

Arzneitherapie(un)sicherheit

Notwendige Schritte zur Verbesserung
der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Daniel Grandt¹, Henning Friebel², Bruno Müller-Oerlinghausen³

Zusammenfassung

Ein großer Teil der Erfolge der modernen Medizin beruht auf der Arzneitherapie. Hochwirksame Medikamente beinhalten aber auch ein relevantes Risiko. Nichteinnahme verordneter Medikation durch den Patienten und fehlende Berücksichtigung verschreibungsrelevanter Informationen durch den Arzt sind potenziell vermeidbare Ursachen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Trotz ärztlicher Kompetenz und Sorgfalt treten inadäquate Verordnungen auf. Erfahrungen in anderen Ländern zeigen, dass diese Medikationsfehler großteils vermeidbar sind, wenn ihre Ursachen nicht in persönlichem Verschulden, sondern in der Organisation des Medikationsprozesses gesucht werden. Vor dem Hintergrund internationaler Erfahrungen werden notwendige Schritte zur Verbesserung der Sicherheit medikamentöser Therapien dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass es gemeinsamer Anstrengungen von Ärzten, Krankenkassen und Politik bedarf, um die Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie zu optimieren.

Schlüsselwörter: *Verordnungsfehler, unerwünschte Arzneimittelwirkung, computergestützte elektronische Verordnung, Nebenwirkungen, Arzneimittelsicherheit*

Summary

Safety and Risk of Drug Therapy

Drug therapy has led to major advances in medicine. The beneficial effects of drug therapy are coupled with the inevitable risk of adverse drug reactions. Many adverse drug reactions are preventable. They result from the failure to disseminate knowledge about drugs to prescribers, insufficient knowledge of individual patient characteristics, e.g. renal function and from noncompliance of the patient. Adverse drug reactions can to a great extent be prevented if not personal but system failure is addressed. Necessary steps to improve medication safety in Germany are outlined.

Keywords: *medication errors, adverse drug reactions, computer-assisted decision support systems, iatrogenic disease, adverse effects, drug safety*

Von 35 Prozent der befragten Ärzte in den USA wurde angegeben, dass sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Angehörigen beobachtet haben. Sieben Prozent berichten von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAW) mit Todesfolge bei Familienangehörigen (10). Zur Vereinfachung wird nachstehend der Begriff UAW auch für bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretenden Nebenwirkungen benutzt. Eine aktuelle prospektive Studie zu UAW als Grund stationärer Krankenhausaufnahme kommt zu dem Ergebnis, dass in England dadurch kontinuierlich bis zu 5 600 Krankenhausbetten belegt sind und Kosten von 702 Millionen Euro jährlich entstehen (57). Eine Studie am Universitätsklinikum Erlangen findet bei 3,8 Prozent internistischer Patienten UAW als Aufnahmegrund. 44 Prozent dieser UAW werden von den Autoren als vermeidbar eingestuft (23). In England wie in den USA sterben mehr Menschen durch UAW als im Straßenverkehr (10). Untersuchungen in Norwegen, Dänemark und Australien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen, valide Daten für Deutschland gibt es nicht (24, 64, 72).

Vor diesem Hintergrund ist das Thema Arzneitherapiesicherheit zunehmend Gegenstand öffentlicher und politischer Diskussion. In den USA, aber auch in Dänemark, sind Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie bereits gesetzlich vorgeschrieben, und die diesbezügliche Forschung wird gefördert. Die englische Regierung hat im

Jahr 2000 eine Reduktion der Häufigkeit schwerwiegender Medikationsfehler um 40 Prozent bis Ende 2005 zum nationalen Ziel erklärt und 2001 die National Patient Safety Agency etabliert (5, 42, 43). Für Deutschland fordert das Gutachten des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2003) zur Vermeidung von Todesfällen aufgrund von Behandlungsfehlern, ein systematisches, vorbeugendes Fehlermanagement, das den Anspruch ärztlicher Unfehlbarkeit und die Neigung lediglich nach einzelnen Schuldigen zu suchen, überwindet (63). Die dänische Regierung setzt dies bereits um: Die im Patientensicherheitsgesetz vom Januar 2004 vorgesehene vertrauliche, nicht anonyme Meldung von Fehlern und Beinahefehlern ist bereits realisiert (www.dpsd.dk).

Die Optimierung der Arzneitherapiesicherheit muss zum Verordnungszeitpunkt stattfinden. Nur der verordnende Arzt kann den Überblick über Patienten- und Medikamentenmerkmale haben, deren Kenntnis für die der Verordnung zugrunde liegende Risiko-/Nutzenabwägung notwendig ist. Eine Analyse des Prozesses sollte Optimierungsvorschlägen vorausgehen.

Die Autoren setzten sich als Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit diesem Thema auseinander. Nachfolgend soll dargelegt werden, dass eine relevante Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie mehr erfordert als ärztliche Kompetenz und Sorgfalt. Sie ist ohne bestimmte, primär von Krankenkassen und Politik zu bewirkende Änderungen der Rahmenbedingungen des Medikationsprozesses nicht erreichbar. Arzneitherapiesicherheit sollte auch in Deutschland gemeinsames, nationales Ziel sein. Konsequenzen, die sich dar-

¹ Medizinische Klinik I (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Grandt) Klinikum Saarbrücken

² Ärztliches Direktorat des Universitätsklinikums Magdeburg

³ Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

aus ergeben, stellen die Autoren dar. Bei diesem Text handelt es sich nicht um eine offizielle Stellungnahme der AkdÄ.

Verständnis von Arzneimitteltherapie als Hochrisikoprozess

Die überoptimistisch sorglose Einnahme von verordnungspflichtigen Arzneimitteln anderer Familienmitglieder wie auch die Nichteinnahme notwendiger verordneter Arzneimittel sind keine Ausnahme und zeigen, dass viele Patienten Nutzen wie potenzielles Risiko von Medikamenten nicht adäquat einschätzen. Dass eine verordnungspflichtige aber auch frei verkäufliche Komedikation aus einer sinnvollen und sicheren eine lebensgefährliche Therapie machen kann, ist vielen Patienten nicht bewusst. Eine Verordnung ohne vollständige Kenntnis der übrigen Medikation und der relevanten Patientenmerkmale ist ein unkalkulierbares Risiko. Nur wenn der Patient dies versteht, kann die Sicherheit der Arzneitherapie verbessert werden. Es muss dabei vermieden werden, irrationale Ängste vor der Arzneitherapie zu schüren. Es kommen vermutlich mehr Patienten durch die Nichteinnahme verordneter, notwendiger Arzneimittel zu Schaden als durch UAW (2, 8, 14, 17).

