

# Ein „Was ist Was“ der Sicherheit

Nur wer weiß, was man unter einem Medikationsfehler versteht, kann einen solchen auch melden. Experten haben ein Glossar vorgelegt, an dem sich Wissenschaftler, Behörden und Ärzte orientieren können.

**U**nerwünschte Arzneimittelwirkungen sind für etwa fünf Prozent aller Krankenhauseinweisungen in Deutschland verantwortlich. Ein Viertel dieser Fälle wäre vermeidbar, wenn Medikamente richtig dosiert oder eingenommen würden. So steht es im „Aktionsplan 2013 bis 2015“, mit dem das Bundesministerium für Gesundheit die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessern will. Dass aufgrund vermeidbarer Fehler Patienten zu Schaden kommen, ist die eine Seite. Die andere sind die Kosten für das Gesundheitssystem. Wenn es gelänge, die als vermeidbar eingeschätzten unerwünschten Arzneimittelereignisse zu verhindern, könnten in Deutschland jährlich zwischen 816 Millionen und 1,3 Milliarden Euro eingespart werden, schreibt das Ministerium.

Ins Bewusstsein der Öffentlichkeit rückte das Thema im Jahr 1999. Damals veröffentlichte das US-amerikanische Institute of Medicine einen Bericht, der vor allem prozessbedingte Ereignisse in der Arzneimitteltherapie erfasste und darauf hinwies, dass ein beachtlicher Teil unerwünschter Ereignisse vermieden werden kann, wenn anerkannte Verschreibungs- und Anwendungsregeln beachtet werden. Der Titel des Artikels: „To Err is Human – Irren ist menschlich“ (1).

Seither hat sich auf dem Feld der Arzneimitteltherapiesicherheit einiges bewegt. Den Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesgesundheitsministeriums gibt es seit 2007. Er sollte die am Medikationspro-

zess Beteiligten wie Ärzte, Apotheker, Behörden und Patienten zusammenführen, um Strukturen und Abläufe der Pharmakotherapie systematisch zu analysieren und zu verbessern, wie das Ministerium damals ankündigte. Seit dieser Zeit ist bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Koordinierungsgruppe angesiedelt, die die Umsetzung des Aktionsplans begleitet. Denn nicht jede Intervention, von der angenommen wird, dass sie die Sicherheit erhöht, hat letztendlich auch den gewünschten Effekt. Insbesondere beim Einsatz neuer Technologien zur Unterstützung der Therapiesicherheit ergeben sich auch neue Fehlermöglichkeiten.

Mit der Änderung der Richtlinie 2001/83/EG vom 1. Juli 2012 wurde für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union die Definition der „Nebenwirkung“ („adverse drug reaction“) geändert. Neben Medikationsfehlern gilt seither auch der Missbrauch von Arzneimitteln als „Nebenwirkung“ und wird damit im Pharmakovigilanzsystem der EU-Staaten erfasst (2). Ganz im Sinne der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices ist die Arzneimitteltherapiesicherheit dadurch Bestandteil der Pharmakovigilanz (3). Pharmazeutische Unternehmer und Behörden sind jetzt rechtlich verpflichtet, auch solche Nebenwirkungen zu melden, die auf Medikationsfehler zurückzuführen sind (4).

Für die Umsetzbarkeit dieser Meldepflichtung, aber auch für die wissenschaftliche Diskussion (5,6) ist es erforderlich, die Begriffe

im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapiesicherheit inhaltlich zu definieren (siehe Kasten). Denn man kann nur dann einen Medikationsfehler melden, wenn man weiß, was darunter zu verstehen ist. Ein solches Glossar hat die Koordinierungsgruppe bei der AkdÄ jetzt vorgelegt.

Die vorgeschlagenen Definitionen basieren auf einem Expertenkonsens und sind für die wissenschaftliche Arbeit im Bereich von Versorgungsforschung und Pharmakovigilanz gedacht (7,8,9). Sie sind nicht im juristischen Sinn belastbar.

