

Notfall Rettungsmed 2021 · 24:907–918
<https://doi.org/10.1007/s10049-021-00896-8>
 Angenommen: 15. April 2021
 Online publiziert: 21. Juni 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021, korrigierte Publikation
 2021

Redaktion

Prof. Dr. Bernhard, Düsseldorf
 PD Dr. Knapp, Bern



Harald Dormann¹ · Anja Knüppel-Ruppert²

¹ Zentrale Notaufnahme, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland

² Zentrale Notaufnahme, Studienzentrale, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler – was Akut- und Notfallmediziner wissen sollten

Das Management von Arzneimittelrisiken durch den Notarzt oder Akut- und Notfallmediziner kann unter dem Begriff Hochrisikomanagement zusammengefasst werden. Während einer Notfallbehandlung werden Medikamente unter Zeitdruck verordnet und verabreicht. Es wird die häusliche Medikation inklusive Selbstmedikation zu einem Zeitpunkt recherchiert, zu dem der Patient entweder unter Schmerzen leidet oder sich in einer akuten instabilen Situation befindet. Eine valide Medikationsinformation, die zur sicheren Planung der weiteren Therapie essenziell ist, ist im Rahmen der Akut- und Notfallversorgung selten gegeben [15, 41].

» Eine valide Medikationsinformation ist im Rahmen der Akut- und Notfallversorgung selten gegeben

Darüber hinaus stellen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Medikationsfehler (MF) selbst regelmäßig die Ursache oder ein Leitsymptom einer Notfallkonsultation dar. Beruht die UAW-Symptomatik auf einer Steigerung des intendierten Wirkprinzips, wie bei Blutung unter Antikoagulanzen, Hypoglykämie unter Insulin oder Hypotonie unter Antihypertensiva, kann die UAW leicht erkannt und therapiert werden. Wichtig ist daher, immer nach einem direkten zeitlichen Zusammen-

hang zwischen einem neu verordneten Medikament und einer neu aufgetretenen Symptomatik zu fragen. Schwieriger werden UAW erkannt, die erst nach längerer Einnahme, zum Teil erst ab bestimmten kumulativen Dosen auftreten. Seltene oder idiosynkratische UAW werden oft nicht differenzialdiagnostisch als UAW in Betracht gezogen [17]. Auch eine bisher gut verträgliche Dauermedikation kann UAW auslösen, wenn sich die Vulnerabilität des Patienten verändert. Ursächlich kommt beispielsweise eine reduzierte Nieren- oder Leberfunktion im Alter infrage, zudem veränderte Lebensumstände (Exsikkose, Demenz), neu entstandene Komorbiditäten, die möglicherweise Kontraindikationen darstellen, oder auch neue Interaktionen bei zusätzlichen Medikationsverordnungen.

Aktuelle Erkenntnisse zu UAW bei Notaufnahmepatienten können sowohl aus internationalen als auch aus deutschen Multicenterstudien gewonnen werden. Die UAW-Prävalenz lag unter Notaufnahmepatienten zwischen 4,5 % und 6,5 % [11, 41]. Mit dem Alter steigt die Anzahl an verordneten Arzneimitteln und mit zunehmender Polypharmazie auch das Risiko von Interaktionen und UAW. Die Zunahme des Arzneimittelverbrauchs mit dem Alter veranschaulicht **Abb. 1** des GKV-Arzneimittelindex für das Jahr 2018 ([31]; GKV gesetzliche Krankenversicherung).

In 89 % der Fälle waren die UAW so schwerwiegend, dass eine stationäre Behandlung durchgeführt werden muss-

te. Mehr als die Hälfte der vermeidbaren oder vorhersehbaren UAW wurden nicht als solche erkannt [17]. Schätzungen gehen von bis zu 4 % UAW-bedingten Todesfällen unter allen UAW-bedingten Notaufnahmefällen aus [40, 41].

Methodik

Diese Übersichtsarbeit vergleicht Ergebnisse von Pharmakovigilanzstudien zu UAW-Fällen, die zur Hospitalisierung geführt haben. Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „adverse drug reaction“, „hospitalization“ und „emergency department“. Berücksichtigt wurden Artikel mit Erscheinungsdatum ab dem Jahr 2002. Es wurde gezielt eine Auswahl von Beobachtungsstudien unterschiedlichen Designs getroffen, von kleinen monozentrischen bis zu großen multizentrischen Studien mit bis zu 42.000 Fällen aus Deutschland, Spanien und den USA.

Auch Ergebnisse aus dem UAW-Spontanmeldesystem des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden herangezogen [20]. Alle Ergebnisse wurden auf folgende Fragen untersucht:

- Welche Medikamente von Notaufnahmepatienten werden am häufigsten mit UAW assoziiert? Gibt es eindeutige Risikomedikamente?
- Welche Leitsymptome bzw. Diagnosen könnten auf eine UAW hinweisen?

