

## Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

**Die Entwicklung hochwirksamer Arzneimittel hat in den vergangenen Jahrzehnten die naturwissenschaftlich begründete Medizin entscheidend geprägt. So wäre die moderne Transplantationsmedizin ohne die heute zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva nicht vorstellbar. Auch die Krebstherapie wurde und wird durch Arzneimittelentwicklungen entscheidend mitgeprägt. Beispielsweise eröffnet der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Behandlung des Mammakarzinoms neue und sehr gut verträgliche Therapieoptionen. Die Bedeutung der Arzneimittel für die Medizin wird auch anhand der Tatsache deutlich, dass praktisch jede zweite ärztliche Entscheidung eine medikamentöse Therapieentscheidung ist. So wichtig die Arzneimittelentwicklungen für den medizinischen Fortschritt sind, kostenlos ist dieser Fortschritt nicht, selbst wenn man die erheblichen Verbesserungen in der Arzneimittelsicherheit neuer Produkte berücksichtigt. Das mit einer medikamentösen Therapie einhergehende Risiko muss bei Therapieentscheidungen immer gegen den Nutzen der Therapie abgewogen werden. Nachfolgend soll anhand der tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen analysiert werden, wie hoch dieser Preis ist und inwieweit dieser Preis durch geeignete Maßnahmen gesenkt werden kann.**

### Definitionen

Im Folgenden wird – wie im angelsächsischen Raum üblich – zwischen uner-

wünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) differenziert. Da diese Unterscheidung im deutschsprachigen Raum nicht üblich ist, sollen diese beiden Begriffe zunächst definiert werden.

- **Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW):** UAW werden von der WHO als schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen definiert, die in Dosierungen auftreten, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikation physiologischer Reaktionen üblich sind [1, 2].
- **Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE):** UAE werden als schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen definiert, die mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stehen [3, 4].

Im Gegensatz zur WHO-Definition der UAW, die von einer sachgemäßen Anwendung des Arzneimittels ausgeht, schließt die Definition der UAE auch unerwünschte Effekte ein, die infolge von Medikationsfehlern auftreten. Hierbei sind insbesondere Dosierungen außerhalb des therapeutisch üblichen Bereichs zu nennen. UAE sind somit deutlich breiter definiert.

### Häufigkeit unerwünschter Ereignisse

Die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelereignissen ist insbesondere in den USA intensiv untersucht worden. Allen durchgeführten Studien ist gemeinsam, dass sie sich auf stationär behandelte Patienten beschränken bzw. Patienten be-

rücksichtigen, die infolge einer UAE in Krankenhäuser aufgenommen wurden.

Das Fehlen von Studien mit ambulanten Patienten ist darauf zurückzuführen, dass UAE- sowie UAW-Studien systemimmanent sehr aufwändig sind. So ist die Identifikation eines unerwünschten Effekts und der Nachweis, dass dieser Effekt durch ein Arzneimittel und nicht durch einen anderen Auslöser, wie z. B. die Grunderkrankung des Patienten, verursacht wurde, eine komplexe Aufgabenstellung. Aussagekräftige Studienergebnisse sind daher nur zu erwarten, wenn alle Patientendaten verfügbar sind und diese auch analysiert werden können. Diese Anforderung ist bei ambulanten Patienten im Gegensatz zu stationären Patienten nur mit einem sehr großen Aufwand realisierbar.

Im Ergebnis zeigen die Studien, dass etwa 5,7% der stationär behandelten Patienten von einer UAE betroffen sind und dass etwa 4,8% der Krankenhausaufnahmen durch UAE bedingt sind, wobei dieser Prozentsatz für ältere Patienten mit etwa 10–15% deutlich höher liegt [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

### Tödliche Arzneimittelereignisse

Während die UAE-Inzidenz vergleichsweise gut untersucht worden ist, liegen zur Inzidenz tödlicher UAE nur sehr wenige Studien vor, die vorhandenen Daten sind allerdings beeindruckend. Insbesondere sind in jüngster Zeit wesentliche Beiträge zu diesem Thema erschienen, die ein völlig neues Licht auf diese bisher deutlich unterschätzte Problematik werfen.

