

# Krankenhaus-Report 2014

## „Patientensicherheit“

Jürgen Klauber / Max Geraedts /  
Jörg Friedrich / Jürgen Wasem (Hrsg.)

Schattauer (Stuttgart) 2014

Auszug Seite 169-181



<b>12</b>	<b>Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus.....</b>	<b>169</b>
	<i>Petra A. Thürmann</i>	
12.1	Einleitung.....	169
12.2	Definitionen im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit .....	171
12.3	Prävalenz und Typen von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Medikationsfehlern im Krankenhaus .....	172
12.4	Ökonomische Aspekte von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Medikationsfehlern in deutschen Krankenhäusern .....	174
12.5	Lösungsansätze zur Reduktion von Fehlern in der Arzneimittel- therapie im Krankenhaus.....	176
12.6	Ausblick: Indikatoren für Versorgungsqualität und Optimierung des Medikationsprozesses.....	178
	Literatur.....	179

# 12 Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus

Petra A. Thürmann

## Abstract

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit medikamentöser Therapie stehen auf Platz zwei der Komplikationen im Krankenhaus und betreffen schätzungsweise 5–15 % der stationär behandelten Patienten. Nach einer Hochrechnung bedeutet dies 1,8 Mio. zusätzliche Krankenhaustage pro Jahr in Deutschland, die Kosten wurden auf 601 Mio. € geschätzt. Das Potenzial zur Qualitätsverbesserung und für Kosteneinsparungen wird evident, wenn man berücksichtigt, dass etwa 45 % der unerwünschten Ereignisse vermeidbar sind.

Fehler auf der Ebene der ärztlichen Verordnung führen am häufigsten zu gravierenden Konsequenzen. Daher wird die elektronische Verordnung mit Entscheidungsunterstützung (CPOE/CDSS) als prioritärer Ansatz zur Risikoverminderung betrachtet. Arzneimitteltherapiesicherheit sollte als quantifizierbare Größe Bestandteil einer stationären und intersektoralen Qualitätsmessung sein.

Adverse events associated with drug therapy ranks second of all complications occurring in-hospital and affect approximately 5–15 % of hospitalised patients. An extrapolation of data from German hospitals showed that these complications result in 1.8 Mio. additional hospital days and cost about 601 Mio. €. Considering the fact that approx. 45 % of these complications are avoidable, the potential for quality improvement and cost containment becomes apparent.

Physicians' prescribing errors are the most frequent errors resulting in harm to patients. Hence, implementation of electronic prescribing with decision support systems (CPOE/CDSS) should be given a high priority to reduce the risk. Safety of drug therapy can be quantified and should be part of quality measurements of hospitals and characterises also the quality of intersectoral safety practices.

12

## 12.1 Einleitung

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie gehören zu den häufigsten Komplikationen mit beträchtlichen Folgen für Patienten und Gesundheitssystem (Kohn et al. 1999). Die Sicherheit im Medikationsprozess, von der Verordnung bis zur Einnahme, ist ein relevanter Bestandteil der WHO-Initiative Patient Safety (WHO 2004). Eine effektive und sichere Arzneimitteltherapie ist Bestandteil fast aller Therapien im ambulanten und auch im stationären Bereich und liefert einen bedeutsamen Beitrag zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung. Umgekehrt sind Komplikationen im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie ein Zeichen für Sicherheitslücken, sei es produkt- oder prozessbedingt.

Tabelle 12–1

### Methodische Aspekte bei der Erfassung und Abschätzung von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Nebenwirkungen im Krankenhaus

Methodik	Spezielle Vor- bzw. Nachteile
Prospektiv versus retrospektiv	Ressourcenverbrauch / Vollständigkeit und Präzision
Erhebung in einem ganzen Krankenhaus versus bestimmte Abteilungen	In Bereichen wie Geburtshilfe treten relativ wenige Nebenwirkungen auf, im Gegensatz z.B. zur Geriatrie. Spezielle Stellung der Notaufnahme und Intensivstationen.
Prospektive Vollerhebung durch vollständiges Aktenstudium versus Computer-gestützte Trigger	Je nach Vorliegen elektronischer oder Papier-basierter Patientenakten werden alle Patienten einem Screening unterzogen oder man nutzt z.B. auffällige Laborwerte als Trigger und betrachtet nur Patienten mit auffälligen Laborwerten. Hohe Vollständigkeit bzw. hoher Personalaufwand.
Spontanmeldungen, CIRS-Fälle	Stellen i.d. Regel nur die Spitze des Eisbergs dar (= under-reporting)
Retrospektive Analyse von ICD-codierten Diagnosen und OPS	Ressourcenschonender Ansatz, ermöglicht die Bearbeitung großer Datensätze, Vergleiche zwischen Krankenhäusern. Die Zuordnung zwischen Diagnosen und tatsächlichen Nebenwirkungen ist nicht validiert.
Klassifizierung und Kausalitäts-assessment von Nebenwirkungsfällen	Standardisierte Einteilung in Schweregrade, Zuordnung der Kausalität durch unabhängige Bewertung erforderlich. Variiert erheblich zwischen Untersuchungen.
UAW oder Medikationsfehler?	Bewertung der Vermeidbarkeit ist abhängig von der vorliegenden Information seitens des Behandlers bzw. des Bewertenden.