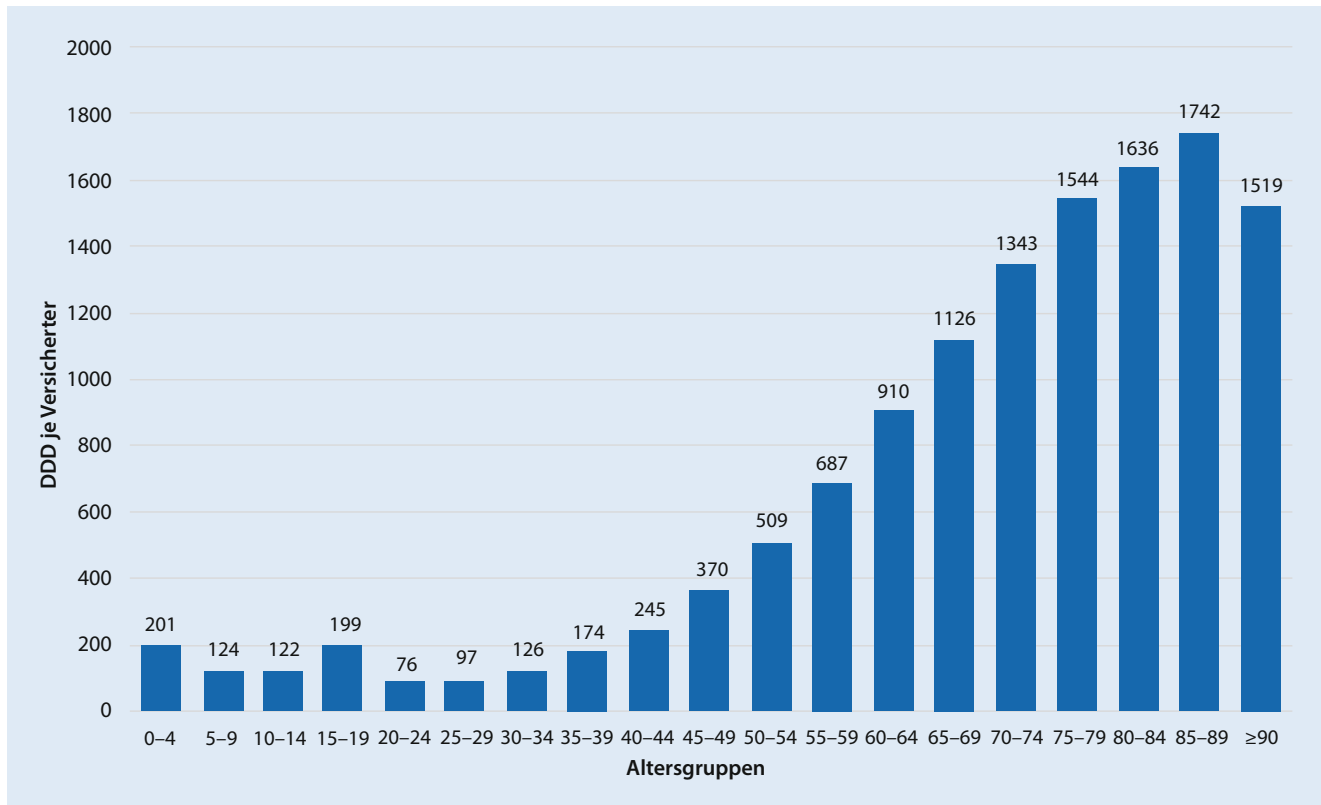


Abb. 1 ▲ Arzneiverbrauch (Mittelwert der Tagesdosen) nach Lebensalter. Datenquelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) [31]. Die DDD wird als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge verwendet. Die DDD basiert auf der Menge eines Wirkstoffs bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise auf die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. DDD „defined daily dose“ (definierte Tagesdosis)

- Gibt es andere geeignete Hinweise auf UAW?
- Ergänzend werden UAW-Mechanismen anhand häufig diagnostizierter UAW aus unserer zentralen Notaufnahme dargestellt.

Ergebnisse

Risikomedikamente für UAW und MF bei Notaufnahmepatienten

Einen Überblick über mögliche Risikomedikamente für UAW gibt **Tab. 1**. Alle verglichenen Studien ermitteln die absolute Häufigkeit von UAW und geben dann eine Rangfolge der verdächtigsten Arzneimittelgruppen an. In dieser Tabelle sind die drei häufigsten Arzneimittelgruppen, die in der jeweiligen Studie zu UAW geführt haben, kursiv hinterlegt. In zwei Studien wurden zusätzlich Rangfolgen ermittelt, bei denen die UAW-Häufigkeit auf die Einnahmefrequenz/Verschreibungshäufigkeit bezogen wird

(Rang 1–3 in **Tab. 1** fett hervorgehoben).

In der ADRED-Studie haben beispielsweise Betablocker am dritthäufigsten zu UAW geführt. Bezieht sich die UAW-Häufigkeit aber auf die tatsächlich eingenommene Anzahl an Dosen in der Population, sind die Betablocker nicht mehr unter den ersten zehn Rängen. Für antineoplastische und immunmodulierende Medikamente, Antithrombotika, Antibiotika, systemische Glukokortikoide sowie Antipsychotika, Antidepressiva, Antiparkinsonmittel, aber auch für die Gruppe der Opioide und Nichtopioidanalgetika besteht eine deutlich erhöhte Odds Ratio (OR) bezüglich des Vorhandenseins einer UAW [25].

Gemessen an der Anzahl der in Deutschland in einem Jahr verordneten Tagesdosen („defined daily doses“ [DDD]) für ein Fertigarzneimittel ergaben sich in der Studie von Meier et al. [34] für Antipsychotika, dopaminerge Substanzen, Antithrombotika, Diuretika

und Antidepressiva die höchsten UAW-Risiken unter Notaufnahmepatienten.

In einer jüngst veröffentlichten spanischen Studie zu UAW-bedingten Notfallaufnahmen konnte gezeigt werden, dass vor allem antineoplastische und immunmodulatorische Medikamente gefolgt von Diuretika, Antithrombotika, Antiepileptika und Antipsychotika sowie Antikoagulanzen häufig ursächlich waren [35].

In einer groß angelegten amerikanischen Studie von Shehab et al. [44] zu UAW-bedingten Notaufnahmevorstellungen zeigten die Gruppen der Antikoagulanzen, Antibiotika, Antidiabetika und Opioide das höchste UAW-Risiko. Unter den Arzneimitteln war Warfarin gefolgt von Insulin, Clopidogrel, Amoxicillin, Acetylsalicylsäure (ASS), Sulfamethoxazol-Trimethoprim, Lisinopril und Metformin besonders häufig ursächlich. Bei Kindern führten vor allem die UAW von Antibiotika, Antipsycho-

tika (Methylphenidat, Risperidon) und Impfstoffen in die Notaufnahme.

» Aus Sicht der Notaufnahme verursachen Blockbuster-Medikamente den größten Teil unerwünschter Wirkungen

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass antineoplastische Mittel/Immunmodulatoren, Antithrombotika, Antipsychotika/Antidepressiva, Antibiotika und Antihypertensiva einer besonderen Pharmakovigilanz bedürfen. Es gibt sogenannte Hochrisikomedikamente, die beispielsweise auf Listen wie der PRISCUS- oder Beers-Liste als potenziell inadäquat für ältere Menschen zusammengefasst werden und für sich betrachtet mit einem erhöhten UAW-Risiko assoziiert sind. Aus Sicht der Notaufnahme verursachen allerdings die sogenannten Blockbuster-Medikamente, die sehr häufig verordnet werden, auch den größten Teil der UAW.

Welche Leitsymptome bzw. Diagnosen könnten auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung hinweisen?

Einen Überblick über die häufigsten UAW-assoziierten Leitsymptome und Diagnosen gibt **Tab. 2**. Bei älteren gegenüber jüngeren Notfallpatienten waren dies beispielsweise in der ADRED-Studie die akute Verwirrtheit (OR 6,7), Dehydratation (OR 6,3), Bradykardie (OR 5,5), Sturzneigung oder Sturz (2,8), Blut im Stuhl (2,3) oder Anämie (OR 2,8) sowie arterielle Hypotonie (OR 1,9). Jüngere Patienten wurden eher mit Hautausschlägen oder arzneimittelbedingten Infektionen, z. B. nach antineoplastischer Therapie, in den Notaufnahmen vorstellig [26].

Aus der Diagnosenperspektive waren es der Häufigkeit nach Hämorrhagie/Hämatome gefolgt von opportunistischen Infektionen, Herzinsuffizienz, Übelkeit und Durchfall, akuter Verwirrtheit, Herzrhythmusstörungen oder akuter Niereninsuffizienz [35]. In der Studie von Meier et al. waren am häufigsten

die Diagnosen Herzinsuffizienz, Synkope und Kollaps, Gastroduodenitis, Epilepsie, bakterielle Pneumonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, entgleister Diabetes mellitus, Volumenmangel, Magenulzera und intestinale Obstruktion mit einer UAW assoziiert [34]. In den Studien mit schwerwiegenden UAW-Fällen (**Tab. 2**; [25, 34, 35, 40]) lassen vor allem Blutungen/Anämie, Arrhythmie/Bradykardie/Synkope sowie Elektrolytstörungen/Nierenversagen/Exsikkose an eine UAW als mögliche Ursache denken.

Insgesamt gibt es eine Vielzahl von Leitsymptomen, die mit einer UAW assoziiert sein können wie etwa bei Hypoglykämie unter Insulin. Auch wenn ein Kausalzusammenhang nicht immer offensichtlich ist, sollte bei Patienten mit Medikation bei jedem Symptom differenzialdiagnostisch an eine UAW gedacht werden.

Gibt es andere geeignete Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bzw. Indikatoren, die zu einer erhöhten Pharmakovigilanz führen sollten?