Anforderungen an medikamentöse Verordnungsentscheidungen

Für Arzt und Ärztin ist Arzneiverordnung ein sich mit hoher Taktfrequenz wiederholender, meist unter Zeitdruck ablaufender Prozess. Jede Verordnung setzt aber ein Abwägen von zu erwartendem therapeutischen Nutzen und möglichen Risiken für den individuellen Patienten voraus. Patienten und Rechtsprechung erwarten, dass dem niedergelassenen wie dem klinisch tätigen Arzt alle relevanten Patienten- und Medikamentenmerkmale zum Verordnungszeitpunkt bekannt sind: 19 491 verschreibungspflichtige Arzneimittel mit 1 819 verschreibungspflichtigen Wirkstoffen sowie 54 364 apothekenpflichtige Arzneimittel stehen in Deutschland zur Verfügung.

Jährlich kommen durchschnittlich 45 neue Wirkstoffe hinzu (30). Die Zeit, die dem Arzt für die medizinische Betreuung des einzelnen Patienten zur Verfügung steht, nimmt dagegen kontinuierlich ab: 3 h 15 min seines Arbeitstages verbringt der Krankenhausarzt nach einer Studie der Deutschen Krankenhausgesellschaft mit Dokumentationsaufgaben, der niedergelassene Arzt benötigt hierfür 25 Prozent seiner Zeit (42, 47). Lassen Rahmenbedingungen und Prozessorganisation überhaupt zu,

dass Ärztinnen und Ärzte dem berechtigten Anspruch einer sicheren Medikamentenverordnung regelhaft gerecht werden können? Insgesamt weisen die Fachinformationen auf etwa 6 700 Interaktionen hin, – mehr als der einzelne Arzt auswendig kennen kann (67). Vor diesem Hintergrund stimmt es bedenklich, dass 80 Prozent der im Rahmen der MedicDat-Studie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) befragten 15 990 Ärzte in Deutschland angeben, dass die benötigten Informationen nicht dort verfügbar sind, wo sie gebraucht werden, und die Zeitdauer für Informationsbeschaffung zu lang ist (61).

Informationen zu Arzneimitteln

Fehlende Praxistauglichkeit medizinischer Informationen bemängelten 88 Prozent der befragten Ärzte (61). Konkrete Anwendungsregeln für Arzneimittel zum Beispiel bei Niereninsuffizienz oder bei älteren Patienten sind erforderlich, fehlen aber häufig selbst in den Fachinformationen. Mögliche UAW werden gelistet, detaillierte Angaben zu Frequenz, Dosisabhängigkeit, Ausprägung, prädisponierenden Faktoren und Management sind aber nicht zugänglich. Nur eine von 120 ange-

Tabelle 1

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Grund für eine stationäre Behandlung im Krankenhaus

Erstautor der Studie Datum der Publikation	Pirmohamed 2001 (2)	Detounay 2000 (59)	Dormann 2003 (3)	Schneeweiss 2002 (60)	Roughead 1998 (61)	Onder 2002 (62)	Mannesse 2000 (63)	Lagnaoui 2000 (64)
Land	England	Frankreich	Deutschland	Deutschland	Australien	Italien	Niederlande	Frankreich
untersuchte Patientenzahl	18 820	3 137	915	993	Metaanalyse 14 Studien	20 411	106	444
Patienten	Alle Fachr. ohne Gyn./Päd.	Innere Medizin	Innere Medizin	Innere Medizin	Alle Abt.	70 +/- - 16 J.	> 70 J.	Innere Medizin
Patienten mit UAW bei Aufnahme (%)	6,5	–	8,5	–	–	–	–	21,4
Aufnahmen wegen UAW	5,2	3,2	3,8	2,4	2,4–3,6	3,4	12	7,2
Folgekosten der UAW landesweit (EUR/Jahr)	706 Mio.	695 Mio.	–	400 Mio.	–	–	–	–
Vermeidbarkeit (%)	72	–	44	59	–	–	–	80
% tödlich verlaufender UAW	2,3	4,0	–	1,7	–	–	–	–
Mortalität durch UAW (% Aufnahme)	0,15	0,13	–	0,05	–	–	–	–

Fachr., Fachrichtungen; Gyn, Gynäkologie; Päd, Pädiatrie; Abt., Abteilungen; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; J, Jahre

Tabelle 2

Häufigkeit und Folgen im Krankenhaus auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Erstautor der Studie Datum der Publikation	Jha 2001 (65)	Ebbesen 2001 (4)	Lagnaoui 2000 (64)	Schlienger 1999 (66)	Classen 1997 (67)	Bates 1997 (32)
Land	USA	Norwegen	Frankreich	Deutschland	USA	USA
untersuchte Patientenzahl	3 238	13 992	444	–	21 777	4 108
Patienten	Innere Medizin + Chirurgie	Innere Medizin	Innere Medizin	–	Alle Abt.	Alle Abt.
Patienten mit UAW im Krankenhaus (%)	2,30	–	4,70	4,00	2,43	5,00
Vermeidbarkeit der UAW (%)	28	–	80	–	–	32
Verlängerung der Verweildauer (Tage)	--	–	–	–	1,9	2,2
Folgekosten je UAW	–	–	–	–	2 262 US\$	3 244 US\$
% tödlich verlaufender UAW	–	–	–	–	3,50	1
Mortalität durch UAW (% Aufnahme)	–	(0,46)*	–	–	0,08	0,05