Quelle: Thürmann 2001; Miguel et al. 2012

Krankenhaus-Report 2014

Wido

Das Krankenhaus spielt eine zentrale Rolle im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (Liekweg und Stahl 2011):

- 1) Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) aus dem ambulanten Bereich werden stationär behandelt
- 2) Stationäre Patienten wiederum sind in der Regel kränker als ambulante Patienten, erhalten mehr Medikamente und sind einem höheren Risiko für UAE ausgesetzt
- 3) Bestimmte, Risiko-behaftete Arzneimittel werden nur stationär verwendet
- 4) Der Medikationsprozess im Krankenhaus ist von einem höheren Komplexitätsgrad als im ambulanten Bereich und daher anfälliger für Fehler

Schon in der Harvard Medical Practice Study von 1991, einer Analyse von 30 195 Krankenakten, wurde aufgezeigt, dass 19 % aller Komplikationen im Krankenhaus im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie auftreten. Einen größeren Anteil mit 48 % hatten erwartungsgemäß chirurgische Komplikationen (Leape et al. 1991). Ein Metaanalyse aus acht Studien mit insgesamt 74 485 stationären Patienten bestätigt diese Zahlen: 9,2 % aller hospitalisierten Patienten erleiden ein unerwünschtes Ereignis, wovon 43,5 % als vermeidbar eingestuft werden (de Vries et al. 2008). Operative Eingriffe stellen mit 39,6 % den größten Anteil aller Komplikationen dar, gefolgt von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit 15,1 %. Die Tatsache, dass die medikamentöse Therapie auf Platz zwei der Risikofaktoren im Krankenhaus

liegt, verdeutlicht deren Bedeutung für die Qualität und Sicherheit der stationären Behandlung. Die Angaben in der Literatur zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit medikamentöser Therapie schwanken beträchtlich, je nach Datengrundlage, Setting und Begriffsdefinitionen (Thürmann 2001; s. Tabelle 12–1). Zu den methodischen Unterschieden bei der Generierung von Prävalenzen und Inzidenzen von Komplikationen im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie kommt hinzu, dass Begriffe wie unerwünschte Wirkung, Nebenwirkung oder Medikationsfehler variabel verwendet werden. Im Folgenden sollen daher einige Begriffe und Definitionen erläutert werden, um das kritische Verständnis zur Interpretation von Zahlen im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit zu schärfen.

## 12.2 Definitionen im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit

Im Memorandum Arzneimitteltherapiesicherheit wurden für Deutschland die in Tabelle 12–1 dargestellten Begrifflichkeiten vorgeschlagen, die allerdings teilweise von Definitionen der WHO abweichen und in der zur Verfügung stehenden Literatur uneinheitlich gebraucht werden (Möller und Aly 2012). Hinzu kommt der Umstand, dass es vor allen Dingen bei retrospektiven Untersuchungen, aber auch prospektiv oftmals schwierig ist, a) den Kausalzusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem Arzneimittel eindeutig und gesichert herzustellen und b) die Vermeidbarkeit zu beurteilen.

Die in Tabelle 12–2 aufgeführten Angaben zur Prävalenz von unerwünschten Arzneimittelereignissen oder Nebenwirkungen und Medikationsfehlern sind vor

Tabelle 12–2

### Definitionen im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)	Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels und einer optimalen Organisation des Medikationsprozesses.
Der Medikationsprozess	Vorgang von der Auswahl des Medikamentes, seiner Dosierung bis hin zur Verabreichung beim Patienten.
Medikationsfehler (MF) mit und ohne Schaden für den Patienten	Fehler im Medikationsprozess, die durch den Arzt, die Pflegekraft, den Apotheker oder den Patienten selbst verursacht werden.
Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE)	Ein für den Patienten schädliches Ereignis, das in einem rein zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftritt, der Kausalzusammenhang mit einem oder mehreren Medikamenten muss nicht belegt sein.
Nebenwirkung (NW)	Schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf die Anwendung eines Arzneimittels. Sie kann bei bestimmungsgemäßem Gebrauch oder in Folge eines Medikationsfehlers auftreten.
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftritt, ist also nicht vermeidbar.

Quelle: Möller/Aly 2012

diesem Hintergrund zu betrachten. Aufgrund der Unterschiede in den Begrifflichkeiten, aber auch, weil die Kausalzusammenhänge unsicher sind, wird im Folgenden bevorzugt der Begriff unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) verwendet.

### 12.3 Prävalenz und Typen von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Medikationsfehlern im Krankenhaus

Zur Prävalenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie im Krankenhaus wird am häufigsten eine Metaanalyse von Lazarou et al. (1998) zitiert, nach welcher etwa 4,8% der stationären Aufnahmen auf Nebenwirkungen beruhen und etwa 10,9% aller stationären Patienten während ihres stationären Aufenthalts eine unerwünschte Arzneiwirkung erleiden. Hier wurden Medikationsfehler – sofern möglich – nicht berücksichtigt. Nach einer neueren Metaanalyse tritt sogar bei knapp 17% aller hospitalisierten Patienten eine Nebenwirkung auf (Miguel et al. 2012). Alle diese Zahlen sind mit Vorsicht zu betrachten, da die eingangs (Tabellen 12–1 und 12–2) erwähnten methodischen Unterschiede bestehen (Miguel et al. 2012; Brvar et al. 2009; Thürmann 2001).

