondo scheda di somministrazione allegata | Controllo dell'avvenuta somministrazione su Oncosys   |   |  |

### Considerazioni economiche

Analizzando i dati relativi ai consumi delle UO (vedi capitolo 4.2) il peso economico della Clinica Oncoematologica Pediatrica impatta solo per il 2% su tutta l'AOP.

All'interno del gruppo dei farmaci antineoplastici prevale il sottogruppo dei citostatici. E' interessante osservare quindi che i farmaci antineoplastici maggiormente prescritti in AOP, sono farmaci di uso consolidato e non più coperti da brevetto, che determinano una significativa riduzione della spesa farmaceutica.

La Centralizzazione delle terapie antitumorali porta ad una riduzione degli sprechi di farmaco grazie all'ottimizzazione dei residui di preparazione,

infatti si è potuto notare che tra il 2012 e il 2015 si è avuta una riduzione del costo dei farmaci di € 155.224.

### **Gestione del rischio**

La centralizzazione e informatizzazione delle terapie oncologiche è uno strumento per la gestione del rischio e la sicurezza del paziente. Tra il 2012 e il 2015, le segnalazioni ai responsabili del Rischio Clinico dell'Azienda Ospedaliera di Padova, sono diminuite da 17 nel 2012 a 9 nel 2015.

## 6. CONCLUSIONI

Sempre di più gli attuali Sistemi Sanitari si trovano impegnati nel governare l'alta complessità derivante dai numerosi elementi umani e tecnologici che li compongono, ponendo un'attenzione sempre maggiore verso standard di qualità in risposta alle esigenze di salute. I presupposti per il miglioramento della qualità sono la gestione della Sicurezza dei pazienti e la razionalizzazione delle risorse.

La Centralizzazione delle terapie antitumorali diventa uno strumento essenziale non solo per la gestione del Rischio e la Sicurezza del paziente ma anche nella razionalizzazione delle risorse. In particolare, pone l'attenzione alla collaborazione diretta tra Farmacista, Medici ed Infermieri in tutte le fasi della gestione della terapia farmacologica. Dovendo centralizzare l'allestimento il Farmacista deve raccogliere le esigenze del reparto e mediarle con il laboratorio dove avranno luogo le fasi di preparazione.

Si vuole inoltre sottolineare che la Raccomandazione Ministeriale, pone l'attenzione non solo alla fase di allestimento dei farmaci oncologici ma anche all'appropriatezza prescrittiva.

Emerge quindi la richiesta di contribuire attivamente al processo di cura, con il compito di coniugare le esigenze di salute a quelle della sostenibilità dei costi. In particolare, tramite la centralizzazione delle terapie, i farmacisti che si occupano dell'allestimento di farmaci chemioterapici antitumorali sono responsabili della verifica della appropriatezza di solventi e diluenti, della correttezza delle dosi, della compatibilità chimico-fisica, stabilità, temperatura di conservazione di ciascuna preparazione (15, 16). E' quindi responsabilità del Farmacista che tutti i farmaci allestiti siano conformi ai protocolli stabiliti prima che questi vengano dispensati alle diverse unità oncologiche all'interno dell'ospedale. Pertanto il Farmacista sarà garante di una costante revisione delle procedure e dell'aggiornamento di nuove informazioni al fine di migliorare la qualità delle preparazioni e garantire la massima sicurezza ai pazienti. La continua collaborazione tra Medico,

Farmacista e Infermiere, è determinante nella riduzione degli errori di terapia e i costi sanitari conseguenti, intervenendo in ognuna delle fasi che caratterizzano il percorso del farmaco in ospedale: prescrizione, allestimento, distribuzione, somministrazione e monitoraggio.

Inoltre la centralizzazione delle terapie antitumorali permette una maggiore economicità di gestione e minori sprechi, grazie all'ottimizzazione dell'impiego dei residui di preparazione, in funzione delle valutazioni tecnico farmaceutiche (stabilità dei farmaci ricostituiti e diluiti). Il risparmio che risulta da tali procedure, permette ai Sistemi Sanitari di ridestinare le risorse guadagnate verso le nuove terapie sempre più innovative e sempre più costose.

## BIBLIOGRAFIA

1. DGRV 1831 del 01/07/2008.
2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lagenzia-italiana-del-farmaco>.
3. Linee Guida della American Society of Hospital Pharmacy Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. www.ahsp.org (Am J Hosp Pharm 1993; 50: 30).
4. “Il Farmacista di Dipartimento” quale strumento della prevenzione degli errori in terapia e l’implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1638\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1638_allegato.pdf).
5. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_583\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_583_allegato.pdf)
6. Chen CS, Seidel K, Armitage JO et al. Safeguarding the administration of high-dose chemotherapy: a national practice survey by the American Society for blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 331–340.
7. Manuale per la formazione dei farmacisti del SSN -Sicurezza dei pazienti e Gestione del Rischio clinico: la Qualità dell’assistenza farmaceutica. Ministero della Salute. 2010.
8. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N, [Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process](#). International Journal for Quality in Health Care 2006;18: 9-16.
9. [www.unifi.it/ssfo/upload/sub/Colombini.doc](http://www.unifi.it/ssfo/upload/sub/Colombini.doc).
10. <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri>.
11. GIMBEnews 2008; 1 in [http://www.gimbenews.it/viewarticle.aspx?id\\_art=44](http://www.gimbenews.it/viewarticle.aspx?id_art=44)
12. <https://lnqlik.sanita.padova.it/>
13. Palozzo AC, Basso U, Bertipaglia C, Faoro S, Paganelli F, Trojniak MP Vademecum di Terapia Oncologica 2010.
14. “Farmadati” / “CFO” (accesso attraverso il Servizio Farmaceutico dell’Azienda Ospedaliera di Padova). Micromedex (Thomson Gateway for “Az Ospedaliera di Padova”). Medline Plus (<http://medlineplus.gov>). Stabilis (<http://www.stabilis.org>).
15. [http://www.bollettinosifo.it/allegati/00170\\_2006\\_04/fulltext/224-226%20Cronache.pdf](http://www.bollettinosifo.it/allegati/00170_2006_04/fulltext/224-226%20Cronache.pdf).

16. R.Frontini. Presenza del Farmacista di Reparto in Europa. (Abst) In: Atti del XXIX Congresso Nazionale SIFO e Istituzioni Funzioni e competenze del farmacista per unPaese ed un SSN in evoluzione. Giorn Ital Farm Clin 2008; 22: 130.
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on preventing Medication errors in Hospital. Am J Health-Syst Pharm 1993; 50: 305-14.
18. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agent. Am J Health-Syst Pharm 2002; 59: 1649-69.
19. Allard J, et al. Medication errors: causes, prevention and reduction. Brit J Haematol 2002; 116: 255-65.

## **RINGRAZIAMENTI**

- Ringrazio il Prof. Giuseppe Basso, la Dott.ssa Maria Grazia Petris e tutto il team Medico ed Infermieristico del U.O. di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, per aver reso possibile lo svolgimento di questo studio, offrendo il loro prezioso supporto professionale ed umano.