So untersuchten Classen et al. 1997 im Rahmen einer Fallkontrollstudie die UAW-Inzidenz bei stationär behandelten Patienten und zeigten auf, dass die Sterblichkeit in der Patientengruppe, die UAW erlitten hatten, gegenüber Patienten, die nicht von einer UAW betroffen waren, um den Faktor 2 erhöht war [12]. Bereits ein Jahr später publizierten Lazarou et al. eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von 16 US-amerikanischen Studien zusammenfasste, die zwischen 1964 und 1995 veröffentlicht wurden [13]. Diese Studie ermittelte eine Inzidenz tödlicher UAW bei stationär behandelten Patienten von 0,19%. Ausgehend von diesem Studienergebnis errechneten Lazarou et al. unter Berücksichtigung aller 1994 in den USA stationär aufgenommenen 33,1 Mio. Patienten, dass landesweit mit schätzungsweise 106.000 tödlichen UAW pro Jahr gerechnet werden muss.

### ► Die Problematik der tödlichen Arzneimittelereignisse wird bisher deutlich unterschätzt

Diese von Lazarou et al. durchgeführte Metaanalyse war und ist allerdings nicht unumstritten [14]. So wurden in den 16 analysierten Primärstudien kumulativ 78 Todesfälle beschrieben, mehr als 10 Todesfälle wurden allerdings nur in 2 der eingeschlossenen Studien beobachtet [15, 16]. Weiterhin traten mehr als 40% der gesamten Todesfälle in einer 1973 publizierten Studie auf [16]. Die Datenbasis ist daher für eine sichere Abschätzung der landesweiten Inzidenz tödlicher UAW sehr schwach: schon geringe Schwankungen in der Anzahl der beobachteten Todesfälle hätten zu einer erheblichen Veränderung dieser Schätzung geführt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nur 4 der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien nach 1976 publiziert und dass in diesen 4 Primärstudien lediglich 5 der insgesamt 78 Todesfälle beobachtet wurden [3, 7, 17, 18]. Berücksichtigt man ausschließlich diese nach 1976 publizierten Studien, errechnet sich eine Inzidenz tödlicher UAW von lediglich 0,04%. Die in der Metaanalyse publizierete Inzidenz von 0,19% stützt sich also im Schwerpunkt auf Daten, die vor 20 bzw. mehr als 20 Jahren erhoben wurden.

Die Inzidenz der vermeidbaren Todesfälle wurde von Lazarou et al. nicht ermittelt. Dies schwächt die Aussagekraft der Studie, da völlig offen bleibt, ob die ermittelte Inzidenz UAW-bedingter Todesfälle durch geeignete Interventionen hätte gesenkt werden können. Dass dies nicht selbstverständlich der Fall ist, zeigt die in die Metaanalyse eingeschlossene Studie von Bates et al., in der keiner der drei UAW-bedingten Todesfälle als vermeidbar eingestuft wurde [3]. Trotz der genannten Schwächen war die Metaanalyse von großer Bedeutung, da sie zum ersten Mal das Problem tödlicher UAE zu quantifizieren versucht.

### Neuere Studienergebnisse

Eine neuere Studie erbringt nun erstmals prospektiv erhobene Daten an einem großen Allgemeinkrankenhaus, die von bisher nie erreichter Qualität sind [19, 20]. Dort wurden nämlich über einen Zeitraum von 2 Jahren bei fast allen Patienten einer internistischen Abteilung bereits bei der Aufnahme sowie bei den im Krankenhaus Verstorbenen Blutproben entnommen und auf Arzneimittelkonzentrationen hin untersucht. Weiterhin wurden bei 78% der verstorbenen Patienten Autopsien vorgenommen. Damit ist diese Studie die weltweit höchstqualifizierte Untersuchung zur Fragestellung der arzneimittelinduzierten tödlichen UAE.

Von den insgesamt 732 während des Studienzeitraums verstorbenen Patienten erlitten 133 eine UAE, die in 64 Fällen als direkte und in 69 Fällen als indirekte Todesursache eingestuft wurde. Bei 13.992 Patienten, die während der 2 Jahre auf der internistischen Abteilung behandelt wurden, entspricht dies einer Inzidenz tödlicher UAE von 0,95%, die damit deutlich über der von Lazarou et al. ermittelten Inzidenz von 0,19% liegt.

Des Weiteren wurden die tödlichen UAE bestimmt, die mit einer fehlerhaften Indikationsstellung, Dosierungs- oder Applikationsfehlern in Verbindung gebracht werden konnten. Insgesamt waren 66 der 133 gestorbenen Patienten von einer solchen UAE betroffen, wobei in 56 Fällen eine Überdosierung des Arzneimittels ermittelt werden konnte. In 43 Fällen wurden die Patienten bereits mit einer Überdosierung eingeliefert, in 13 Fällen

erhielt der Patient im Krankenhaus eine zu hohe Dosierung. In einem Drittel der Fälle (24/66) wurde die Überdosierung des Arzneimittels als direkte Todesursache gewertet.