Von besonderem Interesse im Sinne der Versorgungsqualität sind vermeidbare Nebenwirkungen, d. h. Medikationsfehler mit Schadensfolge. Hakkarainen et al. (2012) führten eine Metaanalyse von acht Studien mit insgesamt 24 128 Patienten durch: 1,6% aller stationären Patienten erlitten eine vermeidbare Nebenwirkung, insgesamt waren 45% der erfassten Nebenwirkungen vermeidbar, bei älteren Patienten lag der Anteil der vermeidbaren Nebenwirkungen bei 71%.

Zur Fehlerprävention müssen diejenigen Prozessschritte identifiziert werden, an denen die jeweiligen Fehler entstehen (Liekweg und Stahl 2011). Betrachtet man die Abläufe im Krankenhaus, so liegt der erste Schritt in der Verordnung seitens des Arztes: Stehen ihm alle erforderlichen Informationen für eine sichere Verordnung zur Verfügung, wählt er das richtige Medikament in der korrekten Dosierung aus und beachtet alle Kontraindikationen sowie potenzielle Interaktionen. Je nach Dokumentationssystem kann es bereits durch eine unleserliche Handschrift des Arztes zu einem (Transkriptions-)Fehler kommen. Weitere Fehlerquellen liegen in der Abgabe durch die Apotheke sowie bei der Verteilung durch das Pflegepersonal.

In einer prospektiven Analyse der Akten von 4031 stationären erwachsenen Patienten auf konservativen und operativen Stationen (ohne Geburtshilfe) wurden 247 Nebenwirkungen aufgedeckt, d. h. 6,5 Nebenwirkungen pro 100 stationäre Aufnahmen. Hiervon wurden 28% als vermeidbar eingestuft, wobei sogar 42% der lebensbedrohlichen und schwerwiegenden Reaktionen als vermeidbar beurteilt wurden. Im ärztlichen Prozess der Verordnung traten mit 56% die meisten Fehler auf, gefolgt von der Applikation mit 34%; Transkriptionsfehler und Dispensierfehler waren mit 6% bzw. 4% vergleichsweise selten (Bates et al. 1995). Auch in späteren Untersuchungen erhärteten sich diese Befunde: Fehler bei der Verordnung implizieren das größte Risiko für den Patienten, wohingegen Übertragungs- und Applikationsfehler deutlich seltener zu einem relevanten Patientenschaden führen (van Doormaal et al. 2009). In einer systematischen Analyse von 334 Medikationsfehlern

wurde ebenfalls mangelndes Wissen des Arztes über das Arzneimittel für 29% der Fehler und mangelndes Wissen über den Patienten, z.B. seine aktuellen Laborwerte, für 18% der Fehler verantwortlich gemacht (Leape et al. 1995). Beim Pflegepersonal standen Fehler im Umgang mit Infusionspumpen im Vordergrund oder es wurde versäumt, die Arzneimittel beim Richten und Verteilen der Medikation zu überprüfen, während im Apothekenbereich Sound-alikes und Look-alikes eine bedeutsame Rolle für Fehler darstellten.

Diese Aussage soll jedoch nicht die Relevanz anderer Medikationsfehler schmälern, die selten, aber sehr gravierend sind. Dazu zählen tragische Fälle von intrathekalen Gabe von Vincristin, einem hochtoxischen Zytostatikum (Fernandez et al. 1998) oder fatale Verwechslungen von aufgezogenen Arzneistoffen in der Intensivmedizin (DIVI 2010). In diesem Kontext soll auch darauf hingewiesen werden, dass Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und insbesondere auf pädiatrischen Intensivstationen eine besondere Herausforderung darstellt, die überwiegend auf dem häufig notwendigen Off-Label-Gebrauch und besonderen Dosierungsangaben und Applikationswegen beruhen (Conroy et al. 2007; Chedoe et al. 2007).

Um den Nutzen verschiedenster Ansätze zur Steigerung der Medikationssicherheit zu belegen, z.B. die Einführung computergestützter Verordnungs-Software oder intelligenter Infusionspumpen und anderer Methoden, wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die sich mit der Reduktion von Medikationsfehlern befassen. Da Medikationsfehler häufiger auftreten als tatsächliche Patientenschädigungen durch Medikamente, bieten diese sich als Surrogatparameter für klinisch relevante Outcomes, d.h. Patientenschäden, an. Im Mittel findet man bei 7% aller Medikationsanordnungen einen Fehler, es ist jedoch aus den bisher vorliegenden Studien unklar, wie viele davon wirklich zu unerwünschten Ereignissen führen (Lewis et al. 2009). Die Autoren der hier zitierten Metaanalyse beklagen die sehr heterogene Verwendung von Begrifflichkeiten sowie die unterschiedlichen methodischen Ansätze, die einen metaanalytischen Ansatz nahezu unmöglich machen. Exemplarisch sei die Untersuchung von van Doormaal et al. (2009) herangezogen: Prospektiv wurden alle Verordnungen von Patienten auf internistischen Stationen sowie Nebenwirkungen erhoben. Bei 592 stationären Aufnahmen wurden 7286 Medikationsanordnungen verzeichnet, davon 60% fehlerhaft. Die Mehrzahl der Fehler betrafen administrative Aspekte, gefolgt von Dosierungsfehlern, Übertragungsfehlern und deutlich selteneren therapeutischen Problemen (z. B. übersehene Interaktionen, Kontraindikationen). Im gleichen Zeitraum wurden 103 unerwünschte Arzneimittelereignisse aufgedeckt, also knapp 2% der Medikationsfehler führten zu schädlichen Wirkungen für die Patienten. Die größte Relevanz für unerwünschte Konsequenzen hatten die sog. therapeutischen Fehler, d.h. ärztliche Fehler bei der Auswahl des Medikaments und der Dosierung. Diese Daten belegen wiederum (s. auch Bates et al. 1995), wie wichtig die korrekte Verordnung durch den Arzt als höchste Risikoquelle ist und zeigen auf, dass die rein zahlenmäßige Verminderung von Medikationsfehlern aller Art nicht zwingend einen klinisch relevanten Nutzen für den Patienten haben muss.