● **Arzneimittelverkehrssicherheit** ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der in den Verkehr gebrachten Arzneimittel. Grundlage dafür sind Vorschriften insbesondere für die Prüfung, Zulassung und Herstellung von Arzneimitteln, die Pharmakovigilanz, den Vertrieb von Arzneimitteln sowie die Überwachung des Arzneimittelverkehrs.

Erläuterung: Diese Definition stützt sich auf § 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und charakterisiert die wesentlichen Ziele und Instrumente für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln.

● **Pharmakovigilanz** ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten. Pharmakovigilanz leistet damit einen wichtigen Beitrag sowohl zur Gewährleistung der Produktsicher-

heit (Arzneimittelsicherheit) als auch zur Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses (Arzneimitteltherapiesicherheit).

Erläuterung: Diese Definition ist die Konsequenz aus der geänderten Richtlinie 2001/83/EG und entspricht inhaltlich dem entsprechenden Definitionsvorschlag der GVP.

● **Arzneimittelsicherheit** ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur laufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels mit dem Ziel, dessen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretende unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu bewerten und zu verstehen, um entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen zu können. Die Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit leisten einen wesentlichen Beitrag zur ständigen Aktualisierung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteln.

Erläuterung: Diese Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Sicherheit des Produktes Arzneimittel.

● **Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)** ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.

Erläuterung: Diese Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses.

● Der **Medikationsprozess** beinhaltet alle Stufen der Arzneimitteltherapie und umfasst im Wesentlichen folgende Schritte: Anamnese, Verordnung/Verschreiben, Patienteninformation, Selbstmedikation, Verteilung/Abgabe, Anwendung (Applikation/Einnahme), Dokumentation, Therapie-Überwachung/AMTS-Prüfung, Kommunikation/Abstimmung, Ergebnisbewertung.

Erläuterung: Diese Definition beschreibt die Bestandteile des Medikationsprozesses, der insoweit Gegenstand der AMTS ist.

● Der **bestimmungsgemäße Ge-**

**brauch** eines Arzneimittels beinhaltet dessen Anwendung entsprechend der Produktinformation (On-Label-Use). Ferner kann auch die Anwendung eines Arzneimittels, die nicht oder nicht voll der Produktinformation entspricht (Off-Label-Use), dann dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugerechnet werden, wenn diese dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und insoweit für den Patienten von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann.

Erläuterung: Diese Definition charakterisiert das Ziel der AMTS und ist ein wesentliches Kriterium für die Qualität der Arzneimitteltherapie. Sie geht vom On- beziehungsweise Off-Label-Use aus und bezieht sich insoweit auf den Gebrauch von Fertigarzneimitteln. (10–12).

Wesentliches Kriterium für den bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels im Off-Label-Use ist der Stand der medizinischen Wissenschaft. Dies gilt aus Sicht der Autoren grundsätzlich auch für Arzneimittel, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen.

Nach der Rechtsliteratur können im Zusammenhang mit Fragen der Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer oder der Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung weitere Voraussetzungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch im Off-Label-Use maßgeblich sein – zum Beispiel eine schwerwiegende Erkrankung, keine Alternativtherapie, die Aussicht auf ein positives Ergebnis, die weite Verbreitung, kein Widerspruch des pharmazeutischen Unternehmers, eine ausführliche Dokumentation.

● **Medikationsmanagement** ist das koordinierte Zusammenwirken der am Medikationsprozess Beteiligten zur Gewährleistung der AMTS.

Erläuterung: Diese Definition betont die arbeitsteilige Verantwortung der am Medikationsprozess Beteiligten für die AMTS. Damit wird auch dem Anliegen der Sondergutachten 2009 und 2012 des Sachverständigenrates zur Begut-

achtung der Entwicklung im Gesundheitswesen Rechnung getragen, wonach bei der Arzneimitteltherapie eine Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit insbesondere zwischen Ärzteschaft und Apothekerschaft mit dem Ziel der „Förderung von Therapiesicherheit und bestimmungsgemäßem Gebrauch“ gefordert wird.