Insgesamt waren also 66 der 133 tödlichen UAE (49,6%) vermeidbar, da sie infolge von Medikationsfehlern auftraten. In mindestens 24 Fällen hätte die Vermeidung der UAE den Patienten das Leben gerettet. In den übrigen Fällen waren die UAE nicht die alleinige Todesursache, sodass die Patienten auch bei Vermeidung der UAE mit hoher Wahrscheinlichkeit gestorben wären. Dennoch hätte auch hier eine Vermeidung der UAE die Prognose der Patienten verbessert.

Die im Vergleich zu anderen Studien sehr hohe Inzidenz tödlicher UAE kann durch das Studiendesign weitestgehend erklärt werden. So wurden zum ersten Mal neben den Patientenakten auch die Autopsiebefunde sowie die prä- und postmortalen Serumkonzentrationsbestimmungen von Arzneimitteln in die Auswertung einer solchen Studie miteinbezogen. Auf Basis dieser gründlichen Untersuchungen wurden allein 75 der insgesamt 133 tödlichen UAE ermittelt, sodass bei dem bisher üblichen Studiendesign lediglich eine Inzidenz von 0,41% gefunden worden wäre.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die Mehrzahl der in die von Lazarou et al. publizierten Metaanalyse aufgenommenen Primärstudien die UAW- und nicht die UAE-Inzidenz bei stationär behandelten Patienten ermittelte. Es ist aus ärztlicher Sicht aber die UAE-Inzidenz, die das Risiko der Arzneitherapie realistisch widerspiegelt.

Auch das betrachtete Patientenkollektiv hat zur hohen Inzidenz tödlicher UAE beigetragen. So war der durchschnittliche Studienpatient 72 Jahre alt, erhielt bei der Krankenhausaufnahme bereits 5 verschiedene Medikamente und zeichnete sich durch eine hohe Komorbidität aus. Die Anzahl der verabreichten Medikamente stieg während des Krankenhausaufenthalts auf durchschnittlich 9 Medikamente an. Das Studienergebnis deckt sich somit mit den Ergebnissen, die bei der Inzidenz von Krankenhausaufnahmen geriatrischer Patienten infolge von UAE ermittelt wurden.

— **Tödliche UAE sind insbesondere bei geriatrischen Patienten ein ernst zu nehmen- des und bisher nicht ausreichend berücksichtigtes Problem.**

Brisant wird dieses Studienergebnis durch die Tatsache, dass der typische Patient einer deutschen internistischen Abteilung ein geriatrischer Patient ist, so war 1997 jeder 2. internistische Patient älter als 65 Jahre. Auch das Todesrisiko in der Ebbesen-Studie von etwa 5% entspricht dem an internistischen Abteilungen deutscher Kliniken [21]. Die Erhebung von Ebbesen ist also als repräsentativ zu betrachten.

**Schätzungen für Deutschland**

Auf Deutschland übertragen würde dieses Studienergebnis bedeuten, dass bei rd. 6 Mio. jährlich stationär behandelten internistischen Patienten mit bis zu 57.000 Todesfällen infolge von UAE gerechnet werden muss, von denen 28.000 als potenziell vermeidbar einzustufen sind. Die

Schätzung liegt somit deutlich über der bisher auf Basis von Daten regional eingereichteter Pharmakovigilanzzentren publizierten nationalen Schätzung von jährlich 8000–16.000 Todesfällen [22].

Die deutliche Differenz zwischen den beiden Schätzungen wird nachvollziehbar, wenn ein weiteres Ergebnis der Ebbesen-Studie berücksichtigt wird. Die behandelnden Ärzte hatten nämlich lediglich bei 8 der 133 UAE-bedingten Todesfälle einen Verdacht auf eine UAE geäußert, d. h. bei 6% der tatsächlich eingetretenen Todesfälle. Mit anderen Worten in 94% der Fälle wurde kein Verdacht geäußert – ein bemerkenswerter Mangel an Problembewusstsein.