Eine detaillierte Analyse zu den Ursachen der Verordnungsfehler auf Seiten der Ärzte führten Tully et al. (2009) nach dem Modell von Reason (1990) durch. Mangelhaftes Wissen über das Arzneimittel oder den Patienten waren die häufigste Fehlerquelle im Bereich der aktiven Fehler. Auch Versehen und Vergessen (Slips and

Lapses) spielen eine Rolle. Fehler-provozierende Umstände sind vor allem mangelhafte Erfahrung, Müdigkeit und hohe Arbeitsbelastung sowie mangelhafte Kommunikation zwischen den beteiligten Gesundheitsprofessionen. Latente Faktoren sind eine zögerliche Haltung zu Rückfragen bei erfahrenen Kollegen und unzureichende Fortbildung. Die hier aufgeführten Aspekte sind die Grundlage für den Ansatz, den Vorgang der Verordnung elektronisch sowohl mit Patientendaten als auch mit Informationen über Arzneimittel zu unterstützen.

## 12.4 Ökonomische Aspekte von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Medikationsfehlern in deutschen Krankenhäusern

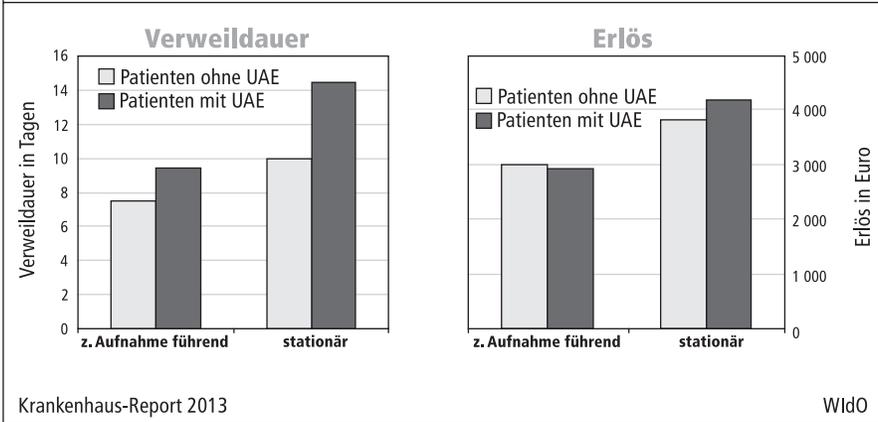
Daten zu stationären Nebenwirkungen liegen auch aus Deutschland vor, überwiegend aus dem Bereich der Inneren Medizin (Tegeeder et al. 1999; Dormann et al. 2000; Zopf et al. 2008; Schroth et al. 2006), aber auch aus der Neurologie (Thürmann et al. 2002) und der Pädiatrie (Haffner et al. 2005; Oehme et al. 2012). Deren Ergebnisse sind deckungsgleich mit den internationalen Daten, sowohl im Hinblick auf die Häufigkeit als auch – sofern beurteilt – hinsichtlich der Vermeidbarkeit. Auf einer gastroenterologischen Station (Dormann et al. 2000) wurden 46 UAE bei 379 Patienten erfasst (8,3% der Patienten). Zur Abschätzung der Verlängerung der Verweildauer wurden Kontrollpatienten nach Alter, Geschlecht und Aufnahme-diagnose identifiziert. UAE führten zu einer Verlängerung der stationären Verweildauer um 3,5 Tage, was bei den damaligen Kosten pro Krankenhaustag etwa 1 300,- € entsprach. In einer Studie aus den USA wurde ebenfalls im Fall-Kontroll-Design eine Verweildauerverlängerung von 2,2 Tagen ermittelt, wobei die Verweildauer bei vermeidbaren UAE sogar um 4,6 Tage anstieg (Bates et al. 1997). In einem etwas anderen gesundheitsökonomischen Ansatz ermittelten Classen et al. (1997) eine Verweildauerverlängerung durch UAE um 1,74 Tage.

In einer eigenen Untersuchung wurden in einer internistischen Klinik sowohl stationär auftretende als auch zur stationären Aufnahme führende unerwünschte Arzneimittelereignisse untersucht (Schroth et al. 2006; Thürmann, 2011). Bei insgesamt 3 329 stationär aufgenommenen Patienten wurden 189 Nebenwirkungen erfasst, wovon 164 (4,9% aller stationären Aufnahmen) zur Hospitalisation führten und 36 (1,8% aller Behandelten) während des Krankenhausaufenthalts auftraten. Die ökonomischen Konsequenzen wurden im Fall-Kontroll-Design evaluiert. Zu jedem Patienten mit einer Nebenwirkung (n = 180) wurden zwei Kontrollpatienten (n = 360) aus der gleichen Abteilung und aus demselben Jahr ausgewählt. Diese mussten dieselbe DRG, denselben Gesamtschweregrad (PCCL) und dasselbe Geschlecht aufweisen, das Alter variierte höchstens um +/- 5 Jahre. Nebenwirkungen, die stationär auftraten, führten zu einer Verweildauerverlängerung von etwa vier Tagen. Die zusätzlichen Interventionen spiegelten sich nur unvollständig in den Erlösen wider; Patienten mit vermeidbaren und nicht vermeidbaren Nebenwirkungen sind für ein Krankenhaus teurer als Patienten ohne solche Ereignisse (Abbildung 12-1).