Hohes Alter Ältere Notaufnahmepatienten sind nicht nur wegen der häufigeren Polypharmazie vermehrt von UAW betroffen, sondern auch weil MF sich bei Älteren deutlich häufiger symptomatisch manifestieren [19].

Krankenhauswiederaufnahme Zeitnahe stationäre Notaufnahmewiederverstellungen bergen ein deutlich erhöhtes UAW-Risiko, hauptsächlich verursacht durch neu verordnete Medikamente, insbesondere beispielsweise durch Opioide und Benzodiazepine [14].

Beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeit, ≥ 4 Begleiterkrankungen, eine abhängige Lebenssituation (etwa im Pflegeheim), eingeschränkte Nieren-

Hier steht eine Anzeige.



funktion, Nichteinhaltung des Medikationsplans und Polypharmazie zeigten sich in einer niederländischen Studie als wichtigste Risikofaktoren für medikationsbedingte Krankenhausaufnahmen [28].

Weitere Indikatoren weisen verstärkt auf UAW hin: unklare Stürze, Hautausschlag, *Clostridioides-difficile*-positive Stuhlprobe, erhöhte International Normalized Ratio (INR), Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Serumkreatininanstieg, Hypoglykämie, Lethargie oder Verwirrtheit [12].

Welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte man unbedingt kennen?

Im Folgenden sollen fünf wesentliche Mechanismen, die zu einer arzneimittelbedingten Notarztvorstellung führen können, an Beispielen aus unserer Notaufnahme dargestellt werden:

- Ein Medikament oder eine Medikamentengruppe führt zu einer typischen UAW, die man kennen sollte.
- Interaktionen zwischen mehreren Arzneimitteln führen zu einer UAW. Entweder kommt es zu pharmakodynamischen Interaktionen, weil sich zu viele gleiche/ähnliche Wirkungen addieren, oder zur pharmakokinetischen Interaktion, das heißt, dass ein Arzneimittel den Abbau des anderen Arzneimittels beeinflusst.
- Die Art der Applikation kann zu Nichtwirksamkeit bzw. UAW führen.
- Das Applikationsintervall von Medikamenten kann zu Nichtwirksamkeit bzw. UAW führen.
- Wenn UAW nicht erkannt und kausal behandelt werden, etwa durch Absetzen des verursachenden Medikaments, können Verordnungskaskaden entstehen. Das Symptom/die UAW wird mit neuen Medikamenten therapiert, die im schlimmsten Fall wiederum zu UAW führen können.

Notfall Rettungsmed 2021 · 24:907–918 <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00896-8>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

H. Dormann · A. Knüppel-Ruppert

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler – was Akut- und Notfallmediziner wissen sollten

Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Medikationsfehler bei Notaufnahmepatienten werden häufig nicht oder zu spät als solche erkannt und tragen damit zu Todesfällen im akutstationären Bereich bei. Welche Medikamente werden am häufigsten mit UAW assoziiert? Welche Leitsymptome bzw. Diagnosen können auf eine UAW hinweisen? Hierzu wird in diesem Beitrag gezielt eine Auswahl von kleinen Beobachtungsstudien bis hin zu multizentrischen Studien im akut- und notfallmedizinischen Setting zusammenfassend dargestellt. Welche UAW sollte man unbedingt kennen? Für Notaufnahmen typische UAW, Arzneimittelinteraktionen, Applikationsfehler oder

Verordnungskaskaden werden darüber hinaus an Beispielen erläutert. Zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Akut- und Notfallmanagement sind Fortbildungsangebote zu UAW, digitale Entscheidungsunterstützungssysteme und der elektronische Zugriff auf Notfalldaten-sätze in Echtzeit essenziell. Die individuelle Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung pharmakogenetischer Unterschiede stellt eine weitere zukünftige Herausforderung dar.

Schlüsselwörter

Leitsymptome · Pharmakovigilanz · Notaufnahme · Arzneimitteltherapiesicherheit · Arzneimittelinteraktionen

Adverse drug reactions and medication errors—what emergency physicians should know

Abstract

Adverse drug reactions (ADR) or medication errors are often not correctly identified in time and can thus account for preventable deaths in emergency departments. This article presents the most frequent high-risk drugs, ADR-associated leading symptoms or diagnoses from findings of international and German single and multicenter studies. Furthermore, important ADR, drug interactions, application errors and prescription cascades typical for emergency departments are explained using examples. In order to improve drug therapy safety in

emergency medicine, training and continuing education on ADR is essential, just like the implementation of intelligent clinical decision support systems and electronic access to prescription, medication documentation and emergency data. Personalized drug therapy based on patient genetics will pose another challenge in the near future.

Keywords

Chief complaints · Pharmacovigilance · Emergency service, hospital · Drug therapy/safety · Drug interactions

Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen bestimmter Medikamente und Medikamentengruppen

Arzneimittel: Antibiotika; Fluorchinolone *Leitsymptom, Diagnosen:* Waden-, Gelenkschmerz, Tendinopathie bis Sehnenruptur

Nicht selten stellen sich Patienten mit eher unspezifischen Waden- oder Gelenkschmerzen vor, die als Frühsymptom einer Tendinopathie zu interpretieren sind und einer Ruptur häufig vorausgehen [3, 29, 38, 43]. Insbesondere bei älteren Menschen steigt das Risiko von Tendinopathien oder Rupturen unter

Fluorchinolonen um das Vielfache. Bei Patienten über 80 Jahre beträgt die OR einer Sehnenruptur unter Chinolonen 20. Bei einer Kombination mit Kortikoiden wird das Risiko weiter erhöht.

Pathomechanismus: Die toxischen Effekte im Bindegewebe könnten dadurch erklärt werden, dass es zunächst zu einer Akkumulation von Fluorchinolonen in Knorpeln und Sehnen kommt. Chelatkomplexe mit Magnesium, freie Radikale und Synthesestörungen von extrazellulärer Matrix tragen zu dieser UAW bei. Obwohl als Gruppeneffekt bekannt, unterscheiden sich die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens. Ciprofloxacin und

Tab. 1 Rangfolge von Medikamentengruppen in Bezug auf die Verursachung eines UAW-Verdachtsfalls. Übersicht über verschiedene Studien