**Vermeidbare tödliche Arzneimittelereignisse**

Die vermeidbaren UAE sind in erster Linie auf Medikationsfehler zurückzuführen, die während des Medikationsprozes-

ses auftreten. Dieser Prozess kann im Krankenhaus in insgesamt 4 Phasen unterteilt werden [3, 17, 23]:

- In der 1. Phase erfolgt die Verordnung des Arzneimittels durch den behandelnden Arzt (Verordnungsphase).
- Danach werden die ärztlichen Verordnungen vom Pflegepersonal in den Medikationsplan übertragen (Übertragungsphase).
- In der 3. Phase werden die Arzneimittel patientenbezogen zusammengestellt (Distributionsphase),
- in der 4. und letzten Phase dem Patienten appliziert (Applikationsphase).

Medikationsfehler können während jeder dieser 4 Prozessphasen auftreten. Besonders häufig sind hierbei die Verordnungs- und Applikationsfehler, während Übertragungs- und Distributionsfehler deutlich seltener beobachtet werden.

**Hier steht eine Anzeige**  
**Hirtzel Verlag**



**Springer**

Tabelle 1

Studien zur Vermeidbarkeit von Medikationsfehlern durch den Einsatz von Computersystemen

Studie	Studiendesign	Primäre Zielgrößen	Studienergebnisse
<b>Studien, die Einfluss von CPOE-CDS-Systemen analysierten:</b>			
Bates et al. 1998 [35]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Veränderung der UAE-Inzidenz sowie der Inzidenz schwerwiegender Medikationsfehler	Reduktion vermeidbarer UAE um 17% (p= 0,37), nicht verhinderter schwerwiegender Medikationsfehler um 55% (p=0,01)
Bates et al. 1999 [38]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Veränderung der UAE-Inzidenz sowie der Inzidenz schwerwiegender Medikationsfehler	Reduktion von Medikationsfehlern 81% (p<0,0001), nicht verhinderter schwerwiegender Medikationsfehler um 86% (p=0,0003)
Chertow et al. 2001 [41]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Dosisoptimierung bei niereninsuffizienten Patienten	Erhöhung des Anteils korrekter Dosierungen von 54% auf 67% (p<0,001)
Nightingale et al. 2000 [42]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Veränderung des Ordnungsverhaltens	CPOE-CDS-Systeme sind geeignet, das Ordnungsverhalten von Ärzten zu verbessern
Overhage et al. 1997 [37]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Einfluss auf die Quote ausgelassener Folgeverordnungen	Senkung der Quote ausgelassener Folgeverordnungen um 25% (p <0,0001)
Teich et al. 2000 [36]	Retrospektive Vorher-Nachher-Analyse	Veränderung der Ordnungsverhaltens	Das Ordnungsverhalten der Ärzte wurde durch das CPOE-CDS-System verbessert (p<0,001)
<b>Studien, die Einfluss von CDS-Systemen analysierten:</b>			
Hunt et al. 1998 [43]	Metaanalyse	Veränderung des Behandlungserfolgs sowie der ärztlichen Behandlungsqualität	6 der 14 eingeschlossenen Studien belegten eine Verbesserung der Behandlungserfolgs, 43 der 65 eingeschlossenen Studien eine Verbesserung der ärztlichen Behandlungsqualität
Walton et al. 2001 [44]	Metaanalyse	Veränderung der UAW-Inzidenz	Durchschnittliche Senkung der absoluten UAW-Inzidenz um 6%
Evans et al. 1994 [45]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Auswahl eines wirksamen Antibiotikums	Steigerung um 17%
Evans et al. 1998 [46]	Randomisierte, kontrollierte Primärstudie	Veränderung der Inzidenz der durch Antiinfektiva verursachten UAE	Reduktion der durch Antiinfektiva verursachten UAE um 70%

CPOE: „computerized physician order entry“, CDS: „computerized decision support, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAE: unerwünschtes Arzneimittelereignis.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch das Ergebnis einer Studie, die belegte, dass die Ärzte für 81% der beobachteten Medikationsfehler verantwortlich waren [17]. Da Ordnungsfehler aber nur etwa 50% der Medikationsfehler ausmachen, bedeutet dies, dass die Ärzte neben den Ordnungsfehlern auch für andere im Medikationsprozess auftretende Fehler mitverantwortlich sind.