* Summe von Todesfällen durch bei Krankenhausaufnahme bestehenden und während des stationären Aufenthaltes erworbenen UAW
Abt., Abteilungen; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen

schriebenen pharmazeutischen Firmen konnte eine diesbezügliche Anfrage beantwortet (13). In England berichtete ein Patient über die Verunsicherung durch die für seine Medikation aufgeführten 83 möglichen Nebenwirkungen (40, 50). Die Gefahr ist hier, dass der Patient aus Angst vor UAW die notwendige Medikation nicht einnimmt. Andererseits aber auch, dass relevante, zu berücksichtigende Risiken vom Arzt übersehen werden. Konkrete und inhaltlich an den Bedürfnissen des verordnenden Arztes orientierte Fachinformationen sind nötig. Der Inhalt der Fachinformation ist die Endstrecke eines Prozesses, bei dem der präzisen Dokumentation des therapeutischen Nutzens größerer Wert beigemessen wird als der differenzierten Darstellung von UAW (1, 19). Dieses Ungleichgewicht beginnt mit dem Protokoll klinischer Studien. Daraus resultieren Schwerpunkte wissenschaftlicher Kongresse und Publikationen und letztlich ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen, deren Gegenstand häufiger der Nutzen als das Risiko einer Arzneitherapie ist. Die längere Zeit nicht wahrgenommenen vermehrten Todesfälle durch Antiarrhythmika nach Herzinfarkt sind ein besonders augenfälliges Beispiel (68, 69, 71). Die Notwendigkeit von Pharmakovigilanz nicht nur zur Entdeckung bisher unbekannter, sondern vor allem zur Quantifizierung und kritischen Bewertung be-

kannter UAW wird durch die Zahl von 121 in den letzten vier Jahrzehnten vom Markt genommenen Arzneimitteln deutlich (31).

Ärzte müssen therapeutische Entscheidungen häufig auf der Basis unzureichender oder unzureichend präziser Informationen über Medikamente treffen. In einigen Bereichen werden sie – zum Beispiel bei medizinisch gebotenen „off label use“ – nicht nur inhaltlich, sondern auch rechtlich allein gelassen. Verbindliche und unabhängige Informationen zur Arzneitherapie unterhalb der Zulassungsebene sind dringend erforderlich.

Verordnungsfehler – Häufigkeit, Relevanz und Kosten

UAW sind ein kalkuliertes Risiko jeder Arzneitherapie und deshalb nicht grundsätzlich vermeidbar. UAW aber, die auf Nichtanwendung vorhandenen Wissens zurückgehen, können und sollten vermieden werden.

Wenn 3,8 Prozent der Patienten in der Inneren Medizin aufgrund von UAW aufgenommen werden, führt dies allein zu 88 000 stationären Aufnahmen jährlich in Deutschland und zu Kosten von 400 Millionen Euro (7, 11). Eine aktuelle prospektive Studie aus England mit 18 820 Patienten zeigt, dass 5,2 Prozent stationärer Aufnahmen auf-

grund von UAW erfolgten und zu zwei Dritteln vermeidbar waren (57). An den Folgen bei stationärer Aufnahme bestehender UAW sterben nach dieser Studie jährlich 5 700 Patienten in England, das entspricht 0,15 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten (Tabelle 1). Hierbei sind die UAW noch nicht berücksichtigt, die erst im Krankenhaus auftreten oder nicht zu stationärer Aufnahme führen. Eine oft zitierte norwegische Studie legt nahe, dass 0,2 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten an vermeidbaren UAW sterben, wobei zwischen bei Aufnahme bestehenden und im Krankenhaus neu auftretenden UAW nicht unterschieden wird (4). Handelt es sich hier somit um ein zur Aufklärung des Patienten verpflichtendes Risiko?

Häufigste Ursache vermeidbarer UAW sind inadäquate Verordnungen. Eine Untersuchung am Hammersmith Hospital London fand, dass 1,9 Prozent der Arzneiverordnungen fehlerhaft waren, und dokumentierte durchschnittlich 34 potenziell gefährliche Fehler pro Woche (21). Eine amerikanische Studie zeigte, dass bei 6,5 Prozent der Patienten im Krankenhaus vermeidbare UAW auftreten (4). Diese verlängern den stationären Aufenthalt um durchschnittlich 4,6 Tage und erhöhen die Kosten um 5 857 US-Dollar (1999) (6). Eine niederländische Untersuchung ermittelt hierfür jährliche Kosten in Höhe von 72 000 Euro/100 Betten (70) (Tabelle 2).

Tabelle 3

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen außerhalb von Krankenhäusern

Erstautor der Studie Datum der Publikation	Honigman 2001 (68)	Gurwitz 2003 (69)	Gandhi 2003 (40)	Cooper 1996 (39)	Gurwitz 2000 (70)	Hanlon 1997 (38)
Land	USA	USA	USA	USA	USA	USA
untersuchte Patientenzahl	15 665	27 617	1 202	332	2 403	167
Patientengruppe	ambulant	ambulant > 65 J.	ambulant	Pflegeheim	Pflegeheim	> 65 J. > 4 Med.
jährliche Inzidenz von UAW (% Pat.)	5,5	5,0	25	17	23	35
% lebensbedrohlicher UAW	23	6,90	–	–	–	–
Vermeidbarkeit UAW gesamt (%)	38	27	39	–	51	–
Vermeidbarkeit schwerer UAW (%)	–	42	–	–	72	–
Krankenhausaufnahmen/Jahr (%) UAW/% Pat.)	9 / 0,34	–	–	–	–	11
Mortalität/Jahr durch UAW	–	350 / 1 Mio.	–	2 300 / 1 Mio.	1 800 / 1 Mio.	–

Pat., Patienten; Mio., Millionen; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; Med, Medikamente; J, Jahre

Auch bei ambulanten Patienten gibt es vermeidbare UAW (Tabelle 3). Eine Studie ambulanter Notfallpatienten in zehn Krankenhäusern in Frankreich verdeutlicht die Dimension: 21 Prozent der Notfallpatienten, die mindestens ein Medikament einnahmen, stellten sich wegen UAW vor. 38 Prozent der UAW wurden als vermeidbar eingestuft, weil Kontraindikationen oder Warnhinweise nicht beachtet worden waren (60). Auch gerade aus dem Krankenhaus Entlassene sind gefährdet: 13 Prozent dieser Patienten entwickeln innerhalb von drei Wochen UAW, so eine Studie aus den USA (29). Inadäquate Medikationsempfehlungen sind häufig die Ursache. Potenziell gefährliche Medikamentenkombinationen fand eine Studie am Universitätshospital Basel bei 9 Prozent der entlassenen Patienten (25).

