

Klinik für Innere Medizin, Universitätsspital Basel

Balthasar Hug

Praktische Aspekte der Arzneimittelsicherheit

Practical Aspects of Medication Safety

Zusammenfassung

Die Inzidenz von *adverse drug events* (ADE) in Spitälern und der Praxis ist hoch, beeinträchtigt Menschenleben und ist sehr kostspielig. Die Implementierung von Massnahmen zur Fehlerreduktion sind unbedingt notwendig, um Patienten sicherer behandeln zu können. Erfolgversprechend dabei sind die Schulung und der begleitende Einsatz von Fachkräften aus den Gebieten der Pharmazie, Pharmakologie und Toxikologie in Kombination mit technischen Lösungen wie der elektronischen Verschreibung, elektronischen Entscheidungshilfen und eindeutiger Identifikation von Arzneimitteln und aller am Medikationsprozess beteiligter Personen. Beim Einsatz technischer Hilfsmittel sind unbedingt die Arbeitsflüsse der beteiligten Gesundheitsberufe zu berücksichtigen und wissenschaftlich zu begleiten.

Schlüsselwörter: Arzneimittelsicherheit – Patientensicherheit – elektronische Verschreibung – Behandlungsqualität

Einleitung

Arzneimittel kommen in der Medizin sehr häufig zur Heilung von Krankheiten oder zur Linderung von krankheitsbedingten Symptomen zum Einsatz. Jedes Arzneimittel hat neben dem erwünschten Wirkprofil ein Spektrum an unerwünschten Wirkungen. Die Verabreichung von Medikamenten ist ein Prozess mit mehreren Schritten, der fehleranfällig ist. So zeigte die 1991

durchgeführte «Harvard Medical Practice Study» mittels Durchsicht von 30 121 Krankengeschichten in 51 Spitälern in New York auf, dass rund ein Fünftel der Behandlungsfehler bei hospitalisierten Patienten einen Zusammenhang mit Arzneimitteln haben [1]. An zweiter Stelle standen die Wundinfektionen mit knapp 14%. Hochrechnungen zeigen, dass in den USA rund 98 000 Menschen jährlich wegen Arzneimittelfehlern sterben [2]; rechnet man diese Zahl für die Schweiz um, so sterben jährlich zwischen 2000 und 3000 Menschen in diesem Land an Arzneimittelfehlern. Im Vergleich hatte die Schweiz im Jahr 2011 320 Verkehrstote zu beklagen (www.bfs.admin.ch); die jährliche Anzahl der Opfer durch Arzneimittelfehler steht demnach zu den Verkehrstoten in der Schweiz im Verhältnis von etwa 10:1. Das Ziel dieses Mini-Reviews ist es, die Grundlagen und praktischen Aspekte der Arzneimittelsicherheit zu vermitteln und damit einen Beitrag an die Reduktion von Arzneimittelfehlern zu leisten.

Definition, Vorkommen und Eigenschaften von Arzneimittelfehlern

Definitionen

Arzneimittelfehler werden in drei Hauptgruppen eingeteilt, den Arzneimittelfehler oder *medication error* (ME) als Oberbegriff, das *adverse drug event* (ADE) sowie die *adverse drug reaction* (ADR).

Ein Arzneimittelfehler als Oberbegriff oder *medication error* (ME) umfasst alle

Fehler, die sich im Verlauf der Arzneimittelbestellung, -lieferung oder -verabreichung ereignen, unabhängig davon, ob der Patient einen Schaden erleidet oder nicht [3].

Bei einem *adverse drug event* (ADE) handelt es sich um einen Arzneimittelfehler, bei welchem der Patient einen Schaden erleidet [4]. Das ADE ist eine Unterklasse des ME. ADE können weiter bezüglich Vermeidbarkeit (vermeidbar oder nicht-vermeidbar) sowie bezüglich Schweregrad unterschieden werden [5]. Unter einer *adverse drug reaction* (ADR) verstehen wir gemäss der WHO Definition einen schädlichen, unbeabsichtigten Arzneimittelwirkungseffekt, der unter normaler Dosierung für Prophylaxe, Diagnose oder Therapie auftritt (www.who.org, International Drug Monitoring). Ein ADR ist somit eine Unterklasse des ME und ein nicht-vermeidbares ADE. Die Definitionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Inzidenz und Vorkommen von ADE

Arzneimittelfehler sind häufig, wobei jeweils die Spitalgrösse und die Methodologie der Informationserhebung mitbeurteilt werden sollten.

