

Arzneimittel- Nebenwirkungen

Eine organbezogene Übersicht

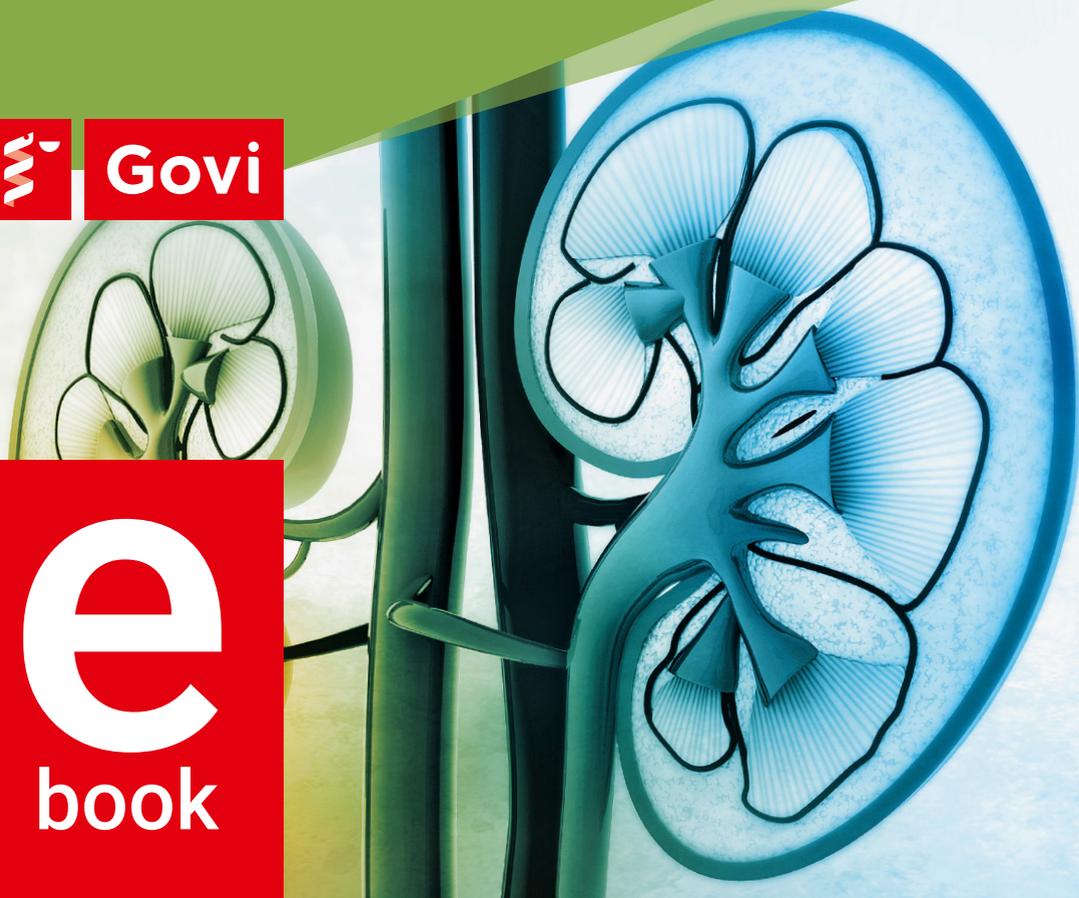
Dirk Keiner

Cordula Lebert



Govi

e
book



Arzneimittel-Nebenwirkungen

Eine organbezogene Übersicht

Dirk Keiner

Cordula Lebert

ISBN 978–3-7741–1670-2 (E-Book, ISBN 978–3-7741–1671-9)

Dieses Werk wurde 2014 begründet von Hartmut Morck und Egid Strehl.

© 2023 Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH,
Apothekerhaus Eschborn, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn
avoxa.de, govi.de

Alle Rechte vorbehalten.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotografie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Titelbild: © hywards - stock.adobe.com

Satz: Fotosatz Buck, Zweikirchener Str. 7, 84036 Kumhausen

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis

Medizin und Pharmazie als Wissenschaft sind ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, dass diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Leser aufgefordert, die Packungsbeilage oder die Fachinformation der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die von zuständigen Behörden in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Alle Angaben ohne Gewähr.

Geschützte Handelsnamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die erwähnten Handelspräparate wurden lediglich beispielhaft bzw. aus didaktischen Überlegungen heraus gewählt. Produktbezeichnungen und Warenzeichen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird an einigen Stellen auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Vorwort

Die Kenntnis und die Überwachung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen wichtige pharmazeutische Handlungsfelder im Medikationsmanagement dar. Es bestehen zahlreiche Anforderungen in bezug auf den UAW-Meldeprozess.