● **Arzneimittelbezogene Probleme (ABP)** sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern (13). Arzneimittelbezogene Probleme beinhalten unter anderem die Kategorien Medikationsfehler, unerwünschtes Arzneimittelereignis und unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Erläuterung: Diese Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und dem dort verwendeten Begriff „drug-related problems“ (DRP) (14–16).

● Ein **Medikationsfehler** ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.

Erläuterung: Das zum Erkennen eines Medikationsfehlers geeignete Kriterium ist gemäß der vorstehenden Definition die grundsätzlich vermeidbare Schädigung beziehungsweise die potenzielle Schädigung des Patienten. Das Kriterium der vermeidbaren Schädigung ist weit gefasst. Auch quantitativ und qualitativ geringe Risiken, zum Beispiel die nicht indizierte Verordnung eines Arzneimittels mit guter Verträglichkeit, erfüllen die Kriterien der Definition eines Medikationsfehlers.

Die Abweichung vom in der Fachinformation vorgegebenen Dosienschema mit einer häufigeren

Gabe oder Applikation stellt, sofern dies nicht aus therapeutischer Abwägung im Sinne einer patientenindividuell optimalen Arzneimitteltherapie erfolgt, auch ohne Überschreiten der zulässigen Tagesmaximaldosis einen Medikationsfehler dar, da dies zu vermeidbarem Schaden wegen der zu befürchtenden Verminderung der Einnahmetreue des Patienten führen kann.

Medikationsfehler umfassen Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen, diagnostischen oder prophylaktischen Zwecken. Nicht zu den Medikationsfehlern gerechnet wird damit der Arzneimittelmissbrauch, auch nicht der in suizidaler Absicht.

Die Unterlassung einer notwendigen und bereits verordneten Arzneimitteltherapie (zum Beispiel durch Nichteinnahme erforderlicher und verordneter Arzneimittel durch den Patienten) ist ebenso wie die Nichtverordnung einer notwendigen Begleittherapie (zum Beispiel die Nichtverordnung von Calciumfolinat bei Hochdosis-Methotrexat-Therapie) als Medikationsfehler zu werten. Auch das Unterlassen einer notwendigen Aufklärung eines Patienten sowie ein nicht durchgeführtes Monitoring einer Therapie können einen Medikationsfehler darstellen.

Die Nichtverordnung einer in Anbetracht der Erkrankungen des Patienten indizierten und bei patientenindividueller Risiko-Nutzen-Abwägung angezeigten Arzneimitteltherapie wird nicht als Medikationsfehler, sondern als grundsätzliche therapeutische Fehlentscheidung gewertet.

● Ein **unerwünschtes Arzneimittelereignis** (UAE) ist ein schädliches Ereignis, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftritt.

Erläuterung: Diese Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und den von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) verwendeten Begriffen „adverse event“ (AE); „adverse experience“; „adverse drug event“ sowie dem von den Bundesoberbehörden verwendeten Begriff unerwünschtes Ereignis.

● Eine **Nebenwirkung** ist bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel. Dabei ist zwischen Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch, in Folge eines Medikationsfehlers und in Folge von Missbrauch oder beruflicher Exposition zu unterscheiden.

Erläuterung: Diese Definition entspricht inhaltlich der Richtlinie 2001/83/EG und dem deutschen Arzneimittelgesetz sowie den von der EMA verwendeten Begriffen „adverse reaction“, „adverse drug reaction“ (ADR), „suspected adverse (drug) reaction“, „adverse effect“ und „undesirable effect“.

● **Unerwünschte Arzneimittelwirkung** (UAW) ist ein Synonym für Nebenwirkung.