Die hier diskutierten Zahlen wurden in aufwändigen Projekten erhoben; erstrebenswert sind Ansätze, die auf Routinedaten beruhen. Unerwünschte Arzneimittel-

Abbildung 12–1

**Verweildauer (linke Hälfte) und Erlöse (rechte Hälfte) für insgesamt 180 Patienten mit UAE bzw. 360 Kontrollpatienten ohne UAE aufgeteilt nach UAE, die zur stationären Aufnahme führten und UAE, die stationär auftraten**



ereignisse und UAW können im ICD-Code abgebildet werden, beispielsweise G44.4 „Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert“ oder A04.7 „Enterokolitis durch Clostridium difficile“. Darüber hinaus gibt es Zusatzcodes wie Y57.9 „Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen“. Stausberg und Hasford (2011) identifizierten auf diese Weise 505 ICD-10-GM-Codes und analysierten den Routinedatensatz des InEK<sup>1</sup> für die Jahre 2003 bis 2007 mit Angaben zu etwa 48 Mio. vollstationären Behandlungsfällen. Nach diesen Kriterien konnte bei etwa 4,5% aller Fälle eine UAE angenommen werden, über die Jahre hinweg fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg der UAE-Inzidenz. Diese Art der Auswertung auf der Grundlage von Routinedaten gestattet nur eine Abschätzung und muss mit detaillierten klinischen Angaben ergänzt werden, um eine zuverlässige Aussage über die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhalten. Diese Daten stimmen jedoch mit internationalen Auswertungen von Krankenhausroutinedaten weitgehend überein (von Euler et al. 2006). Basierend auf Krankenhausroutinedaten und unter Verwendung des von Stausberg und Hasford (2010) beschriebenen Modells berechneten Rottenkolber et al. (2012) für drei Berliner Krankenhäuser für das Jahr 2008 die Kosten für stationäre Patienten mit UAE. Die Verweildauer der Patienten mit UAE verlängerte sich im Vergleich zu den Kontrollpatienten (passend für Alter, Geschlecht, Aufnahmediagnose und PCCL) im Mittel um 2,9 Tage, die Kosten lagen im Mittel um 970,- € höher. Die Extrapolation dieser Daten auf Deutschland ergab für stationäre UAE Zusatzkosten von etwa 601 Mio. € und entspricht 1,8 Mio. zusätzlichen Krankenhaustagen.

<sup>1</sup> [www.g-drg.de/](http://www.g-drg.de/)

## 12.5 Lösungsansätze zur Reduktion von Fehlern in der Arzneimitteltherapie im Krankenhaus

Aufgrund der Komplexität des Medikationsprozesses bedarf es multipler Ansätze zur Reduktion von Risiken. Aus den obigen Angaben zu Fehlerquellen bei der Medikationsverordnung ergibt sich als prioritärer Ansatz, dem Arzt im Moment der Verordnung ausreichende Informationen über den Patienten und das zu verordnende Medikament zur Verfügung zu stellen. Daraus resultiert die Annahme, dass eine elektronische Verordnungsunterstützung (Computer-assisted Physician Order Entry, CPOE) mit einem Clinical Decision Support System (CDSS) auch dazu führen müsste, dass UAE, d. h. patienterelevante Outcomes, reduziert werden. Bates et al. (1998) erzielten mit ihrem System im Rahmen einer Prä-Post-Analyse einen signifikanten Rückgang von Medikationsfehlern um 55 %, die Rate vermeidbarer UAE fiel um 17 % (n. s.). Im Health Technology Report des DIMDI (Stürzlinger et al. 2009) wurde aufgezeigt, dass durch CPOE/CDSS erreicht werden kann, dass Verordnungsfehler signifikant abnehmen, die Auswirkungen auf UAE allerdings noch nicht gesichert sind. Durch eine elektronische Unterstützung werden vor allem klinische Pfade und klinikinterne Empfehlungen deutlich strenger eingehalten. Auch ein Report der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality ergab keine eindeutigen Schlüsse: Es wurden die methodischen Schwächen der Interventionsstudien kritisiert (kaum randomisierte Studien) und selten wurden klinisch relevante Outcomes betrachtet (McKibbin et al. 2011). Gerade für die Bereiche Intensivmedizin und Pädiatrie kann mit CPOE/CDSS eine deutliche Reduktion von Medikationsfehlern bei der Verordnung erreicht werden, eine signifikante Abnahme von UAE wurde damit jedoch noch nicht belegt (van Rosse et al. 2009).