Verordnungsfehler

Eine Analyse der Ordnungsfehler zeigt, dass 31–58% dieser Fehler *Dosierungsfehler* sind [17, 24, 25]. Besonders häufig werden Überdosierungen beobachtet, von denen 30–40% auf eine fehlende Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten und weitere 19% auf eine Nichtberücksichtigung des Patientengewichts zurückzuführen sind [25, 26]. Daneben resultie-

ren Dosierungsfehler aber auch aus Rechenfehlern. So wurden im Rahmen einer Studie 150 Ärzte aufgefordert, 5 verschiedene Dosierungen zu berechnen. Im Durchschnitt wurden diese 5 Dosierungen lediglich von 44% der teilnehmenden Ärzte korrekt berechnet [27]. Daher ist nicht überraschend, dass etwa 11% der Dosierungsfehler auf Rechenfehler zurückzuführen waren [25].

Es werden aber auch andere Ordnungsfehler beobachtet. So ist z. B. die Nichtbeachtung bekannter *Patientenallergien* für etwa 12% der vermeidbaren UAE verantwortlich [24, 25]. Neben der direkten Ordnung eines Wirkstoffes, auf den der Patient bereits allergisch reagiert hat, sind hierbei auch die sog. Kreuzallergien ein Problem. So kann z. B. ein Patient, der eine Allergie auf das Antidiabetikum Glibenclamid entwickelt hat, auch auf Wirkstoffe allergisch reagieren,

die völlig anderen Indikationsgruppen zuzuordnen sind, die aber mit dem Glibenclamid chemisch verwandt sind. Hierzu zählen z. B. einige der Diuretika (Furosemid, Thiazide) oder die zu den Chemotherapeutika gehörenden Sulfonamide [28, 29]. Diese Kreuzallergien werden häufig nicht berücksichtigt, da den verordnenden Ärzten die chemischen Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den auf den ersten Blick völlig unterschiedlichen Wirkstoffen in vielen Fällen nicht bekannt sind.

Auch die Nichtbeachtung von therapeutisch relevanten *Interaktionen und Kontraindikationen* führt zu vermeidbaren UAE, da Arzneistoffe verordnet werden, die für den Patienten ungeeignet sind [24, 25]. Als Beispiel wäre die Ordnung eines Heparins bei einem Patienten mit okkulten gastrointestinalen Blutungen oder die Gabe eines kaliumsparenden Di-

uretikums bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu nennen [30].

Die Verordnung einer *ungeeigneten Darreichungsform* ist eine weitere Fehlerquelle, die zu fast 12% der vermeidbaren UAE führte [25]. Ein hier zu nennendes Beispiel wäre die Verordnung einer für die i.m.-Anwendung gedachten Prednisolonkristallsuspension zur i.v.-Applikation bei Vorliegen eines Status asthmaticus.

### Reduktion unerwünschter Arzneimittelereignisse

Die Entwicklung von Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern ist konsequente Reaktion auf die alarmierenden Ergebnisse der UAE-Studien. Es ist nicht überraschend, dass auch diese Strategien wegen der fehlenden Finanzierung klinischer Studien primär im Ausland und nicht in Deutschland entwickelt wurden. Eine in diesem Zusammenhang vielbeachtete Publikation ist der Bericht des US-amerikanischen Institute of Medicine der unter dem Titel „To Err is Human“ (Irren ist menschlich) 1999 veröffentlicht wurde [31]. In diesem Bericht werden die Folgen von Medikationsfehlern für das Gesundheitswesen intensiv beleuchtet. In den Folgemonaten veröffentlichten mehrere Fachgesellschaften Empfehlungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern. Vom Standpunkt der Patientenversorgung sind hierbei 3 der Empfehlungen von besonderem Interesse:

- Die Verbesserung der klinisch-pharmakologischen Aus- und Fortbildung der am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen,
- die Einrichtung von klinisch-pharmakologischen Expertenräten,
- die Entwicklung von klinisch-pharmakologischen Expertensystemen zur Unterstützung der verordnenden Ärzte.

Auf diese Empfehlungen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### Verbesserung der Aus- und Fortbildung

Die klinische Pharmakologie nimmt im Studium der Humanmedizin zur Zeit eine

## Zusammenfassung · Abstract

Internist 2003 · 44: 889–895  
DOI 10.1007/s00108-003-0988-3  
© Springer-Verlag 2003

J. U. Schnurrer · J. C. Frölich

### Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

#### Zusammenfassung

Etwa jede zweite ärztliche Entscheidung betrifft die Arzneitherapie. Auf der Basis einer repräsentativen norwegischen Studie, die die Todesfälle durch Arzneimittel bei stationären internistischen Patienten mit Hilfe von Autopsien und Arzneimittelkonzentrationsmessungen erfasste, muss mit 58 000 Todesfällen allein im stationären internistischen Bereich in Deutschland gerechnet werden, von denen nur etwa 6% von den behandelnden Ärzten als solche klassifiziert wurden. Die mit der Arzneitherapie einhergehenden Risiken werden offenbar erheblich unterschätzt. In der Hälfte der

Fälle handelt es sich um Medikationsfehler, die potenziell alle vermeidbar wären. Neben einer verbesserten klinisch-pharmakologischen Aus- und Fortbildung wäre der Einsatz klinisch-pharmakologischer Expertensysteme zur Therapieoptimierung ein entscheidender Schritt, um die derzeitige Situation zu verbessern.