● **Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung** (AMTS-Forschung) beschäftigt sich mit der Analyse, Optimierung und Evaluation des Medikationsprozesses. Dazu verwendet sie in einem multidisziplinären Ansatz geeignete Methoden insbesondere der Epidemiologie, der Klinischen Pharmazie, der Klinischen Pharmakologie und der Versorgungsforschung. Besondere Schwerpunkte der AMTS-Forschung sind Organisationsforschung (koordiniertes Zusammenwirken aller am Medikationsprozess Beteiligten) und Implementationsforschung (Umsetzung von Forschungsergebnissen und validen wissenschaftlichen Erkenntnissen in die therapeutische Praxis).

Ausblick: Die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes AMTS würde es begrüßen, wenn die vorgestellten Definitionen breite Anwendung fänden. Diskussionsbeiträge für notwendige Fortentwicklungen sind jedoch ausdrücklich erwünscht. Es ist aus Sicht der Koordinierungsgruppe auch erforderlich, die noch nicht abgeschlossene internationale Diskussion, insbesondere zur Definition von Medikationsfehlern, weiter aufmerksam zu verfolgen. ■

*Dr. med. Amin-Farid Aly\**

Der Artikel wurde in der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS) erarbeitet. Kontakt: Dr. Amin-Farid Aly, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, [farid.al@akdae.de](mailto:farid.al@akdae.de)

#### LITERATUR:

1. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds.): To err is human: Building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press 2000.
2. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2001; L 311: 67–128.
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I – Definitions [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143294.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf) (Zuletzt geprüft am 18. September 2014).
4. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): § 63 b Dokumentations- und Meldepflichten. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631). Ausfertigungsdatum: 24. August 1976.
5. Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. [www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf](http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf). Berlin, 29. November 2007 (Zuletzt geprüft am 17. September 2014).
6. 4. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie: <http://www.akdae.de/AMTS/Kongress/index.html> (Zuletzt geprüft am 18. September 2014).
7. Forschungsmemorandum: Maßnahme 44/45/46: Vorlage eines längerfristigen Forschungskonzeptes AMTS, Prüfung der Aufnahme eines Forschungsschwerpunktes „Arzneimitteltherapiesicherheit“ im Rahmen eines Schwerpunktes „Patientensicherheit“ in das gemeinsam vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) getragene Gesundheitsforschungsprogramm, Erarbeitung von Vorschlägen für Forschungsthemen auf dem Gebiet der AMTS: [www.akdae.de/AMTS/Massnahmen/M44-46.html](http://www.akdae.de/AMTS/Massnahmen/M44-46.html) (Zuletzt geprüft am 17. September 2014).
8. EMA: European Union regulatory workshop on medication errors: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2012/10/event\\_detail\\_000666.jsp&mid=W00b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/10/event_detail_000666.jsp&mid=W00b01ac058004d5c3). London, 2013

(Zuletzt geprüft am 17. September 2014).

9. World alliance for patient safety; Jha A (eds.): Summary of the evidence on patient safety: implications for research. Geneva: World Health Organization (WHO) 2008.
10. Wartensleben H: Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit, Klinik & Forschung 2002; 8: 38–39.
11. Arbeitsgemeinschaft Rechtsanwälte im Medizinrecht e. V.: 25 Jahre Arbeitsgemeinschaft – 25 Jahre Arzthaftung: Von der Krähen-theorie bis zum groben Behandlungsfehler. Heidelberg: Springer 2011, 201.
12. Verband Forschender Arzneimittelhersteller: Off-Label-Use „Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen“: [www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html](http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html). Stand: 13. Dezember 2013 (Zuletzt geprüft am 17. September 2014).
13. van Mil F, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M: Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. Pharm Ztg. 2001; 146: 1308–1314.
14. Hämmerlein A, Griese N, Schulz M: Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. Ann Pharmacother. 2007; 41: 1825–1832.
15. Eickhoff C, Hämmerlein A, Griese N, Schulz M: Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012; 21: 254–260.
16. Nicolas A, Eickhoff C, Griese N, Schulz M: Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. Int J Clin Pharm. 2013; 35: 476–482.