In zahlreichen Arbeiten wurde analysiert, aufgrund welcher Ursachen der Erfolg solcher Systeme bislang noch begrenzt ist. Sehr häufig erscheinende Warnsignale, beispielsweise zu Interaktionen, führen etwa dazu, dass die Verordner ermüden und die Warnsignale dann nahezu vollständig missachten (Horn et al. 2011). Beim Aufsetzen eines CPOE/CDSS muss daher genau überlegt werden, welche Warnungen und Hinweise man einpflegen sollte. Zudem muss sich die elektronische Verordnung sinnvoll in den Arbeitsprozess integrieren lassen und darf nicht zu Zeitverzögerungen führen. Für einige Warnungen – z. B. zu hohe Dosierungen, vor Interaktionen, bei Laborwert-Medikations-Inkompatibilitäten oder unangemessener Therapie für ältere Menschen – liegt Evidenz vor, dass diese Hinweise beachtet werden und tatsächlich dazu führen, dass weniger Fehler auftreten (Schedlbauer et al. 2009; Seidling et al. 2010). Eine erfolgreiche Implementation von CPOE/CDSS sollte nach Simon et al. (2013) fünf Faktoren berücksichtigen:

- Verantwortungsvolle Steuerung unter Beteiligung der klinisch tätigen Ärzte
- Ausreichendes Training für alle beteiligten Personen
- Großzügige Ressourcen zur praktischen Unterstützung während der Implementation
- Wahrnehmung und Berücksichtigung von Ängsten
- Eine vorausschauende Abschätzung der Konsequenzen durch die Implementation

So konnte mit einer Systemlösung, die eine elektronische Verordnung, eine automatische Dispensierung, Barcodes zur Patientenidentifikation und eine elektronische Medikationsakte beinhaltet, die Zahl der Verordnungsfehler (von 3,8% auf 2,0%) und der Medikationsabgabefehler (von 7,0% auf 4,3%) signifikant reduziert werden. Vor Einführung der Barcodes wurde bei 82,6% der Applikationen die Patientenidentität nicht überprüft, danach geschah dies nur noch bei 18,9%. Allerdings stieg die Zeit, die das medizinische Personal für die Medikation aufwendete, von 15 Sekunden auf 39 Sekunden an. Die Zeit für pharmazeutische Betreuung stieg von 68 Minuten auf 98 Minuten pro Station und Wochentag an (Franklin et al. 2007).

Auf die Bedeutung der Beteiligung von Apothekern im Krankenhaus wurde im Bericht des Institute of Medicine "To err is human" hingewiesen (Kohn et al. 1999). Im Wesentlichen wurden zwei Einsatzbereiche in Studien überprüft: a) Teilnahme von Pharmazeuten bei Visiten und routinemäßige Sichtung der Verordnungen und b) Erhebung der Medikationsliste bei Aufnahme und/oder Abgleich der Medikation bei Entlassung (Medication Reconciliation). Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin konnte gezeigt werden, dass UAE reduziert und Kosten gesenkt werden konnten, wenn regelmäßig ein Apotheker involviert ist und sein pharmazeutisches Know-how zur Verfügung stellt (Leape et al. 1999). Auch auf internistischen und operativen Stationen wurden Interventionsstudien durchgeführt, die aber nicht durchgängig einen positiven Einfluss auf Medikationsfehler, Verweildauer und Arzneimittelkosten zeigten (Kaboli et al. 2006). Im Vordergrund der Interventionen stand vielfach das Ziel, die Kosteneffektivität der pharmazeutischen Intervention zu belegen. In Deutschland ist die Anzahl der Krankenhausapotheker deutlich geringer als in anderen europäischen Ländern und den USA und eine wesentliche Zunahme ist nicht zu verzeichnen (Liekweg und Stahl 2011).

Pippins et al. (2008) zeigten auf, welche Bedeutung es hat, wenn über die Medikation kommuniziert wird. Bei 180 stationären Patienten wurde durch Apotheker zusätzlich zur Routine eine Medikationsanamnese erhoben und auch die Entlassungsmedikation überprüft. Hier zeigten sich insgesamt 2066 Diskrepanzen, davon waren 45% (n = 939) nicht intendiert. Von diesen wiederum besaßen immerhin 257 (27%) ein Potenzial für eine Schädigung. 197 (76%) der gefundenen Diskrepanzen mit Schädigungspotenzial traten bei der Entlassung auf. Medikationsanamnesen bei stationärer Aufnahme, die von einem Apotheker durchgeführt werden, sind in der Regel vollständiger und enthalten mehr Hinweise auf Unverträglichkeiten als die anderer Gesundheitsprofessionen (Kaboli et al. 2006, Degenhardt et al. 2012; Liekweg und Stahl 2011). Gerade für den Bereich der Entlassungsmedikation konnte der Einfluss der pharmazeutischen Intervention auf Medikationsprobleme und patientenrelevante Outcomes wie UAE und Rehospitalisierung gezeigt werden, insbesondere wenn sie auf Hochrisiko-Patienten (Polypharmazie, Multimorbidität) fokussiert waren (Kwan et al. 2013; Liekweg und Stahl 2011). So belegten Crotty et al. (2004) in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die Einschaltung eines Apothekers im Sinne eines Transitional-Pharmaceutical-Care-Modells dazu führte, dass Patienten der Interventionsgruppe signifikant weniger Schmerzen erlitten und signifikant seltener zu einer Wiedervorstellung in die Notaufnahme kamen oder gar stationär aufgenommen werden mussten. Obwohl die Qualität der Multimedikation, beurteilt anhand des Medication-Appropriateness-Index, signifikant weniger Pro-

bleme aufwies, konnte kein signifikanter Einfluss auf Stürze und die Verschlechterung der Kognition und Mobilität erzielt werden.