Alter, Zahl der Medikamente und eingeschränkte Nierenfunktion sind Risikofaktoren für UAW. Eine altersinadäquate Medikation erhöht das Risiko. Die 23 Prozent der älter als 65-Jährigen, die eine – nach den in den USA anerkannten Beers-Kriterien – inadäquate Medikation erhielten, benötigten gegenüber einem für Alter, Komorbidität und verordneter Tablettenzahl korrigierten Vergleichskollektiv signifikant mehr ambulante und stationäre ärztliche Leistungen (28). Bei 35 Prozent der Patienten über 65 Jahren fanden Hanlon et al. UAW (39), wobei jede siebte UAW zur sta-

tionären Aufnahme führte (18). In einer prospektiven Kohortenstudie beobachteten Gandhi und Mitarbeiter bei einem Viertel aller ambulanten Patienten UAW (32). Diese wurden aber nur zum geringen Teil spontan vom Patienten dem behandelnden Arzt berichtet.

Welcher Anteil der UAW wird bemerkt? Es gibt eine offensichtliche Diskrepanz zwischen der wissenschaftlich belegten und der subjektiv gefühlten Dimension des Problems. Drei Ursachen sind dafür erkennbar:

- Es besteht keine Kultur, eigene Fehler, insbesondere wenn sie mit negativen Wirkungen für den Patienten verbunden sind, zu kommunizieren, um die

Wiederholung des Fehlers auch durch andere zu vermeiden. Dies erklärt, warum 69 Prozent der befragten Ärzte, die einen Fehler in der eigenen Abteilung beobachtet haben, davon ausgehen, dass sich dieser Fehler im nächsten Jahr wiederholen wird (10).

- Nur ein kleiner Teil der vermeidbaren UAW wird entdeckt. In der Erlanger wie in anderen Studien erkannte der aufnehmende Arzt nur jede zweite UAW (57). Mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit wird eine UAW nicht erkannt, sondern mit einem weiteren Medikament behandelt.

- Seltene Ereignisse werden in ihrer Relevanz unterschätzt: In jedem Krankenhaus der USA stirbt, statistisch betrachtet, alle zwei Monate ein Patient an einer vermeidbaren UAW. Dies entspricht täglich 100 Todesfällen in den USA. Dennoch ist diese Dimension für den einzelnen Arzt nicht a priori wahrnehmbar.

Betrachtung der medikamentösen Therapie als Prozess

Vergleichbare Sicherheitssysteme, wie der Sicherheitsgurt im Auto, sind für den Medikationsprozess bisher in Deutschland nicht vorhanden, obwohl die meisten Todesfälle nicht auf seltene, neue oder unerwartete, sondern auf bekannte UAW zurückgehen (12). Auch

Kasten 1

Beitrag elektronischer Verordnungsunterstützung zur Fehlervermeidung (5, 48)

- Eindeutigkeit des Medikamentennamens (Listenauswahl)
- Vollständigkeit der Verordnung erzwungen
- Überprüfung von Dosierung und Dosierungsfrequenz
- Hinweis auf Notwendigkeit der Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
- Unterstützung bei der Berechnung der Nierenfunktion
- Hinweis auf Anwendungsbesonderheiten bei älteren Patienten
- Warnung bei potenziell gefährlicher Kombination von Medikamenten
- Lesbarkeit der Verordnung

Fehler bei der Umsetzung der Verordnung sind relevant: 5,7 Prozent der verordneten Arzneimittel im Krankenhaus werden gar nicht gegeben, in 3,2 Prozent wird eine falsche Dosis und in 0,8 Prozent ein falsches Medikament verabreicht (3).

Arzneitherapiesicherheit profitiert von elektronischer Verordnungsunterstützung

Studien belegen, dass elektronische Verordnungsunterstützung die Häufigkeit von Verordnungsfehlern und UAW verringern kann (5). Voraussetzung ist, dass der Arzt die Medikation nicht mehr handschriftlich, sondern elektronisch verordnet (Computerized Physician Order Entry System, CPOES). Ein Expertenkreis in den USA hält dies für eine entscheidende Voraussetzung zur Verringerung von UAW (54). In Dänemark ist ab 2006 die Computerefassung der Medikation jedes Patienten im Krankenhaus gesetzlich vorgeschrieben (9). In Deutschland soll die elektronische Verordnung mit der Gesundheitskarte 2006 im ambulanten Bereich Realität werden.

Elektronische Verordnungen machen es möglich, dem Arzt relevante Informationen zum Verordnungszeitpunkt zeit effizient zugänglich zu machen und die Übereinstimmung mit hinterlegten Verordnungsregeln zu überprüfen. Die elektronische Verordnung kann mögliche Interaktionen identifizieren, Hinweise zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz oder bei älteren Patienten geben, bei Dosisberechnungen unterstützen und auf ungewöhnliche Applikationsfrequenz oder Dosierung hinweisen (5). Der Arzt, nicht das Programm entscheidet über die Verordnung, aber die direkte Rückmeldung zum Verordnungszeitpunkt hilft dem Arzt, Fehler abzufangen, bevor sie den Patienten erreichen (Kasten 1).

Für die elektronische Verordnungsunterstützung bei der Antibiotikatherapie konnte eine Verringerung inadäquater Verordnungen, eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer und eine Senkung von Medikamenten- und Gesamtkosten gezeigt werden (26). Eine Computerunterstützung bei der Verordnung überwiegend renal ausgeschiedener Medikamente reduziert die Häufigkeit von

RpDoc - Interaktionsprüfung

Spironolacton interagiert mit **Enalapril**

Warnhinweis

Vital bedrohliche Hyperkaliämien bei Kombination von ACE-Hemmer / AT1 Rezeptorantagonist und Spironolacton > 25 mg/ Tag häufig (1). Bei einer Tagesdosis von 75 mg Spironolacton bis zu 24 % Hyperkaliämien beobachtet (2). Exzessives Risiko bei eingeschränkter Nierenfunktion

(1) Pitt B et al. NEJM 10: 709-717, 1999.
(2) Wenger E et al. BMJ 327:147-149, 2003.