An einem Schweizer Universitätsspital erhoben Schlienger et al. 1999 die ADE Inzidenz auf den medizinischen Abteilungen, die knapp 15% betrug; das heisst

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ADE	Adverse drug events
ADR	Adverse drug reaction
CPOE	Computerized physician order entry
ME	Medication error

Tab. 1: Definitionen

Fachbegriff	Definition
Arzneimittelfehler, Medication Error (ME)	Fehler, die im Verlauf der Arzneimittelbestellung, -lieferung oder -verabreichung geschehen, unabhängig davon, ob der Patient einen Schaden erleidet oder nicht [3].
Adverse Drug Event (ADE)	Arzneimittelfehler, bei dem der Patient einen Schaden erleidet [4]. ADE können weiter bezüglich Vermeidbarkeit (vermeidbar oder nicht-vermeidbar) sowie bezüglich Schweregrad (leicht, mittel, schwer, tödlich) unterschieden werden [5].
Adverse Drug Reaction (ADR)	WHO Definition: «Schädlicher, unbeabsichtigter Arzneimittel-effekt, der unter normaler Dosierung für Prophylaxe, Diagnose oder Therapie» auftritt (www.who.org, International Drug Monitoring).

rund jeder siebte Patient erlitt ein ADE [6]. Die Autoren sammelten Spontanmeldungen (51% der ADE) gingen mit auf die Arztvisiten, fragten aktiv bei den behandelnden Teams nach und überprüften die Pflegeunterlagen. Vier Jahre zuvor hatten Bates et al. an zwei universitären Spitälern in Boston eine ähnliche Erhebung durchgeführt und eine ADE-Inzidenz von 6,4% bei hospitalisierten Patienten gefunden [4]. Hierbei meldeten Pflegende und Pharmazeuten spontan mögliche ADE; zudem wurden die Pflegeunterlagen während sechs Monaten systematisch durchgesehen. Die Methodologie der Datenerhebung war in den beiden Studien nicht identisch und mag einen Teil des Inzidenzunterschiedes zu erklären.

Bezüglich der ADE-Inzidenz in mittelgrossen Spitälern mit weniger als 300 Betten gibt es unseres Wissens bisher keine Studien aus der Schweiz. Wir führten an sechs mittelgrossen Spitälern an der Ostküste der USA eine solche Studie durch und fanden eine ADE-Inzidenz von ebenfalls 15% [7]. Beeindruckend ist, dass drei Viertel der ADE vermeidbar gewesen wären.

Es bleibt die Frage, wie häufig ADE in Arztpraxen vorkommen. Gandhi et al. (2003) untersuchten vier ambulante Praxen im Grossraum Boston und fanden eine Inzidenz von 27 ADE auf 100 Patienten [8], wovon 11% als vermeidbar beurteilt wurden.

Die Gründe für die unterschiedlichen Inzidenzen je nach Grösse der Instituti-

on sind unklar. Da die Studien aus unterschiedlichsten Spitälern und Praxen stammen, empfiehlt sich das genaue Studium der Methodologie, des Patientenkollektivs sowie der Umstände, unter welchen die Daten erhoben wurden.

Wo und wann finden ADE im Medikationsprozess statt?

Der Medikationsprozess im Spital ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Wie daraus zu entnehmen ist, werden bei der Verordnung der Arzneimittel rund die Hälfte der ADE verursacht und bei der Verabreichung etwas mehr als ein Viertel aller ADE [4]. Auf die Übertragung der Verordnung in die Pflegeunterlagen (Transkription) entfallen 11% und auf die Verteilung der Medikamente noch 14% der ADE. Präventionsmassnahmen gegen ADE im Spital sollten sich demnach primär auf den Verordnungs- und den Verabreichungsprozess konzentrieren.