#### Schlüsselwörter

Arzneimittel · Unerwünschte Arzneimittelwirkungen · Nebenwirkungen · Verordnungsfehler · Todesfälle

### Frequency and avoidability of lethal undesirable drugs effects

#### Abstract

About every second decision of a medical doctor concerns drug therapy. On the basis of a representative Norwegian study, which analyzed fatal drug reactions in stationary patients of internal medicine wards by autopsy and plasma drug concentrations, in Germany 58 000 fatalities are occurring in this patient population. The treating physicians classified only 6% of drug induced fatalities as such. Therefore, the risk of drug therapy is grossly underestimated. In half of the cases

medication errors were causative and therefore these could potentially all be avoided. In addition to improved pre- and postgraduate education in clinical pharmacology the use of computer-based expert systems would be a decisive step to optimize drug therapy.

#### Keywords

Pharmaceutical agents · Undesirable drug effects · Side effects · Prescription errors · Fatal casualties

Stellung ein, die ihrer Bedeutung keineswegs entspricht. Lediglich in etwa 140 von insgesamt etwa 5500 Lehrstunden werden die Medizinstudenten in Pharmakologie ausgebildet. In vielen Fällen werden die Vorlesungen und Kurse nicht von klinischen Pharmakologen gehalten, sodass zwar theoretische Pharmakologiekenntnisse, nicht aber der Bezug zur klinischen Praxis vermittelt wird.

■ **Die Medizinstudenten verlassen die Universität daher mit einem pharmakologischen Wissen, das für die Praxis völlig unzureichend ist.**

Die Folge diese mangelhaften Ausbildung sind u. a. die vermeidbaren UAE und seit Jahren wird daher von Seiten der Klinischen Pharmakologie gefordert, dass das Fach „Klinische Pharmakologie“ als eigenständiges Lehrfach in die Studienordnung der Humanmedizin aufgenommen wird [32]. Dieser Forderung wurde im Jahr 2002 durch die Novelle der Approbationsordnung entsprochen, sodass der Notwendigkeit einer verbesserten klinisch-pharmakologischen Ausbildung der Ärzte auch in Deutschland inzwischen Rechnung getragen werden könnte. Um allerdings den Anforderungen der Approbationsordnung zu entsprechen, ist es dringend erforderlich, an den Fakultäten, die noch immer ohne Lehrstuhl für dieses wichtige Fach sind, diesen beschleunigt einzurichten.

Neben einer Verbesserung der universitären Ausbildung ist aber auch eine verbesserte klinisch-pharmakologische Fortbildung der Klinikärzte sowie der niedergelassenen Ärzte von neutraler Seite dringend zu fordern, damit eine verbesserte Therapiesicherheit nicht erst in der nächsten Generation eintritt. Hierbei sollte auch das hervorragende Angebot der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vermehrt Berücksichtigung finden.

### Einrichtung von Expertenräten

Auch die Einrichtung von klinisch-pharmakologischen Expertenräten ist eine Forderung, die in Ansätzen in Deutschland bereits realisiert ist. So wurde z. B. 1994 im Institut für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ein Arzneimitteltherapieinformationssystem

(ATIS) eingerichtet [33,34]. Dieses System steht nicht nur den Ärzten innerhalb der MHH, sondern auch niedergelassenen Ärzten im Zuständigkeitsbereich der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsens (KVN) zur Verfügung. Eine Umfrage bei 500 ärztlichen Nutzern ergab, dass 90% der Befragten die Expertenempfehlungen unmittelbar in eine Maßnahme zur Patientenbetreuung umgesetzt haben [33].

Dieses Umfrageergebnis verdeutlicht, dass Expertenräte ein geeignetes Instrument zur Unterstützung der verordnenden Ärzte sind. Für die Zukunft ist daher die deutschlandweite Einrichtung derartiger Expertenräte zu fordern.