Erstautor/Studie	Just KS et al. (ADRED-Studie, Deutschland; [25])		Meier F et al. (Deutschland; [34])		Mejía G et al. (Spanien; [35])	Shehab N et al. (USA; [44])	Schneeweiss S et al. (Deutschland; [40])	Dubrall D et al. (Spontanmeldesystem Deutschland; [20])
Veröffentlicht	2020	–	2014	–	2020	2016	2002	2018
Dauer (Beobachtung)	2 Jahre 3 Monate 12/2015–03/2018		3 Monate verteilt auf 2 Jahre		Februar 2019	2013–2014	30 Monate 10/1997–03/2000	1978–2016
Patienten insgesamt	–	–	2262 Nichttraumapatienten		847	–	–	–
Fälle mit UAW-Verdacht in Notaufnahme	2215	–	366	–	71	42.585	993	345.662
Davon stationär	1970 (88,9%)	–	366	–	Alle	27,30%	Alle	Unbekannt
UAW (ein Patient kann mehrere UAW haben)	–	–	400	–	95	–	–	904.242
	Rang nach OR ^a	Rang nach absoluter Häufigkeit	Rang nach absoluter Häufigkeit	Rang Anteil von n/DDD ^a	Rang nach absoluter Häufigkeit	Rang nach absoluter Häufigkeit	Rang nach absoluter Häufigkeit	Rang nach absoluter Häufigkeit
Antineoplastische Mittel	1	2	(–)	–	1	7	Ausgeschlossen	5
Antithrombotische Mittel (Antikoagulanzen und Plättchenhemmer)	2	1	1	3	2	1 (Antikoagulanzen) 5 (Plättchenhemmer)	1	1
Antibiotika zur systemischen Anwendung	3	9	–	–	8	2	–	2
Antidiabetika	–	10	10 (Insuline)	8 (Insuline)	–	3	3	–
Diuretika	–	4	4	4	3 (Antihypertensiva und Diuretika)	–	9	–
β-Adrenozeptor-Antagonisten	–	3	2	7	6	–	7	–
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	–	6	6 (ACE-Hemmer)	10	–	6	6	9
Kalziumantagonisten	–	–	9	9	–	–	5	–
Psycholeptika (dämpfend wirkende Psychopharmaka)	5	–	3	1	4 (atypische Antipsychotika)	–	–	3
Psychoanaleptika (z. B. Antidepressiva)	6	7	5	5	–	–	–	4
Antiparkinsonmittel	7	–	8 (dopaminerge Substanzen)	2	–	–	–	–
Opiode	8	8	–	–	10	4	–	7 (Analgetika)
Analgetika (Nichtopioide)	9	5	7	6	7	–	2 (Antiphlogistika und Antirheumatika)	6 (Antiphlogistika und Antirheumatika)
Antiepileptika	10	–	–	–	5	–	–	8
Hypnotika, Sedativa, Anxiolytika	11	–	–	–	–	8	–	–
Systemische Glukokortikoide	4	–	–	–	–	–	8	–

ven Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmern konnte bisher kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Kalziumantagonisten und Statine konnten tendenziell sogar protektive Effekte zeigen.

Pathophysiologie: Im Rahmen der Prostaglandinsynthesehemmung kommt es zu Mukosaläsionen, zusätzlich können lokale gastroduodenale Toxizitäten auftreten. Die enterohepatische Rezirkulation von NSAR wie Indometacin und Piroxicam erhöht das Risiko [48, 49].

Arzneimittel: Gabapentin, Tapentadol und Psychodelika *Leitsymptom, Diagnosen:* Halluzination und Suizidalität

Gabapentin ist als Erstlinienmedikament des neuropathischen Schmerzes wie Pregabalin fest etabliert. In der klinischen Routine wird Gabapentin häufig in Kombination mit Morphinderivaten zur Potenzierung der analgetischen Wirkung angewendet. Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem bei Patienten mit vorbekannter Depression die Neigung zu Halluzinationen häufig ist und dass das Risiko für Suizidalität unter Gabapentin um das 1,4-fache gesteigert wird [22, 37].

Auch die Kombination von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) wie Citalopram oder Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin und Sertralin mit Opioiden wie Oxycodon kann zu einer signifikanten Erhöhung der Neigung zu Halluzinationen und Suizidalität führen. Sind bei Patienten Psychosen, Depressionen oder Suizidneigungen bekannt, ist diese Kombination streng kontraindiziert und sollte im Rahmen der Notaufnahmeanamnese erfragt werden. Bei den folgenden Behandlungen muss auf diese Problematik hingewiesen werden.

Arzneimittel: (Thiazid-)Diuretika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin; Serotoninwiederaufnahmehemmer wie Citalopram); Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Fluphenazin); Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Valproinsäure); Analgetika (z. B. NSAR); Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin, Vincristin) *Leitsymptom, Diagnose:* Verwirrtheit, Bewusstseinsstrübung, Sturz, Krampfanfälle, Hyponatriämie

Bei bis zu 14,5% der Krankenhausaufnahmen wird eine Hyponatriämie beobachtet, die als Ursache der oben genannten Symptome infrage kommt. Zu den häufigsten Auslösern gehören Thiazid-diuretika, Antidepressiva und Carbamazepin [24].

» Elektrolytstörungen unter Diuretika treten meist in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf

Pathophysiologie: Die Hyponatriämie (Serumnatriumkonzentration < 135 mmol/l) durch Antidepressiva wird häufig durch ein sogenanntes Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) ausgelöst. Es entsteht durch eine pathologisch erhöhte Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH), unter anderem bei einer serotonergen Dysregulation der ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen. Eine Harnkonzentrierung durch Aufnahme von freiem Wasser aus dem Urin in die distalen Nierentubuli und die Sammelrohre, die zu einer Hyponatriämie und Hypoosmolalität des Serums bei gleichzeitig hyperosmolalem Urin führt (hypervolämische Hyponatriämie), ist die Folge. Unter den Diuretika beeinflussen vor allem Thiaziddiuretika den Natriumrücktransport in den Nephronen und bewirken eine gesteigerte Natriuresis mit konsekutiver Diurese. Elektrolytstörungen treten am häufigsten innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn auf. Das Serumnatrium ist daher besonders bei älteren Patienten nach Therapiebeginn regelmäßig zu kontrollieren. Je nach Indikation ist ein Schleifendiuretikum besser geeignet.

Arzneimittelinteraktion

Arzneimittel: Antidepressiva, SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Mirtazapin plus ASS oder Prednisolon *Leitsymptome, Diagnosen:* Blutungsneigung, gastrointestinale (GI) und intrazerebrale Blutung, Ekchymosen, Purpura, Epistaxis

SSRI, SNRI, Fluoxetin in Kombination mit ASS, Phenprocoumon oder neue orale Antikoagulanzen (NOAK) werden häufig bei Notfallpatienten mit Blutungskomplikationen anamnestisch erfasst, ohne in Erwägung zu ziehen, dass diese Kombinationen zu einer Potenzierung der Blutungsrisiken beitragen.

Pathophysiologie: Bei gleichzeitiger Einnahme von Fluoxetin, SNRI, SSRI, Mirtazapin mit ASS, Phenprocoumon oder NOAK ist die Gefahr von Blutungen deutlich erhöht. Sowohl NSAR als auch SSRI können ulzerogen wirken und bei längerer Einnahme gleichzeitig die Thrombozytenaggregation hemmen. Die Freisetzung von Serotonin aus den Thrombozyten spielt eine essenzielle Rolle bei der Regulierung der hämostatischen Antwort auf eine vaskuläre Verletzung. Serotonin wird dabei nicht in den Thrombozyten gebildet, sondern aus dem Blutkreislauf durch Serotonintransporter in die Blutplättchen aufgenommen. In therapeutischer Dosierung blockieren Fluoxetin und andere SSRI die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten. Dies führt langfristig zu einer Verarmung von Serotonin in den Thrombozyten und damit zu einer verminderten Thrombozytenaggregation [2, 16].

Kortikoide führen bereits als Monosubstanz zu einer vermehrten Fragilität der Blutgefäße und potenzieren vor allem in Kombination mit SSRI, SNRI oder Mirtazapin das Blutungsrisiko. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden erhöhte OR für GI-Blutungen unter SSRI (OR 1,6) und SNRI (Venlafaxin; OR 2,9) gefunden. Besonders die Kombinationen NSAR plus SSRI (OR 4,8) und Glukokortikoide plus SSRI (OR 4,0) erhöhten das Risiko. Die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern verringerte das GI-Blutungsrisiko [1, 46].