Therapeutische Alternative

Bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) senkt die Kombination von ACE-Hemmer oder AT1 Rezeptorantagonist mit niedrig dosiertem Spironolacton (50 mg tgl. oder jld. 2 Tag) die Mortalität um 30% (1). Kontraindiziert bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/Min.) oder initialem S-Kalium > 5 mmol/l. Vorsicht bei Diabetes mellitus oder gleichzeitiger Gabe von Betablockern. Kaliumkontrolle nötig. Nichtbeachtung von Kontraindikationen erhöht die Mortalität (2)

(1) Pitt B et al. NEJM 10:709-717, 1999
(2) Jazayeri DN et al. NEJM 351:543-551, 2004

Mechanismus

Empfehlung übernehmen Zurück zur Med. Übersicht

Abbildung: Interaktionswarnung bei elektronischer Verordnungsunterstützung: Beispiel einer dosisabhängigen Interaktionswarnung in RpDoc, die klinische Relevanz, Dosisabhängigkeit, Mechanismus, Handlungsvorschlag sowie Literaturangaben umfasst. Die Kombination von ACE-Hemmer und niedrig dosiertem Spironolacton verringert unter Studienbedingungen die Mortalität bei schwerer Herzinsuffizienz um 30 Prozent (58). Die Umsetzung dieser Ergebnisse in praxi führte zu einer 6,6fach höheren Mortalität durch Hyperkaliämie wegen zu hoher Spironolacton-Dosis oder Nichtbeachtung von Kontraindikationen (46).

Überdosierungen und Nebenwirkungen sowie die Behandlungskosten (27). Das Vanderbilt Children's Hospital berichtete 2004 über eine Senkung der Rate inadäquater Verordnungen durch CPOES von zuvor 2,2 Prozent auf 1,3 Prozent – eine Reduktion um 41 Prozent (59). Führend auf dem Gebiet der computer-gestützten Verordnung ist das Brigham and Women's Hospital (BWH) in Boston (USA) mit der Arbeitsgruppe von David Bates. Dort erfolgt die Medikamentenverordnung seit 1992 ausschließlich mit elektronischer Verordnungsunterstützung über den PC. Dies hat die Häufigkeit von Verordnungsfehlern um 81 Prozent reduziert (48) (Grafik).

Auf Fachinformationen beruhende pharmakologische Datenbanken, wie sie zum Beispiel in Apotheken eingesetzt werden, sind für eine elektronische Verordnungsunterstützung nicht geeignet (33). Sie generieren einen hohen Anteil irrelevanter Warnungen („alert overkill“), sodass 88 Prozent der Hinweise

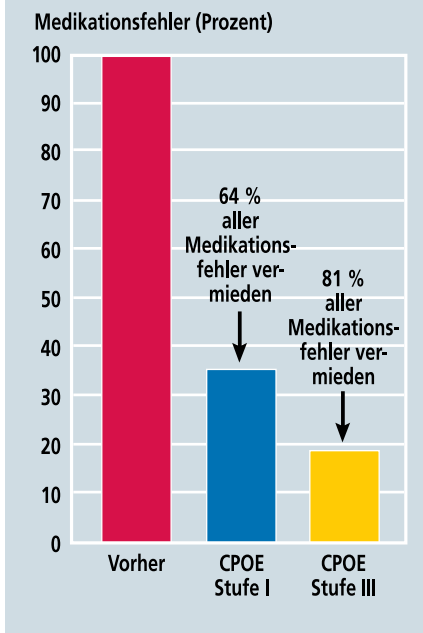
vom Arzt ignoriert werden. Nur Systeme, die sich an der ärztlichen Einschätzung klinischer Relevanz von Risiken orientieren, finden Akzeptanz und modifizieren ärztliches Verordnungsverhalten dauerhaft (56) (Kasten 2).

Ansätze in Deutschland

Pilotprojekte zur Vermeidung von UAW, die bereits in die Patientenversorgung integriert sind, gibt es zum Beispiel an der Universitätsklinik Heidelberg, am Klinikum Saarbrücken und in der pädiatrischen Intensivmedizin der Universitätsklinik Ulm. In Heidelberg hat die Arbeitsgruppe von W. Haefeli Dosierungshinweise bei Niereninsuffizienz erarbeitet (www.dosing.de) und in einer Ambulanzsoftware hinterlegt.

Das Klinikum Saarbrücken kooperiert mit dem National Center for Medication Safety des Veterans Administration System (VA), USA, und hat mit ei-

Grafik



Reduktion von Medikationsfehlern durch elektronische Verordnungsunterstützung (CPOGS), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA, Kuperman GJ et al. – Journal on Quality Improvement, 2001 (48).

ner, vom VA entwickelten Risikoevaluation seinen Medikationsprozess analysiert (34). In den USA ist die jährliche Analyse eines Hochrisikoprozesses für jedes akkreditierte Krankenhaus seit 2001 vorgeschrieben (45). Zur elektronischen Verordnungsunterstützung wird am Klinikum Saarbrücken die Software RpDoc eingesetzt und evaluiert. RpDoc überprüft Medikationsempfehlungen auf klinisch relevante Interaktionen (*Abbildung*), eine ungewöhnliche Dosierung oder Applikationsfrequenz und weist auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten und bei Nierensuffizienz hin, wobei eine Berechnung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel erfolgt (www.rpdDoc.de) (16, 53). RpDoc wurde in Zusammenarbeit mit der AkdÄ, dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung dem Verband Deutscher Krankenhausapotheker, dem Wissenschaftlichen Institut der AOK und der Kassenärztlichen Vereinigung des Saarlandes entwickelt.

Beratend begleitet wurde das Projekt auch durch amerikanische Kollegen wie David Bates. Unterstützt wurde es durch

eine inhaltlich ungebundene, zeitlich begrenzte Förderung der Bayer Vital. Die Projektarbeit hat deutlich gezeigt, welche Daten für die Verordnung von Medikamenten strukturiert vorhanden sein müssen – und fehlen.