Eine neuere Studie in 30 Praxen mit Verschreibung von Rezepten auf Papier

an der Ostküste der USA zeigt, dass in knapp 37% der Verschreibungen Fehler vorkamen; vermeidbare ADE fanden sich jedoch nur in 0,15% [9]. Das deckt sich mit der erwähnten Studie von Gandhi et al. (2003), in der zwar eine grosse Zahl ADE auftraten (27ADE/100 Patienten), aber nur drei von den 27 (11%) waren vermeidbar [8]. Zusammengefasst sind ADE in der ambulanten Praxis zwar relativ häufig; vermeidbar sind sie jedoch eher selten.

Schweregrad von ADE

ADE können unterschiedlich schwerwiegend ausfallen. In der Regel werden sie als leicht (englisch: *mild* oder *significant*), schwerwiegend (*severe* oder *serious*) oder tödlich (*fatal*) eingestuft. «Leicht» bedeutet beispielsweise ein Hautausschlag, «schwerwiegend», dass ein Erythrozytenkonzentrat (EC) verabreicht werden musste und «lebensbedrohlich», dass zwei oder mehr ECs verabreicht werden oder der Patient auf die Intensivstation verlegt werden musste. In einer älteren Studie haben Bates et al. (1995) bei der Untersuchung von 4031 Hospitalisationen 267 ADE gefunden, von denen 57% mild verliefen, 30% schwerwiegend, 12% lebensbedrohlich und 1% tödlich [4]. Eine unserer Studien an sechs Spitälern an der Ostküste der USA zeigte eine ähnliche Verteilung: 38,3% der ADE wurden als leicht eingestuft, 49,4% als schwerwiegend, 11,7% lebensbedrohlich und 0,6% verliefen tödlich [7]. Zusammenfassend sind die meisten ADE mild verlaufend oder schwerwiegend; tödliche ADE sind mit

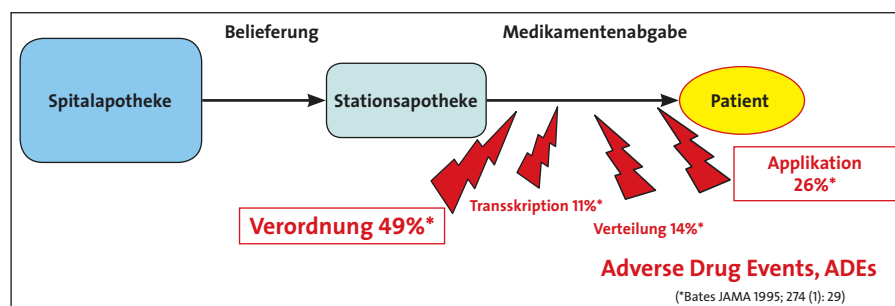


Abb. 1: Auftreten von Adverse Drug Events (ADE) im Medikationsprozess.

S:\protocol\;://content.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a001287 - Thursday, June 28, 2018 7:03:49 AM - Universität Basel IP Address: 131.152.211.59

einer Inzidenz von 1% oder weniger relativ selten.

Vermeidbarkeit

Eine zentrale Frage bei ADE ist deren Vermeidbarkeit, sodass der Schaden den Patienten gar nicht erst erreichen kann. Die diesbezüglichen Angaben variieren je nach Methodologie und Setting der Studie. In unserer oben erwähnten Studie an sechs mittelgrossen Spitälern bis 300 Betten waren 75% der ADE vermeidbar; die Untersuchung zeigte bei allen Institutionen dasselbe Resultat ($p=0,36$ bei der spitalvergleichenden Statistik) [7]. Die Studie von Rothschild et al. (2005) von ADE auf medizinischen Intensivstationen zeigte eine ADE Inzidenzrate von 20,3% der Patienten, von welchen 45% vermeidbar gewesen wären [10].

Im ambulanten Setting waren in der Studie von Gandhi et al. (2003) nur 11% der ADE vermeidbar, während 28% noch verbesserbar gewesen wären. 61% waren nicht vermeidbar. Das heisst, dass gemäss heutigem Wissen ADE insbesondere in Spitälern, und dort auf den Abteilungen und den Intensivstationen wegen der hohen Vermeidbarkeitsquote angegangen werden sollten. Das schliesst selbstverständlich entsprechende Qualitätsverbesserungen im ambulanten Bereich keineswegs aus.