Andere Fehler im Medikationsprozess versucht man durch die bereits vielfach angewendeten Patientenarmbänder mit Barcodes zu minimieren (Poon et al. 2010) und so genannte intelligente Infusionspumpen verhindern Einstellungsfehler (Rothschild et al. 2005). Nach Silverman et al. (2003) wurde z. B. eine Zunahme von Medikationsfehlern mit Heparin beobachtet. Hierauf wurde auf unterschiedlichen Ebenen reagiert: a) Die zur Verfügung stehenden Konzentrationen wurden vereinfacht, um Rechenfehler zu minimieren, und b) eine CPOE-Software kalkulierte dann automatisch die Infusionsgeschwindigkeit. Dadurch konnte ein deutlicher Rückgang der Fehlermeldungen verzeichnet werden. Auch Unit-Dose-Systeme können einen Beitrag zur Fehlerminimierung leisten, obgleich noch kein Einfluss auf UAE belegt werden konnte (Liekweg und Stahl 2011). Die standardisierte Farbkodierung von Etiketten für Medikamente im intensivmedizinischen Bereich soll Medikationsfehler bei der Applikation verhindern (DIVI 2010). Fehler, die an verschiedenen Stellen des Medikationsprozesses im Krankenhaus auftreten, müssen zunächst erkannt und bewertet werden. Auf die hierzu erforderliche Sicherheitskultur wird im Beitrag von Hoffmann und Jonitz (Kapitel 5 in diesem Band) eingegangen. Die Analyse von Medikationsfehlern in CIRS-Systemen kann wertvolle Ansatzpunkte für Verbesserungspotenziale aufzeigen, in Deutschland haben Krankenhausapotheker beispielsweise eigens hierfür das System ADKA-DokuPIK entwickelt. Im Rahmen dessen wurden mittlerweile mehr als 12 000 Einzelfallberichte ausgewertet und es wird ein „Fall des Monats“ publiziert (Amann und Kantelhardt 2012).

## 12.6 Ausblick: Indikatoren für Versorgungsqualität und Optimierung des Medikationsprozesses

Arzneimitteltherapiesicherheit kann und sollte gemessen werden. Sicher ist es nicht möglich, wie in den meisten hier zitierten Studien eine kontinuierliche Vollerhebung von Nebenwirkungen im Krankenhaus zu gewährleisten. Mit dem von Stausberg und Hasford (2010) beschriebenen Ansatz könnte nach Validierung ein kontinuierliches Berichtswesen zur Arzneimitteltherapiesicherheit aufgebaut werden. Inwieweit sich damit auch Vergleiche zwischen Institutionen/Regionen anstellen oder Veränderungen durch Optimierungsprozesse im stationären Bereich messen lassen, ist noch völlig offen und muss adäquat untersucht werden.

Auch zur stationären Aufnahme führende UAE können auf diese Weise gemessen werden (Stausberg und Hasford 2010) und als sektorenübergreifendes Qualitätsmerkmal gelten. Dies bietet sich vor allem für solche Arzneimittel-UAE-Konstellationen an, die am häufigsten zu vermeidbaren stationären Aufnahmen führen und durch deren Reduktion tatsächlich ein relevanter Beitrag für die Bevölkerung geleistet werden kann (SVR 2012). Dies sind nach Howard et al. (2006) und auch nach den Analysen der deutschen regionalen Pharmakovigilanzzentren (Schmiel et al. 2011) Arzneimittel zur Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulantien (Blutungskomplikationen) sowie Diuretika (Elektrolytentgleisungen,

Exsikkose und Nierenversagen) und nicht-steroidale Antirheumatika (gastro-intestinale Ulzera und Blutungen). Die Betrachtung vermeidbarer Krankenhausaufnahmen wurde im Sondergutachten des Sachverständigenrates explizit als sektorenübergreifender, populationsorientierter Qualitätsindikator empfohlen (SVR 2012).

Wo sollten Prioritäten bei der Vermeidung von Medikationsfehlern gesetzt werden? Eine Befragung von zwölf Experten aus zwölf europäischen und nordamerikanischen Ländern ergab, dass die Einführung eines CPOE/CDSS ebenso wie die Therapieoptimierung an den Schnittstellen (Medication Reconciliation) als die zentralen und vordringlichen Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus eingestuft werden. In acht dieser zwölf befragten Institutionen war bereits ein CPOE eingeführt, in zwei steht die Einführung kurz bevor (Seidling 2013). Die zukünftige Gestaltung des Medikationsprozesses in deutschen Krankenhäusern wird maßgeblich davon abhängen, mit welcher Geschwindigkeit CPOE/CDS-Systeme erfolgreich implementiert werden und/oder pharmazeutische Betreuung gefordert wird. Arzneimitteltherapiesicherheit muss ein erklärtes Ziel aller Akteure im Gesundheitswesen werden (Sommer und Dwenger 2012) und die erforderlichen Mittel müssen zur Verfügung gestellt werden.