Notwendige Schritte zur Verbesserung der Sicherheit der Arzneitherapie

Wesentliche Ursachen für Defizite der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie liegen außerhalb des Einflussbereiches des einzelnen Arztes und ärztlicher Organisationen. Relevante Fortschritte sind möglich, wenn Ärzte, Kassen und Politik gemeinsam und konsequent die Arzneitherapiesicherheit als nationales Ziel angehen. Folgende Schritte sind nötig:

Maßnahmen zur Stärkung von Risikobewusstsein bei Arzneitherapie in der Bevölkerung – Nur wer um die Risiken einer nicht aufeinander abgestimmten Medikation weiß, wird seinen Umgang mit Medikamenten überdenken. Ohne Mitwirkung des Patienten ist die Arzneitherapiesicherheit nicht zu optimieren und die Gesundheitskarte wird die erreichbaren Ziele verfehlen. Edukative Projekte sollten von Ärzteschaft, Kassen und Politik initiiert und im Rahmen von „bit4health“ solide finanziert werden.

Verbesserung der Praxistauglichkeit und Verfügbarkeit von Informationen zu Medikamenten – Die Zulassungsinformationen für Medikamente müssen so aufbereitet und gegebenenfalls ergänzt werden, dass sie die Fragestellungen des verordnenden Arztes eindeutig und schnell beantworten. Auch die Risiken der Therapie müssen dabei besser als bisher dargestellt und in zu fördernden, industrieunabhängigen Fortbildungen vermittelt werden. Pharmakovigilanzzentren werden bei der Quantifizierung der Risiken einen wichtigen Beitrag leisten können.

Zulassungsdaten geben den Erkenntnisstand zum Zulassungszeitpunkt wieder und müssen durch ärztliche Bewertung vor dem Hintergrund aktueller Erkenntnisse ergänzt werden. Hier sollte die AkdÄ stärker noch als bisher in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften tätig werden.

Förderung der Entwicklung und Implementierung von Strukturen und Technologie zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit – Systematisches, vorbeugendes Fehlermanagement wird gefordert, aber in Deutschland nicht gefördert. Ein dem amerikanischen „Medication Error Reduction Act“ und dem „Patient Safety Improvement Act“ analoges Förderprogramm zur Entwicklung und Implementierung von Systemen in Deutschland ist erforderlich (38, 52). Softwareprogramme in Arztpraxen und Krankenhäusern müssen nicht nur unter verwaltungs- und abrechnungstechnischen Aspekten, sondern gleichermaßen unter dem Aspekt der Verbesserung der Arzneitherapiesicherheit geprüft werden.

Überprüfung organisatorischer Rahmenbedingungen ärztlicher Tätigkeit bezüglich ihrer Auswirkungen auf Qualität und Sicherheit medikamentöser Therapien – In der Realität bestimmt der Dokumentationsaufwand, wie viel Zeit dem Arzt für den einzelnen Patienten bleibt. Ständig und unkoordiniert wachsende Dokumentationspflichten dürfen nicht dazu führen, dass medizinische Qualität und Patientensicherheit in Ermangelung der dazu aufzubringenden Zeit auf der Strecke bleiben. Der Gesamtaufwand für die vom Arzt zu leistende Dokumentation ist zu erfassen und zu begrenzen.

Kasten 2

Akzeptanzdeterminierende Faktoren bei elektronischer Interaktionswarnung (33)

- **inhaltliche Qualität**
 - Bewertung klinischer Relevanz der Interaktion aus ärztlicher Sicht
 - anerkannte Kompetenz und Unabhängigkeit der bewertenden Expertengruppe
 - Literatur-/Quellenangaben für Aussagen und Bewertungen
- **Funktionalität**
 - Prüfung zum Verordnungszeitpunkt ohne zusätzlichen Zeitaufwand
 - Warnhinweise zum Verordnungszeitpunkt unaufgefordert präsentiert
 - keine Anzeige irrelevanter Warnungen
 - Aufzeigen und Begründen alternativer Handlungsoptionen
 - Optionale, möglichst kurzgefasste Erklärung des Mechanismus

Speicherbarkeit der für eine verbesserte Arzneitherapiesicherheit notwendigen medizinischen Daten auf der Gesundheitskarte – Die Gesundheitskarte ist ein wichtiges, notwendiges Element zur Verbesserung der Qualität und der Sicherheit einer Arzneitherapie. Die notwendigen medizinischen Informationen sollten deshalb mit der Gesundheitskarte verfügbar gemacht werden (35).

Es ist nötig, Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie nicht nur als Angelegenheit des einzelnen Arztes sondern als nationale Aufgabe zu begreifen. Dann sind relevante Fortschritte erreichbar, deren Einsparpotenzial den notwendigen finanziellen Aufwand vermutlich deutlich übersteigen wird.

Als Forum für die Diskussion von Arzneitherapiesicherheit mit Experten aus Europa und den USA veranstalten das Klinikum Saarbrücken, AkdÄ und das BMGS den ersten Kongress zu Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie am 19. und 20. April 2005 in Saarbrücken.

Die Autoren versichern, dass sie keinerlei Honorare von Dritten, Verträge mit oder Beteiligung an pharmazeutischen Firmen haben, deren Präparate in dem Artikel genannt werden. Dies würde auch den Prinzipien und der Unabhängigkeit der Arzneimittelkommission widersprechen, deren Mitglieder die Autoren sind. Erst- und Letztautor (Grandt, Müller-Oerlinghausen) arbeiten unentgeltlich im wissenschaftlichen Teil eines Projekts für elektronische Verordnungsunterstützung (RpDoc) mit. Dieses Projekt soll die Einsetzbarkeit von elektronischen Werkzeugen zur Verbesserung der Arzneitherapiesicherheit in Deutschland zeigen. Die Realisierung der konzipierten Software geschieht durch Frau Simone Grandt, die Ehefrau von Priv.-Doz. Dr. med Daniel Grandt, und ihren Mitarbeitern. Der Beirat stellt sicher, dass keinerlei Einflussnahme durch pharmazeutische Firmen auf Funktionalität oder Inhalte der Software RpDoc genommen wurden beziehungsweise werden. Um diese Unabhängigkeit auch in Zukunft sicherzustellen, wurde beschlossen, dass das Projekt sich durch Lizenzgebühren der Krankenhäuser finanzieren soll, die RpDoc einsetzen. Die jährlichen Lizenzkosten von 2 250 bis 5 800 Euro pro Krankenhaus grenzen sich deutlich von kommerziell verfügbarer Software für Krankenhäuser ab. Ein Interessenkonflikt wird daher an dieser Stelle von den Autoren nicht gesehen.