In ADE involvierte Arzneimittel

ADE können grundsätzlich bei allen Arzneimitteln auftreten. Je nachdem mit welchen Patientenkollektiven eine Untersuchung durchgeführt wird, können die in ADE involvierten Medikamente unterschiedlich sein. Das zeigt sich unter anderem in der Studie ambulanter Patienten von Abramson et al. (2012): Die Autoren untersuchten Verschreibungsfehler auf Papierrezepten über 14 Monate von 78 Praxen im Osten der USA [9]. Dabei waren es primär Antibiotika (16,4%), Cholesterinsenker (5,7%), Morphinderivate (5,4%) und Antihypertensiva in 5,1%, bei welchen Verschreibungsfehler

auftraten. In Gandhis (2003) Studie ambulanter Patienten waren es vor allem Serotonin Reuptake Hemmer (SSRI, 10%) und Antihypertensiva (Betablocker 9%, ACE-Hemmer 8%) [8]. In Studien über ADE, die an grösseren Spitälern durchgeführt wurden, standen Analgetika (30%) und Antibiotika (24%) im Vordergrund [4]; in mittelgrossen Spitälern waren es neben diesen beiden Kategorien kardiovaskuläre Arzneimittel (30,4%), Antikoagulantien (10,4%) sowie Neurotropika (8,9%) [7]. Zusammenfassend sind die bei ADE involvierten Arzneimittel von der untersuchten Patientenkohorte abhängig; im Vordergrund stehen jedoch Analgetika, Antibiotika und Herz-Kreislauf-Medikamente.

Risikofaktoren

Grundsätzlich gilt, dass je mehr Arzneimittel ein Patient zu sich nehmen muss, umso grösser sein Risiko, ein ADE zu erleiden. Damit verbunden sind das Alter und die Komorbiditäten des Patienten. In Gandhis Studie (2003) war die Anzahl der Arzneimittel der einzige signifikante Risikofaktor: Mit jedem zusätzlichen Medikament wuchs die Wahrscheinlichkeit, ein ADE zu erleiden um 10% [8]. Der Zusammenhang von Alter, Komorbiditäten sowie der Anzahl eingenommener Arzneimittel bestätigte sich auch in der Studie von Field et al. (2004) [11]. Beim Alter betrug die Odds Ratio (OR) 1,3 (95% CI 1,0–1,7) für >80-Jährige im Vergleich zu 65–69-Jährigen.

Kosten von ADE

ADE sind neben dem menschlichen Schaden, die sie anrichten, auch sehr kostspielig. Nach Anpassung der Statistik an verschiedenste Einflussfaktoren wie Schweregrad des ADE, Komorbiditäten und dem DRG-Case Mix ergaben sich in der Studie von Bates et al. (1997) an universitären Spitälern zusätzliche Kosten von +\$3244 und eine Verlängerung der Hospitalisation von durchschnittlich +2,2 Tagen [12]. Die Autoren

untersuchten zudem die zusätzlichen Kosten und Hospitalisationsdauer der vermeidbaren ADE; diese fielen noch höher aus (+\$5857 und +4,6 Tage). Unsere Studie in mittelgrossen Spitälern bis 300 Betten ergab ähnliche Grössenordnungen (+\$3420 und +3,15 Tage) [13]. In einer anderen Studie zeigte sich, dass Patienten mit Niereninsuffizienz, die ein ADE erleiden sogar durchschnittlich +7,5 Tage länger hospitalisiert bleiben als andere Patienten [14].

Rechnet man diese Zahlen hoch auf ein mittelgrosses Universitätsspital mit 650 Betten und rund 25 000 hospitalisierten Patienten pro Jahr und einer (konservativ geschätzten) ADE-Inzidenz von 10%, dann erleiden in einem Jahr 2500 Patienten ein ADE an diesem Spital. Bei der Annahme von +CHF 5000 Zusatzkosten pro ADE ergeben sich daraus jährliche Mehrkosten von Fr.12,5 Mio. (oder mehr als Fr. 19 000 pro Bett und Jahr) und mehr als 5000 zusätzliche Hospitalisationstage. Diese finanziellen Grössenordnungen sollten bei der Diskussion um die Kosten von ADE-Präventionsmassnahmen mit berücksichtigt werden.