### Entwicklung von Computersystemen

Im Gegensatz zu den beiden bereits angesprochenen Empfehlungen wurde die Entwicklung von Expertensystemen zur Vermeidung von Medikationsfehlern in Deutschland bisher nicht realisiert. Dass derartige Computersysteme aber prinzipiell sehr gut geeignet sind, um die Pharmakotherapie zu verbessern, konnte im Rahmen mehrerer US-amerikanischer Studien gezeigt werden (■ **Tabelle 1**).

In diesen Studien wurde die Effizienz von CPOE- und CPOE-CDS-Systemen zur Vermeidung von Medikationsfehlern untersucht. CPOE steht hierbei für „computerized physician order entry“ und bedeutet, dass die ärztlichen Arzneiverordnungen über ein Computerprogramm erfasst werden. CPOE-Systeme gewährleisten hierbei in erster Linie die Vollständigkeit von Verordnungen und die fehlerfreie Übertragung der Verordnungen in den Medikationsplan [35, 36, 37]. Durch den Einsatz von CPOE-Systemen können somit Verordnungsfehler, die auf unvollständige Angaben zurückzuführen sind, vermieden werden. Des Weiteren entfällt bei diesen Systemen der fehleranfällige Übertragungsschritt, sodass Übertragungsfehler vollständig vermieden werden können [36, 38, 43, 44, 45, 46].

Eine Weiterentwicklung der CPOE-Systeme stellen die CPOE-CDS-Systeme dar. CDS steht hierbei für „computerized decision support“ [35]. Diesen Computersystemen ist eine Logik hinterlegt, die die ärztlichen Verordnungen auf Plausibilität überprüft und den Arzt aktiv auf Probleme hin-

weist. Durch den Einsatz von diesen Systemen können somit im Vergleich zu reinen CPOE-Systemen weitere Verordnungsfehler vermieden werden, hierzu zählen z. B. fehlerhafte Dosierungen, Interaktionen, Allergien oder Kreuzallergien [35,39].

Im Vergleich zu den bereits angesprochenen Expertenräten bieten die CPOE-CDS-Systeme den entscheidenden Vorteil, dass sie den Arzt aktiv auf Probleme hinweisen, die der Arzt ohne das System ggf. gar nicht erkannt hätte [40]. Durch den Einsatz von CPOE-CDS-Systemen konnten in Studien bis zu 86% der schwerwiegenden Medikationsfehler vermieden werden [38, 41, 42].

Mit dem TheraOpt<sup>®</sup>-System wird aktuell ein solches CPOE-CDS-System im Institut für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt. Ein erster Systemprototyp steht bereits zur Verfügung und in Kürze wird das System im Rahmen einer Evaluierungsphase auf ausgewählten Krankenhausstationen eingesetzt werden. Durch den Einsatz des TheraOpt<sup>®</sup>-Systems können Übertragungsfehler vollständig und Verordnungsfehler weitestgehend vermieden werden, da das System die für den individuellen Patienten optimale Dosierung berechnet und den verordnenden Arzt auf therapierelevante Informationen aktiv hinweist.

### Fazit für die Praxis

An den tödlichen Arzneimittelwirkungen wird die Problematik besonders deutlich, die beim Einsatz wirkungsvoller Arzneimittel entsteht. Quantitativ sind andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -ereignisse viel häufiger aber genauso oft vermeidbar. Das mit ihnen einhergehende Leid und die durch sie bedingten Krankenhausaufnahmen und verlängerten Krankenhausliegezeiten stellen ein großes Potenzial für eine Verbesserung der Arzneimitteltherapie und der Kosten-Nutzen-Relation der gesamten Medizin dar.

### Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. J. C. Frölich**

Institut für Klinische Pharmakologie,  
Medizinische Hochschule Hannover,  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
E-Mail: Klinische.Pharmakologie@MH-Hannover.de