Manuskript eingereicht: 1. 10. 2004, revidierte Fassung angenommen: 12. 1. 2005

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 509–515 [Heft 8]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit0805 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Grandt
Medizinische Klinik I
Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1, 66130 Saarbrücken
E-Mail: dgrandt@klinikum-saarbruecken.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Medizin und Literatur Einbildungskraft

Zitat: „Die Wirkungskraft der Einbildung bringt es zuwege, daß einer seine von französischer Königshand berührten Skrofeln [1] bei uns zurückläßt, während sein Gefährte mit den seinen nach Spanien heimkehrt. Daher pflegt man in solchen Dingen eine wohl vorbereitete Seele zu verlangen. Wozu denn sonst suchen die Ärzte mit so viel falschen Heilungsversprechen im voraus das Zutrauen ihrer Patienten zu gewinnen, wenn nicht, damit die Einbildung bewirke, was ihre betrügerischen Absude nicht zu bewirken vermögen? Sie wissen genau [...], daß es Menschen gab, die vom bloßen Anblick der Medizin geheilt wurden.“

Dieser ganze Humbug ist mir wieder so recht bewußt geworden, als ein Hausapotheker meines seligen Vaters – ein schlichter Schweizer, und dieser Volksstamm neigt ja nicht eben zur Wichtigtuerei und zum Flunkern – mir folgende Geschichte erzählte: Er habe in Toulouse lange Zeit einen kränklichen, an Nierensteinen leidenden Kaufmann gekannt, der oft Klistiere benötigte, die er sich seinem jeweiligen Krankheitszustand entsprechend von den Ärzten verschreiben ließ. Wurden sie dann herangebracht, durfte von den gewohnten Zubereitungen keine weggelassen, und häufig prüfte er durch Hineinfassen selbst, ob das Wasser auch nicht zu heiß sei [2].

Da lag er nun bäuchlings hingestreckt, und alle Handgriffe wurden vorschriftsmäßig gemacht – nur: ein Einlauf fand nicht statt. Wenn sich der Apotheker nach diesem Ritual zurückzog und der Patient in seiner Stellung verharrte, als ob er das Klistier erhalten hätte, spürte er die gleiche Wirkung wie jene, die es tatsächlich nehmen; und wenn der Arzt das Ergebnis nicht ausreichend fand, verordnete er zwei, drei weitere Einläufe derselben Art. Mein Zeuge schwört, daß die Frau des Kranken, um die Kosten zu sparen (denn der Patient bezahlte die Klistiere so, als ob er sie wirklich bekommen hätte), mehrmals nur laues Wasser in die Spritze füllen ließ, der ausgebliebne Effekt jedoch das Täuschungsmanöver verriet, so daß man, dessen Nutzlosigkeit einsehend, zum ersten Verfahren zurückkehren mußte.

Eine Frau, die glaubte, mir ihrem Brot eine Nadel verschluckt zu haben, schrie wie am Spieß und gab zu verstehen, daß sie an der Stelle im Hals, wo sie ihrer Meinung nach steckengeblieben sei, einen unerträglichen Schmerz verspüre; da aber von außen weder eine Schwellung noch sonst irgendeine Veränderung zu sehen war, vermutete ein gewitzter Kopf, daß es sich nur um eine Einbildung, eine fixe Idee handeln könne, ausgelöst von einer sie beim Hinunterschlucken pieksenden Brotkruste. Deshalb ließ er sie sich übergeben und warf in das Erbrochne heimlich eine verbogne Nadel. Da die Frau nun meinte, sie wirklich ausgespien zu haben, fühlte sie sich prompt von ihrem Schmerz befreit.“

Michel Montaigne: Essais (1580). Aus: Montaigne für Mediziner und ihre Opfer. Übersetzt und herausgegeben von Hans Stilett. Frankfurt am Main 1999, Seite 88 ff. – [1] Schwellungen beziehungsweise Geschwüre am Hals (durch tuberkulöse Halslymphdrüsen). [2] Klistiere wurden seinerzeit üblicherweise von Apothekern – mit oft recht kostspieligen Flüssigkeiten – verabreicht. – Eyquem de Montaigne (1533–1592) war humanistisch gebildet, Parlamentsrat und später (1581–1585) Bürgermeister von Bordeaux. Er zog sich 1572 auf sein Schloss zurück und verfasste „Les Essais“, die erstmals 1580 publiziert wurden. Sie sind bahnbrechendes Zeugnis für die selbstanalytische Kraft ihres Verfassers, der immer wieder medizinisch wichtige Themen – auch im Hinblick auf eigenes Erleben – aufgreift.

Diskussionsbeiträge

Zuschriften zu Beiträgen im medizinisch-wissenschaftlichen Teil – ausgenommen Editorials, Kongressberichte und Zeitschriftenreferate – können grundsätzlich in der Rubrik „Diskussion“ zusammen mit einem dem Autor zustehenden Schlusswort veröffentlicht werden, wenn sie innerhalb vier Wochen nach Erscheinen der betreffenden Publikation bei der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion eingehen und bei einem Umfang von höchstens einer Schreibmaschinenzeile (maximal 400 Wörter, Literaturverzeichnis mit bis zu vier Zitaten) wissenschaftlich begründete Ergänzungen oder Entgegnungen enthalten. Für Leserbriefe anderer Ressorts gelten keine besonderen Regelungen (siehe regelmäßige Hinweise).