» NSAR und SSRI können ulzerogen wirken und bei längerer Einnahme die Thrombozytenaggregation hemmen

Die Kombination aus ASS und SSRI erhöht das Blutungsrisiko um bis zu 100%.

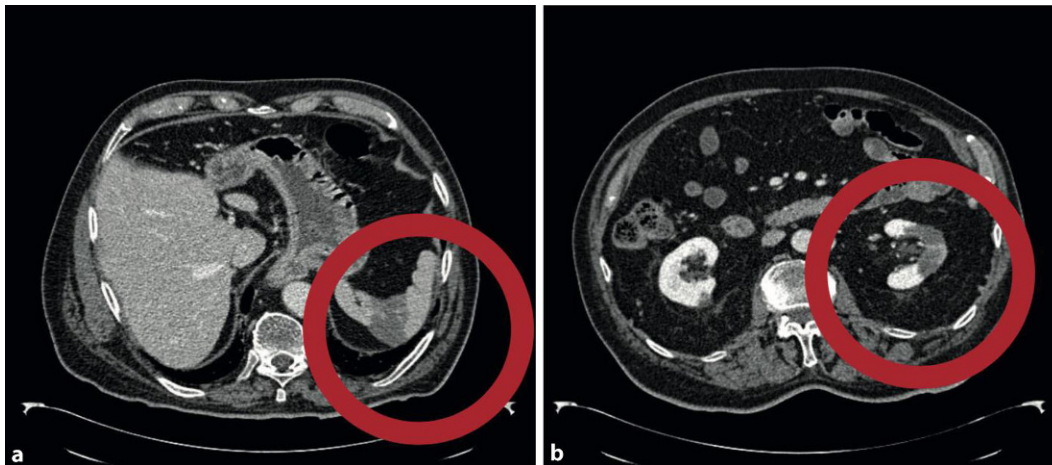


Abb. 2 ◀ Computertomographiebefund eines Milzinfarkts (a; roter Kreis) und Niereninfarkts (b; roter Kreis) bei unzureichender Wirkung neuer oraler Antikoagulanzen aufgrund einer Gastroenteritis

Eine Dosisänderung oder auch Umstellung auf eine andere Substanzklasse wie trizyklische Antidepressiva sollte besonders bei Risikopatienten mit Magenulzera, Hirn- oder GI-Blutungen in der Vorgeschichte erwogen werden.

Leitsymptom, Diagnosen: Serotoninsyndrom

Wenn sich Patienten mit den Leitsymptomen Verwirrung, Akathisie, Tremor, Rigor, Hyperreflexie, Hyperhidrosis, Fieber oder Schüttelfrost und Diarrhö vorstellen, sollten in Assoziation mit einem SSRI die sogenannten Sternbach-Kriterien (oder Hunter-Kriterien) zur klinischen Diagnose eines Serotoninsyndroms führen.

Das Serotoninsyndrom ist durch Veränderungen des autonomen und motorischen Nervensystems sowie kognitive Veränderungen gekennzeichnet, die durch eine erhöhte serotonerge Stimulation ausgelöst werden. Theoretisch kann jede Kombination serotonerger Arzneimittel zu einem Serotoninsyndrom führen. Die toxischste Kombination wäre aber ein serotonerges Arzneimittel mit einem irreversiblen Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer, der dann den Serotoninabbau verhindert [45].

Sertralin und andere SSRI führen zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Serotoninkonzentration durch Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle. Es gibt noch andere Arzneimittel, die durch verschiedene Mechanismen das Serotoninlevel erhöhen können. Infrage kommen unter anderem

alle SNRI, Amphetamine, Johanniskraut, serotonerge Antidepressiva, Selegilin, Linezolid, Moclobemid, Lithium, Triptane und verschiedene Opioide.

Phenylpiperidin-Opioide (Tramadol, Methadon, Pethidin, Fentanyl) können ein Serotoninsyndrom auslösen, wohingegen die Morphinanaloga Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin und Hydromorphon nicht damit assoziiert werden und daher hier als Alternativen infrage kommen [46].

Die zusätzliche Gabe beispielsweise von Linezolid oder anderen MAO-Hemmern ist in dieser Situation strikt kontraindiziert. Und die wichtigste Maßnahme ist das sofortige Absetzen der auslösenden Medikamente.

Arzneimittel: Simvastatin und Amlodipin, Clarithromycin, Erythromycin, Amiodaron, Verapamil, Diltiazem *Leitsymptom, Diagnosen:* Muskelschwäche und Rhabdomyolyse

Simvastatin ist eines der am häufigsten verordneten Statine in Deutschland und daher als Komedikation von besonderer Bedeutung. Aufgrund der zugrunde liegenden Komorbiditäten werden häufig Kalziumantagonisten wie Amlodipin oder Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Diltiazem parallel verordnet oder auch bei Infekten Clarithromycin oder Erythromycin.

Pathomechanismus: Alle genannten Arzneimittel werden über das Enzym Cytochrom P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) metabolisiert, wobei Amlodipin, Amiodaron, Diltiazem, Clarithromycin oder Erythromycin, wie übrigens auch Grapefruitsaft,

dieses Enzym in unterschiedlichem Ausmaß hemmen. Amlodipin wird unter anderem in der Darmmukosa und in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Durch Substratkonkurrenz wird Simvastatin am Enzym verdrängt und es kommt zu einer deutlichen Erhöhung der Simvastatinkonzentration im Plasma, in Abhängigkeit von der jeweiligen Konzentration um mehr als 100 %.

» Durch CYP3A4-Hemmung gelangt ein höherer Anteil von Simvastatin in den systemischen Kreislauf

Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form von Simvastatin, hier kommt es zu einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten beträgt im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Durch CYP3A4-Hemmung gelangt ein höherer Anteil in den systemischen Kreislauf mit dem Potenzial, zu muskulären UAW zu führen.

Im Allgemeinen ist die Gabe von Simvastatin in einer Tagesdosis bis 20 mg bei gleichzeitiger Therapie mit Amlodipin als sicher zu bewerten. Wenn eine Simvastatindosis über 20 mg/Tag notwendig ist, sollte auf Atorvastatin oder eines der CYP3A4-unabhängig metabolisierten Statine Pravastatin, Fluvastatin und Rosuvastatin umgestellt werden [21, 30].

Wenn die Kombination mit Simvastatin nicht vermieden werden kann, muss

MA:	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Gedächtnis	<input checked="" type="checkbox"/> Medioplan lt. HA	<input type="checkbox"/> Überleitungsbogen	<input type="checkbox"/> s. Anlage
	<input type="checkbox"/> Apotheke	<input type="checkbox"/> Nicht eruierbar			
Medikamente:					Indikation bekannt? J / N
<input checked="" type="checkbox"/> Venlafaxin 75 mg	1-1-0				<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Risperidon 1 mg	1-0-1				<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bisoprolol 5 mg	1-0-1				<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ramipril 10 mg	1-0-0				<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Allopurinol 100 mg	0-1-0				<input type="checkbox"/>
Unerwünschtes Arzneimittelereignis:					<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> nein
Medikament(e):	Venlafaxin				
Symptom/Befund:	Hyponatriämie				
Allergie:	<input type="checkbox"/> ja	<input checked="" type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht eruierbar		

Abb. 3 ▲ Krankenblatt zentrale Notaufnahme, Ausschnitt Medikation, unerwünschte Arzneimittelwirkungen

ein engmaschiges Monitoring auf Zeichen einer Myopathie und Rhabdomyolyse erfolgen! Während einer kurzzeitigen Antibiotikatherapie mit Clarithromycin oder Erythromycin kann auch das Pausieren von Simvastatin erwogen werden.