## Literatur

- Amann S, Kantelhardt P: Bericht aus der Praxis. Medikationsfehlererfassung und Medication Reconciliation aus Sicht der Krankenhausapotheker. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFG)* 2012; 106: 717–22.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
- Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280: 1311–6.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N et al. The costs of adverse drug events in hospitalized Patients. *JAMA* 1997; 277: 307–11.
- Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department speciality. *BMC Clinical Pharmacology* 2009, 9:8 doi:10.1186/1472-6904-9-8.
- Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, Jansman FG, Harting JW et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature. *Drug Saf* 2007; 30: 503–12.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301–6.
- Conroy S, Sweis D, Planner C, Yeung V, Collier J et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2007; 30: 1111–25.
- Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 257–64.
- de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boormeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008; 17: 216–23.
- Degenhardt C, Georgi U, Heyde C, Hoppe-Tichy T, Kantelhardt P et al. Arzneimittelanamnese – garantiert richtig? *Krankenhauspharmazie* 2012; 33: 33–4.

- Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I et al. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation. *Drug Saf* 2000; 2: 161–8.
- Fernandez CV, Esau R, Hamilton D, Fitzsimmons B, Pritchard S. Intrathecal vincristine: an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 587–90.
- Franklin BD, O’Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 279–84.
- Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards. Intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005; 28: 453–64.
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e33236. doi:10.1371/journal.pone.0033236.
- Horn JR, Hansten PD, Osborn JD, Wareham P, Somani S. Customizing clinical decision support to prevent excessive drug-drug interaction alerts. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 662–4.
- Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 136–47.
- Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. 12. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 955–64.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Hrsg). To err is human. Building a safer health system. Washington, Institute of Medicine: National Academy Press 1999.
- Kommission für Arzneimittelsicherheit der DIVI. Empfehlung zur Kennzeichnung von Spritzen in der Intensiv- und Notfallmedizin. *DIVI* 2010; 1: 8–11.
- Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 397–403.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- Leape LL, Brennan T, Laird N, Lawthers AG, Localio AR et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377–84.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DC, Cooper J, Demonaco HJ et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 35–43.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267–70.
- Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, Incidence and Nature of Prescribing Errors in Hospital Inpatients. A Systematic Review. *Drug Saf* 2009; 32: 379–89.
- Liekweg A, Stahl V. Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus. Diskussion multidisziplinärer Strategien für ein effektives Risikomanagement. . In: Von Eiff W (Hrsg). *Patientenorientierte Arzneimittelversorgung: Sicherheit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittelmanagements*. Stuttgart: Kma Medien in Georg Thieme Verlag KG 2011; 85–105.
- McKibbin KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM et al. Enabling Medication Management Through Health Information Technology. Evidence Report/Technology Assessment No. 201. AHRQ Publication No. 11-E008-EF. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2011.
- Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21: 1139–54.
- Möller H, Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2012; 106: 709–11.
- Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012; 7(9):e44349. doi: 10.1371/journal.pone.0044349.
- Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA et al. Classifying and Predicting Errors of Inpatient Medication Reconciliation. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1414–22.

- Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010; 362: 1698–707.
- Reason J. Human error. Cambridge: University of Cambridge 1990.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung. Sondergutachten 2012. Bern: Verlag Hans Huber 2010; 218.
- Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc* 2009; 16: 531–8.
- Schmiel S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Müssler S et al. Preventable hospitalisation to departments of internal medicine. *Drug Saf* 2011; 34: 892–3 (Abstr. OP15).
- Schroth U, Szymanski J, Schmiel S, Thürmann PA, Linke J, Krahwinkel W. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Inneren Medizin. *Med Klinik* 101; 2006: 110–111 (Abstr. P1113).
- Seidling HM, Schmitt SP, Bruckner T, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG et al. Patient-specific electronic decision support reduces prescription of excessive doses. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e15. doi: 10.1136/qshc.2009.033175.
- Seidling H. persönliche Kommunikation. BMG Förderprojektnr. 2512 ATS 002.
- Simon SR, Keohane CA, Amato M, Coffey M, Cadet B et al. Lessons learned from implementation of computerized provider order entry in 5 community hospitals: a qualitative study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: 67. doi: 10.1186/1472-6947-13-67.
- Sommer H, Dwenger A. Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2012; 106: 707–8.
- Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Services Res* 2011; 11: 134.
- Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events. The use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 23–9.
- Stürzlinger H, Hiebinger C, Pertl D, Traurig P. Computerized Physician Order Entry - effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems. *GMS Health Technol Assess* 2009; 5: Doc07. doi: 10.3205/hta000069.
- Tegeer I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 557–64.
- Thürmann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U et al. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf* 2002; 25: 713–24.
- Thürmann PA. Arzneimittelrisiken im Krankenhaus – klinische und ökonomische Konsequenzen. In: Von Eiff W (Hrsg). *Patientenorientierte Arzneimittelversorgung: Sicherheit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittelmanagements*. Stuttgart: Kma Medien in Georg Thieme Verlag KG 2011; 69–76.
- Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24: 961–8.
- Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The Causes of and Factors Associated with Prescribing Errors in Hospital Inpatients. A Systematic Review. *Drug Saf*. 2009; 32: 819–36.
- van Doormaal JE, van den Bemt PM, Mol PG, Zaai RJ, Egberts AC et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Qual Saf Health Care* 2009; 18: 22–7.
- van Rosse F, Maat B, Rademaker CM, van Vught AJ, Egberts AC, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. *Pediatrics* 2009; 123: 1184–90.
- von Euler M, Eliasson E, Öhlin G, Bergmann U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 179–84.
- WHO-Initiative Patient Safety. <http://www.who.int/patientsafety/en/>; 2004 (14. Juli 2013).