Lösungsansätze für die Prävention von ADE

ADE können durch verschiedene Massnahmen zu einem grossen Teil verhindert und dadurch menschliches Leid, Hospitalisationskosten und -dauer entscheidend reduziert werden. Lösungsansätze sind dabei die Aufmerksamkeit während den Arbeitsabläufen, während der die ADE vorzugsweise auftreten, klinische Pharmazeuten und pharmakologische Dienste, elektronische Verschreibungssysteme sowie die Pharmakovigilance. Letzteres wird in einem Folgeartikel in dieser Zeitschrift behandelt werden.

Gezielte Präventionsmassnahmen für ADE

Wie erwähnt treten ADE insbesondere bei der Verordnung und der Applika-

tion der Arzneimittel auf. Es ist demnach sinnvoll, sich primär aber nicht ausschliesslich auf diese beiden Arbeitsschritte zu konzentrieren. Damit kann die ADE-Inzidenz um bis zu drei Viertel reduziert werden.

Verordnung

Bei der Verordnung geht es insbesondere um Leserlichkeit der Arzneimittelnamen, plausible Dosierungen und Interaktionschecks. Diese Funktionen können einerseits durch die elektronische Verschreibung (englisch: *computerized physician order entry, CPOE*) abgedeckt werden. Bates et al. (1998) hat zeigen können, dass durch ein CPOE-System die Verordnungsfehler um mehr als 36% und die Applikationsfehler um 56% reduziert werden können [15]. In einer unserer Studien konnten wir ein grosses Potenzial von CPOE-Systemen zur Vermeidung von vermeidbaren potenziellen ADE feststellen: –32% Reduktion durch die Kontrolle der Nierenfunktion, –26% Reduktion durch Dosierungsvorschläge für die Arzneimittel und –19% durch eine automatische Überprüfung der kumulativen Arzneimitteldosis [14]. Andererseits ist die Kontrolle der Verschreibungen durch Pharmazeuten eine gut validierte Massnahme zur ADE-Reduktion. Diese Massnahme zeigt ein grosses ADE Reduktionspotenzial; Leape et al. (1999) zeigten auf Intensivstationen, dass die Verordnungsfehler durch Visiten und Kontrollen der Pflegedokumentation durch Pharmazeuten um 66% vermindert werden können [16]. In der Schweiz werden diese Kontrollen an grösseren Zentrumsspitalern auch

durch pharmakologische Dienste durchgeführt; eine kürzlich publizierte Studie zeigte eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch die Kombination einer elektronischen Verschreibung und pharmakologischer Empfehlungen [17]. Zusätzlich wird die korrekte Verschreibung durch die Messung von Arzneimittelspiegeln im Serum unterstützt. Schönenberger et al. (1995) fanden, dass bloss 27% der Medikamentenspiegel-Messungen überhaupt indiziert sind und in nur 14% korrekt indiziert waren und korrekt gemessen wurden [18]. Dies kann durch Schulung auf der einen Seite und pharmakologische Dienste mit Serum-Spiegelinterpretation und Empfehlungen auf der anderen Seite verbessert werden. CPOE-Systeme können zwar durch die elektronische Kontrolle von Messungen zu einem verbesserten Behandlungsergebnis führen, jedoch kaum ADE verhindern, wie in einem kürzlich erschienenen Cochrane Review dargelegt wurde [19].

Applikation

Bei der Applikation geht es um die korrekte und sichere Arzneimittelverabreichung, die sich in der 5er-Regel formulieren lässt: Als Ziel soll das richtige Arzneimittel dem richtigen Patienten in der richtigen Form, der richtigen Dosierung und zur richtigen Zeit verabreicht werden (Abb. 2).