Art der Applikation

Enterale Arzneimittel: NOAK und enterale Resorption *Leitsymptom, Diagnosen:* Blutungsneigung oder Infarkt

NOAK ermöglichen eine orale Antikoagulation, ohne regelmäßige Spiegelbestimmungen durchführen zu müssen. Über- oder Unterdosierungen werden im klinischen Kontext zumeist nur eingeschätzt, sodass im Rahmen jeder Notaufnahmeuntersuchung darauf zu achten ist, ob Zeichen der GI-Blutung, Epistaxis oder Hämatome auftreten.

Pathomechanismus: Kommt es zu einer enteralen Resorptionsstörung, etwa im Rahmen einer akuten Gastroenteritis, so verändert sich der Wirkspiegel unalkulierbar und es können Thrombosen, Embolien oder Infarkte auftreten. Fallberichte über unbeabsichtigte Unterdosierungen und dadurch verursachte Thromboembolien mit Milz- und Niereninfarkten sind die Konsequenz.

Bei allen Patienten mit gestörter enteraler Resorption sollte eine Spiegelbestimmung oder Anti-Xa-Aktivitäts-Messung durchgeführt werden. Alternativ kommt eine Umstellung auf einen anderen Applikationsweg mit sicherer Resorption des Arzneimittels infrage, so etwa eine Umstellung auf niedermolekulare Heparine (NMH), die subkutan appliziert werden, bis die enterale Resorption wieder gewährleistet ist.

Die Komplikation einer solchen UAW mit Milz- und Niereninfarkten unter NOAK-Einnahme während einer Gastroenteritis zeigen die CT-Befunde in **Abb. 2**.

Applikationsintervall bei Kombination von Medikamenten

Arzneimittel: ASS und Ibuprofen *Leitsymptom, Diagnosen:* Symptome des Myokardinfarkts oder ischämischen Schlaganfalls

Pathophysiologie: Wird Ibuprofen vor ASS eingenommen, kommt es zu einer Verhinderung der Wirkung von Acetylsalicylsäure mit der Folge eines erhöhten Infarkttrisikos. ASS acetyliert COX-1, wodurch das Enzym irreversibel gehemmt wird. Es kommt zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Ibuprofen und andere NSAR hemmen COX-1 dagegen nur reversibel. Die Bindungsstellen für ASS, Ibuprofen und die meisten anderen NSAR liegen benachbart innerhalb eines schmalen Bereichs des COX-1-Enzyms. Dadurch kommt es zwischen Ibuprofen und ASS zu einer kompetitiven Wechselwirkung. Somit kann vor ASS eingenommenes Ibuprofen den Zugang von ASS zum Kanal blockieren [13].

ASS sollte daher im zeitlichen Abstand von mindestens 2 h vor Ibuprofen gegeben werden, damit die hemmende Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation erhalten bleibt. Im Medikationsplan ist auf die zeitversetzte Applikation hinzuweisen. ASS protect darf keinesfalls mit Ibuprofen kombiniert werden, da der Zeitpunkt der Freisetzung von ASS hier unbekannt ist! Alternativen wie Coxibe, Paracetamol oder Diclofenac können erwogen werden.

Verordnungskaskade

Arzneimittel: Kalziumkanalblocker und Diuretika *Leitsymptom, Diagnosen:* Beinödeme, Gewichtszunahme, akutes Nierenversagen

Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ wie Amlodipin, Lercanidipin, Nitrendipin oder Nifedipin bewirken eine Vasodilatation an Arterien und Arteriolen und führen damit zu einer erwünschten Nachlastsenkung und Blutdrucksenkung. Der Druck in den Kapillaren erhöht sich allerdings, insbesondere in den Beinen. Dadurch tritt Wasser aus den Gefäßen ins Gewebe und es kommt zu Bein- und Knöchelödem. Hierdurch wird häufig eine sogenannte Verordnungskaskade ausgelöst, indem Medikamente gegeben werden, die eine UAW therapieren sollen. Konkret werden fälschlicherweise dann Diuretika verordnet, die zu einer Elektrolytstörung und Volumendepletion führen können, ohne dass die Beinödeme abnehmen.

Therapie der Wahl wäre neben dem Absetzen oder der Dosisreduktion des Kalziumantagonisten eine Kompressionstherapie und die Kombination mit Angiotensin-converting-enzyme-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(AT₁)-Antagonisten. Hierdurch wird eine postkapillare, venöse Dilatation induziert, die eine Abnahme des intrakapillären Drucks und damit eine Verminderung der Flüssigkeitsabgabe an das Gewebe bewirkt [32, 33].

Ausblick

Um die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Notfallmanagement substanzial zu verbessern, sind neben der Sensibilisierung für diese Thematik auch

Fortbildungen zu den UAW-Erkenntnissen aus den Notaufnahmen sinnvoll.

Die strukturierte Anamnese im Rahmen der Notaufnahme stellt eine Säule der AMTS dar und erfolgt beispielsweise gemäß dem SAMPLER-Schema [39]. Das englische Akronym steht für „symptoms, allergies, medication, past medical history, last oral intake, events prior to incident, risk factors“, zu Deutsch: Symptome, Allergien, Medikation, medizinische Vorgeschichte, letzte Nahrungsaufnahme, dem Vorfall vorausgegangene Ereignisse, Risikofaktoren. In der Medikationsanamnese sollte nicht nur die Medikation an sich, sondern auch die Quelle der Information angegeben werden, beispielsweise Medikationsplan, Selbstauskunft oder Pflegeüberleitbogen. Zusätzlich sollte der Verdacht auf eine UAW inklusive Verdachtsmedikament und assoziierter Symptome vermerkt werden, wie beispielhaft in **Abb. 3** dargestellt.

Eine Hilfestellung hierfür bietet der seit 2016 gesetzlich verankerte bundeseinheitliche Medikationsplan [18, 42], der aber noch nicht bei allen Notaufnahmepatienten verfügbar oder vollständig ist. Der Prozessschritt einer validen Arzneimittelanamnese sollte aktiv in den Notaufnahmen organisiert werden. Denkbar wären unterschiedliche Ansätze beispielsweise mit klinisch pharmazeutischer Unterstützung oder auch mit Unterstützung von Dokumentationsassistenten während der administrativen Aufnahme.

Ideal wäre ein elektronisch abrufbarer und ubiquitär verfügbarer Medikationsplan, da etwa im Notarzteinsatz dieser unter erheblichem Zeitaufwand in der Wohnung gesucht werden muss. Sogenannte „Notfalldosenprojekte“ können derzeit eine Unterstützung bieten, um das Auffinden in der Wohnung zu erleichtern [36].

» Der Mehrwert elektronischer Entscheidungsunterstützungssysteme hängt von deren klinischer Integration ab

Elektronische Entscheidungsunterstützungssysteme stellen eine weitere Hilfe

dar, um im klinischen Einsatz trotz der Vielzahl von Fertigarzneimitteln sichere Entscheidungen treffen zu können [8]. Ihre Anwendung kann zu einer substanzialen Senkung der MF führen, etwa bei der gewichtsadaptierten Dosierung, Vermeidung von Doppelverordnungen, Warnung vor Interaktionen und Dosisanpassungen im Falle von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Die Systeme können aber auch zu neuen Fehlermöglichkeiten führen, wie einer falschen Medikamentenauswahl aus einem Drop-down-Menü. Ein Übermaß unbedeutender Warnungen kann zum Ignorieren wichtiger Warnungen führen oder zur fehlerhaften Unterlassung von Verordnungen [5, 27, 47]. Der Mehrwert elektronischer Entscheidungsunterstützungssysteme kann nur dann genutzt werden, wenn es gelingt, diese in den klinischen Prozess zu integrieren.