## Literatur

1. World Health Organisation (1969) International drug monitoring. The role of hospital. Technical Report Series No. 425
2. World Health Organisation (1972) International drug monitoring. The role of national centres. Technical Report Series No. 498
3. Bates DW et al. (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 274: 29–34
4. van den Bemt PM et al. (2000) Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf* 22: 321–333
5. Jha AK et al. (1998) Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 5: 305–314
6. Bates DW et al. (1997) The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 277: 307–311
7. Bates DW, Leape LL, Petrycki S (1993) Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 8: 289–294
8. Easton KL et al. (1998) The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Aust* 169: 356–359
9. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D (1986) Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med* 146: 1931–1934
10. Dartnell JG et al. (1996) Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 164: 659–662
11. Bero LA, Lipton HL, Bird JA (1991) Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care* 29: 989–1003
12. Classen DC et al. (1997) Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 277: 301–306
13. Lazarou J, Pomeroy BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279: 1200–1205
14. Wille H, Schönhöfer PS (2002) Arzneimittelsicherheit und Nachkontrolle. *Internist* 43: 469–481
15. Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE (1974) Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 228: 713–717
16. Miller RR (1973) Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am J Hosp Pharm* 30: 584–592
17. Bates DW et al. (1995) Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 10: 199–205
18. Mitchell AA et al. (1988) Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 82: 24–29
19. Ebbesen J et al. (2001) Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 161: 2317–2323
20. Buajordet, I et al. (2001) Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 250: 327–341
21. Arnold M, Litsch M, Schwartz FW (1999) Krankenhaus-Report '99. Schattauer, Stuttgart New York
22. Schönhöfer PS (1999) Klinik-basierte Erfassung Arzneimittel-bedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanz-System (ZKH Bremen). *Arzneimitteltherapie* 17: 83–86
23. Leape LL et al. (1995) Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 274: 35–43
24. Bates DW (1999) Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract* 19: 13–17
25. Lesar TS, Briceland L, Stein DS (1997) Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 277: 312–317
26. Lindquist R, Gersema LM (1998) Understanding and preventing adverse drug events. *AACN Clin Issues* 9: 119–128
27. Rolfe S, Harper NJ (1995) Ability of hospital doctors to calculate drug doses. *BMJ* 310: 1173–1174
28. Frölich JC, Kirch W (2000) *Praktische Arzneitherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
29. Mutschler E et al. (2001) *Arzneimittelwirkungen*, 8. Aufl. Wiss.-Verlagsges., Stuttgart
30. Wrenger E et al. (2003) Lesson of the week – Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers causing life threatening hyperkalemia: analysis of 43 cases. *BMJ* (in press)
31. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (1999) *To err is human*. Committee on Quality Health Care in America, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington
32. Frölich JC (2001) Die Hälfte aller Arzneinebenwirkungen wäre vermeidbar! med-online: 3
33. Troost R et al. (1999) *Arzneimittelinformation – eine Aufgabe der Klinischen Pharmakologie*. Niedersächs Ärztebl: 16–18
34. Lumpe M et al. (1998) Individualisierte Arzneimittelinformation. *Dtsch Ärztebl* 95: 3053–3056
35. Bates DW et al. (1998) Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 280: 1311–1316
36. Teich JM et al. (2000) Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med* 160: 2741–2747
37. Overhage JM et al. (1997) A randomized trial of „corollary orders“ to prevent errors of omission. *J Am Med Inform Assoc* 4: 364–375
38. Bates DW et al. (1999) The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 6: 313–321
39. Bates DW (2000) Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 320: 788–791
40. Atkinson AJ, Nordstrom K (1996) The challenge of in-hospital medication use: an opportunity for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 60: 363–367
41. Chertow GM et al. (2001) Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 286: 2839–2844
42. Nightingale PG et al. (2000) Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. *BMJ* 320: 750–753
43. Hunt DL et al. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and outcomes: a systematic review. *JAMA* 280: 1339–1346
44. Walton RT et al. (2001) Computerised advice on drug dosage to improve prescribing practice (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Oxford
45. Evans RS et al. (1994) Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch Intern Med* 154: 878–884
46. Evans RS et al. (1998) A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 338: 232–238

\* mit Fallbeispielen.

Mawroth · Ziegler

## Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

2001, 300 S., 874 S., 528 Abb.,  
242 Tab., 6 Glb.,  
ISBN 3-540-44745-1  
€ 175,00, sFR 264,50

Einheitlich strukturiert und mit Fallbeispielen versehen, werden alle Bereiche der Klinischen Endokrinologie praxisrelevant dargestellt.

- Einheitliche redaktionelle Bearbeitung
- Orientierung an der Weiterbildungsordnung
- Darstellung der molekularen Mechanismen
- Viele anschauliche Abbildungen

**Bestellen Sie jetzt!**

Springer Fachbücher. ▶

Die spannenden Seiten der Medizin.

Bestellen Sie jetzt bei Ihrer Buchhandlung!  
Weitere Infos unter [www.springer.de/medizin](http://www.springer.de/medizin)

Das elektronische  
Recht ist ein Recht,  
das nicht nur den  
Rechtswissenschaften  
und der Rechtslehre,  
sondern auch der  
Rechtspraxis  
dient.



Springer