Bei der Applikation der Arzneimittel stehen neben dem herkömmlichen «Vier-Augen-Prinzip» vorwiegend Massnahmen technischer Art im Vordergrund. Dazu gehören intelligente Infusionspumpen und die automatisierte Er-

kennung von Patient, Arzneimittel und verabreichender Pflegekraft. Bei den intelligenten Infusionspumpen (englisch: *smart pumps*) handelt es sich um Infusomaten, bei denen Dosierungsintervalle und Maximaldosen von Arzneimitteln einprogrammiert werden können und die bei Überschreitung der Limiten einen Alarm auslösen. Solche Pumpen können mit Erfolg z.B. auf Intensivstationen eingesetzt werden [20,21]. Zwingend sollten jedoch die technischen Eigenschaften, die Schnittstellen zum elektronischen Verschreibungssystem und vor allem die Eingriffe in die Arbeitsabläufe der Pflege im Vorlauf genau analysiert werden [22].

Technologien zur automatisierten Erkennung von Patient, dem zu applizierenden Arzneimittel sowie der verabreichenden Pflegekraft ist beispielsweise die Barcode-Erkennung. Diese kann die Fehlerrate um über 40% senken, wie eine Vorher-Nachher-Studie zeigen konnte [23]. Auch diese Systeme müssen zwingend fachmännisch und unter voller Berücksichtigung der Arbeitsflüsse der verschiedenen Gesundheitsberufe und insbesondere der Pflege implementiert werden [24]. Es ist deshalb unerlässlich, dass Implementierungen technischer Systeme, die klinischen Arbeitsflüsse verändern, durch wissenschaftliche Studien begleitet werden, um deren Nutzen nachzuweisen und systematische Fehler zu verhindern.

Ausblick

ADE sind ein häufiges Problem im Spital wie in der Praxis. In Zukunft werden die Anstrengungen verstärkt werden müssen, um die Inzidenz von ADE weiter zu senken, das Leben der Patienten zu schützen und unnötige Kosten zu vermeiden. Neben den erwähnten Schutzmassnahmen können zukünftig genetische Analysen von Medikamentenunverträglichkeiten sowie eine durchgängige elektronische Übertragung patientenrelevanter Informationen diese Anstrengungen mit unterstützen.

Was?	Das richtige Medikament
Wem?	Dem richtigen Patienten
Wie?	In der richtigen Form (Galenik)
Wieviel?	In der richtigen Dosierung
Wann?	Zur richtigen Zeit

Abb. 2: Die 5er-Regel der sicheren Arzneimittelapplikation.

Key messages

- *Adverse drug events* (ADE) sind häufig im Spital wie in der Praxis. In der Schweiz sterben rund zehnmal mehr Patienten an ADE als in Verkehrsunfällen.
- Die am meisten betroffenen Arzneimittel sind Analgetika, Antibiotika und Herz- und Kreislaufmedikamente.
- ADE treten vor allem bei der Verschreibung und bei der Applikation der Arzneimittel auf.
- Effektive Präventionsmassnahmen beinhalten die elektronische Verschreibung mit Entscheidungshilfen, Visitenbegleitung durch klinische Pharmazeuten, pharmakologische Beratung und die eindeutige Identifikation der Patienten, der Arzneimittel und der verabreichenden Person.

Lernfragen

1. Welcher Prozentsatz von Patienten im Spital und in der ambulanten Praxis erleidet ein ADE? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)
 - a) Rund 5% im Spital und 10% in der Praxis
 - b) Rund 10% im Spital und 15% in der Praxis
 - c) Rund 15% im Spital und 25% in der Praxis
 - d) Rund 20% im Spital und 15% in der Praxis
2. Wo finden die meisten ADE im Medikationsprozess statt? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)
 - a) Bei der Verschreibung
 - b) Bei der Applikation der Arzneimittel
 - c) Bei der Transskription (Übertragung von der Verordnung in die Pflegeunterlagen)
 - d) Bei der Verschreibung und der Transskription
 - e) Bei der Applikation und der Verschreibung
3. Ein ADE bei einem hospitalisierten Patienten kostet durchschnittlich rund (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)
 - a) Fr. 1000–2000
 - b) Fr. 2000–3000
 - c) Fr. 3000–5000
 - d) Fr. 6000–8000
 - e) Fr. 7000–9000