Pharmakogenetik

Eine pharmakogenetische Untersuchung ist sinnvoll, wenn die entsprechende genetische Eigenschaft eine individuelle Bedeutung für die Anwendung oder Dosierung eines Arzneimittels hat. Eine vorherige Aufklärung und Einwilligung des Patienten ist Voraussetzung [23]. In Deutschland ist die pharmakogenetische Testung bisher vor allem vor der Anwendung bestimmter antineoplastischer Mittel vorgeschrieben, etwa bei dem Proteinkinaseinhibitor Afatinib. Die Anwendung wird nur bei positivem Test empfohlen, da nur dann die Wirksamkeit wahrscheinlich ist. Noch wenig verbreitet ist die Analyse humaner Leukozytenantigene (HLA) zur Vermeidung von UAW vor dem Einsatz von Arzneimitteln. Pflichttests sind in Deutschland vor der Verordnung von Abacavir (HLA-B*5701) und Carbamazepin (HLA-B*1502) bei Han-Chinesen oder Thai vorgeschrieben, da ein deutlich erhöhtes Risiko schwerer allergischer Hypersensitivitätsreaktionen besteht, falls der genannte HLA-Typ vorliegt. Vor der Gabe von Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur ist ein Pflichttest auf Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel vorgeschrieben. Azathioprin sollte wegen möglicher extremer myelosup-

pressiver Wirkung nicht bei Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel angewendet werden. Vor Verwendung von Brexpiprazol bei Schizophrenie sind ein Test des CYP2D6-Metabolisierungstyps und eine Dosisanpassung für langsame Metabolisierer empfohlen. Bei Prajmalin ist ein Test des CYP2D6-Metabolisierungstyps vor Langzeittherapie vorgeschrieben. Eine nachgewiesene CYP2D6-Defizienz führt zu einer Kontraindikation [9].

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist von vielen Faktoren abhängig, unter anderem von Alter, Nierenfunktion und Komedikation. Ein hinzukommender genetischer Anteil, der ursächlich zu UAW beitragen könnte, rückt zunehmend in den Fokus. Erste Leitlinien zur Dosisanpassung von Arzneimitteln beim Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften wurden vom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) des US-amerikanischen PharmGKB-Netzwerks und der Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) entwickelt [23].

» Spiegelbestimmungen sind besonders für Medikamente mit engem therapeutischem Bereich geeignet

Aktuell am häufigsten in den Kliniken verfügbar sind sogenannte Spiegelbestimmungen zum Drug Monitoring. Diese sind besonders für Medikamente geeignet, die nur über einen engen therapeutischen Bereich verfügen. Nimmt ein Notaufnahmepatient beispielsweise Phenprocoumon (INR-Bestimmung), Digoxin, Digitoxin, Levetiracetam, Valproat, Venlafaxin, NMH/Anti-Xa, Methotrexat, Theophyllin oder Carbamazepin ein, sollte bei jeder Notaufnahmeverstellung eine aktuelle Spiegelbestimmung durchgeführt werden [10].

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass eine automatisierte Umstellung einer ambulanten Medikation auf die Hausmedikation eines Klinikums ohne AMTS-Prüfung schon jetzt als fahrlässig bezeichnet werden kann. Wenn es aufgrund des Zeitdrucks während einer Not-

aufnahmebehandlung nicht möglich ist, alle Medikamente zu recherchieren, sollen solche Wissenslücken im Notarztprotokoll oder Verlegungsbericht der Notaufnahme für die nachfolgende Station vermerkt werden. Diese erhält dann den Auftrag, diese Lücken zu schließen und eine vollständige AMTS-Prüfung durchzuführen.

Trotz zunehmender Digitalisierung wird die Qualität der AMTS weiterhin entscheidend von der Expertise der behandelnden Ärzte abhängen.

Fazit für die Praxis

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler führen regelmäßig zu Notarzteinsätzen und Notaufnahmebehandlungen.
- Bei Notaufnahmepatienten mit antineoplastischen Mitteln/Immunmodulatoren, Antithrombotika, Antipsychotika/Antidepressiva, Antibiotika und Antihypertonika sollten UAW als Behandlungsgrund verstärkt in Betracht gezogen werden.
- Blutung, Synkope, Exsikkose, Sturzereignis, akute Verwirrtheit und Exanthem sind Leitsymptome, die auf UAW hinweisen können.
- Hypoglykämie, Herzrhythmusstörung, Anämie, Elektrolytentgleisung, akutes Nierenversagen und Herzinsuffizienz sind UAW-assoziierte Notaufnahmediagnosen.
- Bei allen Patienten mit Medikation und insbesondere mit Polymedikation sollte eine UAW als Ursache der Beschwerden in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden.
- Eine strukturierte Arzneimittelanamnese und die klinische Prozessintegration von elektronischen Entscheidungsunterstützungssystemen können die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Harald Dormann
Zentrale Notaufnahme, Klinikum Fürth
Jakob-Henle-Straße 1, 90766 Fürth,
Deutschland
harald.dormann@klinikum-fuerth.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Dormann und A. Knüppel-Ruppert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA (2008) Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin Reuptake inhibitors and Venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 65:795. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.795>
2. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB et al (2010) Serotonin Reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 71:1565–1575. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu>
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Fluorchinolone: Entzündungen und Rupturen der Achillessehne.
4. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2004) Mitteilungen: „Aus der UAW-Datenbank“ Suizidalität unter der Behandlung mit 5-Fluorchinolon-Antibiotika. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/42113/Mitteilungen-Aus-der-UAW-Datenbank-Suizidalitaet-unter-der-Behandlung-mit-5-Fluorchinolon-Antibiotika>. Zugegriffen: 9. Nov. 2020
5. Bates DW, Gawande AA (2003) Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 348:2526–2534. <https://doi.org/10.1056/NEJMs020847>
6. BfArM Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe – Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen: Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>. Zugegriffen: 31. Jan. 2021
7. BfArM Presse – Warnhinweise zu fluorchinolonalen Antibiotika: Rote-Hand-Brief informiert über schwerwiegende und lang anhaltende Nebenwirkungen sowie neue Anwendungsbeschränkungen. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2019/pm2-2019.html>. Zugegriffen: 31. Jan. 2021
8. BfArM Statistiken – Arzneimittel – Verkehrsfähige Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM. https://www.bfarm.de/DE/Service/Statistiken/AM_statistik/statistik-verkf-am-zustBfArM.html. Zugegriffen: 8. Nov. 2020

9. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I (2018) Drug hypersensitivity: diagnosis, genetics, and prevention. *Dtsch Aerztebl.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501>
10. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD (2010) Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf* 19:901–910. <https://doi.org/10.1002/pds.1984>
11. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015) Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 38:437–453. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
12. Carnevali L, Krug B, Amant F et al (2013) Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother* 47:1414–1419. <https://doi.org/10.1177/1060028013500939>
13. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of Aspirin. *N Engl J Med* 345:1809–1817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>
14. Crispo JAG, Thibault DP, Willis AW (2019) Adverse drug events as a reason for adult hospitalization: a nationwide readmission study. *Ann Pharmacother* 53:557–566. <https://doi.org/10.1177/1060028018818571>
15. Davis CP (2012) Emergency department visits: we are not prepared. *Am J Emerg Med* 30:1364–1370. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.09.026>
16. Dirkwinkel J, Bschor T (2020) Intrakranielle Blutungen unter Antidepressiva: Erkenntnisse aus neuen systematischen Übersichtsarbeiten und Fall-Kontroll-Studien. *AVP. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/118.pdf>*
17. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A et al (2003) Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 26:353–362. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326050-00004>
18. Dormann H, Maas R, Eickhoff C et al (2018) Der bundeseinheitliche Medikationsplan in der Praxis. *Bundesgesundheitsblatt* 61:1093–1102. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2789-9>
19. Dormann H, Sonst A, Müller F et al (2013) Adverse drug events in older patients admitted as an emergency. *Dtsch Aerztebl.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0213>
20. Dubrall D, Schmid M, Alešič E et al (2018) Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion. *Dtsch Aerztebl.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0393>
21. Farker K (2015) Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine. *Arzneiverordn Prax* 42:162–164
22. Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M et al (2014) Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology* 42:107–120. <https://doi.org/10.1159/000356807>
23. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. In der Fassung vom 25. 11. 2016, veröffentlicht und in Kraft getreten am 06. 12. 2016. *Bundesgesundheitsblatt* 60:472–475. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2523-z>

24. Hensen J (2010) Hyponatremia. Dtsch Aertzebl. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0709a>
25. Just KS, Dormann H, Böhme M et al (2020) Personalising drug safety—results from the multi-centre prospective observational study on Adverse Drug Reactions in Emergency Departments (ADRED). Eur J Clin Pharmacol 76:439–448. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02797-9>
26. Just KS, Dormann H, Schurig M et al (2020) The phenotype of adverse drug effects: do emergency visits due to adverse drug reactions look different in older people? Results from the ADRED study. Br J Clin Pharmacol 86:2144–2154. <https://doi.org/10.1111/bcp.14304>
27. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW (2003) Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. Arch Intern Med 163:1409. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.12.1409>
28. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ et al (2008) Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med 168:1890–1896. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.3>
29. van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Heerings RMC et al (2003) Increased risk of Achilles tendon rupture with Quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. Arch Intern Med 163:1801. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.15.1801>
30. Lipp H-P (2016) Wechselwirkung zwischen Amlodipin und Simvastatin wird häufig übersehen. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/01/21/amlodipin-und-simvastatin-interaktion-des-jahres-2015>. Zugegriffen: 15. Nov. 2020
31. Lohmüller J, Telschow C (2019) GKV-Arzneimittelindex: Arzneiverbrauch nach Altersgruppen 2018. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_verbrauch_altersgruppen_2018.pdf
32. Makani H, Bangalore S, Romero J et al (2011) Effect of Renin-Angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. Am J Med 124:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.08.007>
33. Mayer S, Ziegler M (2017) Nebenwirkung Ödeme. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-20-2017/nebenwirkung-oedeme>. Zugegriffen: 8. Febr. 2021
34. Meier F, Maas R, Sonst A et al (2015) Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. Pharmacoepidemiol Drug Saf 24:176–186. <https://doi.org/10.1002/pds.3663>
35. Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Gómez de Olea B et al (2020) Urgent hospital admissions caused by adverse drug reactions and medication errors—a population-based study in Spain. Front Pharmacol. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00734>
36. Müller C (2017) Notfalldose: Rettung aus dem Kühlschrank. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/08/25/notfalldose-rettung-aus-dem-kuehlschrank>. Zugegriffen: 7. Nov. 2020
37. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM et al (2010) Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 303:1401. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.410>
38. Rosanova M, Petrucco V (2010) Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis. Arch Argent Pediat 108(6):524–531
39. Schmitz-Eggen L SAMPLER-Anamnese: Dem Notfall auf den Grund gehen | rettungsdienst.de. <https://www.rettungsdienst.de/tipps-wissen/sampler-anamnese-dem-notfall-auf-den-grund-gehen-54340>. Zugegriffen: 9. Nov. 2020
40. Schneeweiss S, Hasford J, Göttinger M et al (2002) Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol 58:285–291. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0467-0>
41. Schurig AM, Böhme M, Just KS et al (2018) Adverse drug reactions (ADR) and emergencies. Dtsch Aertzebl. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0251>
42. Schwenzer S (2017) Der bundeseinheitliche Medikationsplan. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201701/011h/index.php>. Zugegriffen: 7. Nov. 2020
43. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R (2009) Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. Int J Antimicrob Agents 33:194–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.004>
44. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI et al (2016) US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014. JAMA 316:2115. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>
45. Sternbach H (2003) Serotonin syndrome: How to avoid, identify, & treat dangerous drug interactions. Curr Psychiatry 2:14–24
46. Strobach D (2012) Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. AMT 30:83–92
47. Vélez-Díaz-Pallarés M, Pérez-Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T (2018) Systematic review of computerized prescriber order entry and clinical decision support. Am J Health Pharm 75:1909–1921. <https://doi.org/10.2146/ajhp170870>
48. Vieth M (2006) NSAR-Kolopathie. Pathologie 27:65–72. <https://doi.org/10.1007/s00292-005-0810-1>
49. Wirth H, Hürlimann R, Flückiger T (2006) NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Swiss Med Forum. <https://doi.org/10.4414/smfm.2006.05816>

53. Münsteraner Anästhesie Symposium

25.–27.11.2021, Münster

Vom 25.–27.11.2021 veranstaltet der „Wissenschaftliche Kreis der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Münster e.V.“ in Zusammenarbeit mit der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF) das 53. Münsteraner Anästhesie Symposium. Nach der Pandemie-bedingten Absage unseres Symposiums im Jahr 2020 freuen wir uns ganz besonders, Sie wieder als Gäste begrüßen zu dürfen! Das diesjährige Symposium wird als virtueller Kongress stattfinden. Unser diesjähriges Leitthema

„Wa(h)rum?“

soll die Notwendigkeit einer fortwährend kritischen Auseinandersetzung mit unserer alltäglichen Routine widerspiegeln. Der stetige Diskurs und das Hinterfragen liebgehabter und vertrauter Handlungsweisen ist die Basis für die Weiterentwicklung unserer klinischen Praxis mit dem Ziel der bestmöglichen Behandlung unserer Patienten. Wir haben das diesjährige Leitthema zudem bewusst als Frage formuliert, um zum Ausdruck zu bringen, dass eine kritische und informierte Begegnung und Diskussion miteinander zur Wahrheitsfindung beiträgt und einen notwendigen Gegenpol in einer zunehmend post-faktischen Zeit darstellt. Wir sind der Auffassung, dass auch insbesondere die Darstellung und Instrumentalisierung medizinischer Sachverhalte im Kontext der Corona-Pandemie allen Beteiligten abermals vor Augen geführt hat, wie wichtig der kritische und Fakten-basierte Umgang mit medizinischen Entscheidungen in der Praxis ist.

Auskunft:

Wissenschaftlicher Kreis der Klinik für Anästhesiologie und operativer Intensivmedizin der Universität Münster e.V.
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1,
48149 Münster
Tel.: 0251-83-47257
kongress@anit.uni-muenster.de