DÄ/MWR

Literaturverzeichnis Heft 8/2005:

Arzneitherapie(un)sicherheit

Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Daniel Grandt¹, Henning Friebe², Bruno Müller-Oerlinghausen³

Literatur

1. Antes G, Chalmers I: Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 2003; 361: 978–9.
2. Aziz AM, Ibrahim MI: Medication noncompliance – a thriving problem. *Med J Malaysia* 1999; 54: 192–9.
3. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL: Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1897–03.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
5. Bates DW, Gawande AA: Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348: 2526–34.
6. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997; 277: 307–11.
7. Berning R, Rosenow C: Krankenhausdiagnosestatistik 1999. In: Arnold M, Klauber J, and Schellschmidt H, eds.: *Krankenhaus-Report 2002*. Stuttgart New-York: Schattauer Verlag 2002; 277–94.
8. Bero LA, Lipton HL, Bird JA: Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care* 1991; 29: 989–1003.
9. Bjeldbak-Olesen I: Elektronische Medikation: Rolle und Verantwortung des Krankenhausapothekers. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2004; 10: 64.
10. Blendon RJ, DesRoches CM, Brodie M, Benson JM, Rosen AB, Schneider E, Altman DE, Zapert K, Herrmann MJ, Steffenson AE: Views of practicing physicians and the public on medical errors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1933–40.
11. BMGS: Statistisches Taschenbuch Gesundheit. www.bmgs.bund.de 2004.
12. Bottiger LE: Drug safety – important to us all. *J Intern Med* 2001; 250: 269–70.
13. Bracchi R: Drug companies should report side effects in terms of frequency. *BMJ* 1996; 312: 442.
14. Chan M, Nicklason F, Vial JH: Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001; 31: 199–05.
15. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301–306.
16. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
17. Col N, Fanale JE, Kronholm P: The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150: 841–5.
18. Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J* 1999; 92: 485–90.
19. Cuervo LG, Aronson JK: The road to health care. *BMJ* 2004; 329: 1–2.
20. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N: Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1373–8.
21. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N: Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 340–4.
22. Detournay B, Fagnani F, Pouyane P, Haramburu F, Begaud B, Welsch M, Imbs JL: Cost of hospitalizations for adverse drug effects. *Therapie* 2000; 55: 137–9.
23. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider T, Levy M, Hahn E, Brune K: Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003; 26: 353–2.
24. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brors O, Hillberg T, Svaar H, Sandvik L: Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–23.
25. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG: Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773–8.
26. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Jr., Lloyd JF, Burke JP: A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232–8.
27. Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M: Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 369–75.
28. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24.
29. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW: The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med* 2003; 138: 161–167.
30. Fricke U, Klaus W: *Neue Arzneimittel*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2002.
31. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ: The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999; 281: 1728–34.
32. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW: Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556–64.
33. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A: Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002; 40: 1161–71.
34. Grandt D, Bresslein S: Von der NASA lernen: Proaktives Risikomanagement bei medikamentöser Therapie. *krankenhaus umschau* 2004; 73: 607–10.
35. Grandt D, Müller-Oerlinghausen B: Elektronische Gesundheitskarte: Anforderungen an die medizinischen Daten. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-2102–05 [Heft 12].
36. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW: Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109: 87–94.
37. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107–16.
38. H.R.877. Patient Safety Improvement Act of 2003. 2003.
39. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK: Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 945–8.
40. Hill K: Curing side-effects. http://www.telegraph.co.uk/opinion/main.jhtml?sessionid=FCWIKL3DDUEJHQ-FIQMFSNAGAVCBQOJVC?xml=/opinion/2002/06/19/dt1909.xml&secureRefresh=true&_requestid=65779 2002.
41. Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling RM, Yu T, Bates DW: Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2001; 8: 254–266.
42. Institute of Medicine: *To Err is Human*. 1999.
43. Jeffery L: Patientensicherheit in Dänemark – ein lernendes Gesundheitssystem. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2004; 10: 62.
44. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW: Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2001; 10: 113–119.

45. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: JCAHO Standard LD.5.2. Hospital Patient Safety Standards – Examples of Compliance 2002 2001; www.jcaho.org.
46. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.
47. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Gesucht: Ihre Vorschläge zur Entbürokratisierung des Praxisablaufs. www.kbv.de 2004.
48. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW: Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2001; 27: 509–521.
49. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B: Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181–186.
50. Loke YK: Assessing the benefit-harm balance at the bedside. *BMJ* 2004; 329: 7–8.
51. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ: Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29: 35–9.
52. Medication Errors Reduction Act of 2001. 2001; 107th Congress, 1st Sess. 824.
53. Müller-Oerlinghausen B: Wege zu einer individualisierten Arzneitherapie. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 1337–40 [Heft 19].
54. Multidisciplinary Expert Panel: Top-priority actions for preventing adverse drug events in hospitals. Recommendations of an expert panel. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 747–51.
55. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della VC, Bernabei R, Gambassi G: Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962–8.
56. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J: Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp* 2002; 602–6.
57. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–9.
58. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
59. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR: Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004; 113: 59–63.
60. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, Lerverve X: Adverse drug effects observed at French admissions departments and emergency services. *Bull Acad Natl Med* 2003; 187: 647–66.
61. Reng CM, Friedrich HJ, Timmer A, Scholmerich J: German physicians' access to professional knowledge. *Med Klin Munich* 2003; 98: 648–55.
62. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN: Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-96. *Med J Aust* 1998; 168: 405–8.
63. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2003: Finanzierung, Nutzerorientierung und Qualität. Bundestags-Drucksache 15-530 (<http://www.bundestag.de>) 2003.
64. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, Mogensen TS, Bech KB, Stockmarr A, Svenning AR, Frolich A: Incidence of adverse events in hospitals. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 5370–8.
65. Schlienger RG, Luscher TF, Schoenenberger RA, Haeffeli WE: Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci* 1999; 21: 110–5.
66. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285–1.
67. Scholz U: Scholz Datenbank. ePrax AG München 2004.
68. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–2.
69. Tonks A: A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2002; 325: 1314–5.
70. van den Bemt PM, Postma MJ, van Roon EN, Chow MC, Fijn R, Brouwers JR: Cost-benefit analysis of the detection of prescribing errors by hospital pharmacy staff. *Drug Saf* 2002; 25: 135–3.
71. Victor N: Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 2111–6 [Heft 30].
72. Zinn C: 14,000 preventable deaths in Australian hospitals. *BMJ* 1995; 310: 1487.