Key words: drug safety – patient safety – electronic prescribing – CPOE – quality of care

Résumé

L'incidence des événements indésirables aux médicaments chez les malades hospitalisés et suivis en ambulatoire est élevée. En plus de la souffrance humaine, ces événements indésirables sont responsables de coûts additionnels considérables et de durées d'hospitalisation prolongées. Il existe un besoin très important de réduire l'incidence des événements indésirables aux médicaments. Pour atteindre ce but, en plus de mesures éducationnelles, sont disponibles des supports électroniques à la prescription, des pharmaciens participant aux visites médicales, le monitoring thérapeutique, les pompes à perfusion intelligentes et des moyens d'identification comme les code-barres et l'identification des médicaments, des malades et du personnel soignant par radiofréquence. Chose importante, lors de l'intégration de ces moyens techniques, le plan de travail du personnel soignant doit être pris en compte et associé à une analyse scientifique pour soutenir et améliorer la sécurité du patient.

Mots-clés: sécurité des médicaments – sécurité des patients – effets indésirables – prescription électronique – qualité du traitement

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Balthasar Hug, MBA/MPH
Leitender Arzt
Klinik für Innere Medizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

balthasar.hug@usb.ch

Abstract

The incidence of adverse drug events (ADE) in hospitalized patients and ambulatory care is high. Next to human suffering they cause considerable additional cost and a prolonged length of stay. The reduction of ADE incidence is badly needed. Measures to reach this goal next to teaching are electronic prescribing tools with decision support,

clinical pharmacists on ward rounds, therapeutic drug monitoring, smart infusion pumps and identification tools such as bar-coding and radio-frequency identification for patients, drugs and health professionals. Importantly, while integrating these technical tools, workflows of health professionals have to be considered and should be combined with a scientific analysis to uphold and ameliorate patient safety.

Bibliographie

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al.: The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377–384.
2. Kohn KT, Donaldson MS: *To Err is human: Building a Safer Health Care System*. Washington DC: National Academy Press, 1999.
3. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L: Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199–205.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
5. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW: Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 306–314.
6. Schlienger RG, Lüscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE: Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci* 1999; 21: 110–115.
7. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al.: Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *J Gen Intern Med*. 2010; 25: 31–38.
8. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al.: Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556–1564.
9. Abramson EL, Bates DW, Jenter C, et al.: Ambulatory prescribing errors among community-based providers in two states. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19: 644–648.
10. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al.: The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33: 1694–1700.
11. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al.: Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1349–1354.
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al.: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *JAMA* 1997; 277: 307–311.
13. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW: The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012; 38: 120–126.
14. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al.: Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 2009; 76: 1192–1198.
15. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al.: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280: 1311–1316.
16. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al.: Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267–270.
17. Taegtmeyer AB, Curkovic I, Rufibach K, Corti N, Battagay E, Kullak-Ublick GA: Electronic prescribing increases uptake of clinical pharmacologists' recommendations in the hospital setting. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 958–964.
18. Schoenenberger RA, Tanasijevic MJ, Jha A, Bates DW: Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *JAMA* 1995; 274: 1622–1626.
19. Durieux P, Trinquart L, Colombet I, et al.: Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (3): CD002894.
20. Keohane CA, Hayes J, Saniuk C, Rothschild JM, Bates DW: Intravenous medication safety and smart infusion systems: lessons learned and future opportunities. *J Infus Nurs* 2005; 28: 321–328.
21. Rothschild JM, Keohane CA, Thompson S, Bates DW: Intelligent intravenous infusion pumps to improve medication administration safety. *AMIA Annu Symp Proc* 2003: 992.
22. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al.: A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 533–540.
23. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al.: Effect of Bar-Code Technology on the Safety of Medication Administration. *NEJM* 2010; 362: 1698–1707.
24. Koppel R, Wetterneck T, Telles JL, Karsh B-T: Workarounds to Barcode Medication Administration Systems: Their Occurrences, Causes, and Threats to Patient Safety. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15: 408–423.