Im Rahmen der individualisierten Therapieentscheidung stellt bei der Auswahl der Arzneistoffe das Nebenwirkungsprofil einen relevanten Sicherheitsaspekt dar. UAWs gehen mit zahlreichen Risiken einher wie höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, unnötigen Wiedereinweisungen sowie erhöhten Gesundheitsausgaben.

Die Identifizierung sowie die Zuordnung einer UAW ist thematisch wie zeitlich herausfordernd. Angehörige von Gesundheitsberufen erkennen manchmal nicht, dass eine UAW aufgetreten ist, indem sie die Beschwerden oder Symptome der Patienten als geringfügig und irrelevant oder im Zusammenhang mit dem Fortschreiten ihrer Erkrankungen fehlinterpretieren. Dies könnte erklären, warum viele UAW nie erkannt werden.

Apotheker genießen eine hohe Anerkennung für ihre Rolle bei der Umsetzung von Pharmakovigilanz-Prinzipien und der Meldung von UAWs in ihrer täglichen Praxis. Dem sollten wir gerecht werden. Nebenwirkungen durch Arzneimittel treten im Apothekenalltag als arzneimittel-bezogene Probleme oft in Erscheinung mit einem Anteil je nach Studiendesign und -größe zwischen 11 Prozent (APO-AMTS-Projekt) und 25 Prozent (AWATAR-Studie).

Dieses Werk verbindet meist häufige Arzneimittelnebenwirkungen in einem sich auch veränderten therapeutischen Umfeld mit Praxistipps und Fallbeispielen. Die strukturierte Darstellung anhand von Körperregionen erleichtert die Identifizierung sowie Zuordnung von UAWs innerhalb eines polypharmazeutischen Umfeldes. Dabei haben wir unseren Schwerpunkt auf die erwachsenen Patienten gelegt.

Nutzen Sie die gemeinsame Abstimmung mit den ärztlichen Kollegen für eine effektive und sichere patientenindividualisierte Arzneimitteltherapie. Ein gezieltes „Abfragen“ von UAWs wird der Patient nicht gewöhnt sein. Es stellt aber den wichtigsten Zugang zu UAWs dar.

Die inhaltliche Ausgestaltung erfolgte in Zeiten der COVID-19-Pandemie, also in einer Zeit, wo viel über Risiken und Nebenwirkungen von Impfstoffen geredet, geschrieben und diskutiert wurde. Bringen Sie sich aktiv ein in die breite Nebenwirkungsdiskussion von alten wie neuen Arzneistoffen bzw. Therapiestrategien. Der Patient wird es Ihnen sicherlich danken.

Frühjahr 2023

Die Herausgeber

Inhalt

Vorwort	5
Abkürzungsverzeichnis	14
1 Einführung	17
1.1 Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)	18
1.1.1 Meldepflicht	20
1.2 Definition und Charakteristika unerwünschter Arzneimittelwirkungen	21
1.2.1 Definitionen	21
1.2.2 Häufigkeit von UAW	22
1.2.3 Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	22
1.2.4 Ursachen und Angriffsorte	25
1.3 Organspezifischer Blick	27
1.4 Polymorphismen	29
1.4.1 Irinotecan	29
1.4.2 5-Fluorouracil und Prodrugs	29
1.4.3 Tamoxifen	30
1.4.4 Trizyklische Antidepressiva	30
1.4.5 Isoniazid	31
1.4.6 Clopidogrel	31
1.4.7 Codein	31
1.4.8 Siponimod	32
1.5 Geschlechterspezifische Aspekte	33
1.5.1 Körperliche Unterschiede	33
1.5.2 Pharmakokinetische Effekte	34
1.5.3 Pharmakodynamische Effekte	34
1.5.4 Psychosoziale Effekte	35
1.6 Literatur Kapitel Einführung	36

2	Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem (ZNS)	40
2.1	Anatomie Gehirn und Rückenmark	40
2.1.1	Blut-Hirn-Schranke	41
2.2	Risikofaktoren für UAW	43
2.3	Ursachen und Mechanismen	43
2.4	Frühe Symptome	43
2.5	Pharmakotherapie ausgewählter ZNS-Erkrankungen	44
2.5.1	Antikonvulsiva	44
2.5.2	Parkinsontherapeutika	45
2.5.3	Antidepressiva	45
2.6	Ausgewählte Arzneistoffe mit UAW am ZNS	47
2.6.1	Diphenhydramin	47
2.6.2	Doxylamin	47
2.6.3	Loperamid	47
2.6.4	Pregabalin	48
2.6.5	Xylometazolin	48
2.7	Ausgewählte UAW am ZNS	48
2.7.1	Schlafstörungen	48
2.7.2	Enzephalopathien und Anfallsleiden	49
2.7.3	Kopfschmerz	52
2.7.4	Schwindel/Kognitive Störungen	53
2.7.5	Serotonin-Syndrom	55
2.7.6	Malignes neuroleptisches Syndrom	57
2.8	Ausgewählte UAW am peripheren Nervensystem	58
2.8.1	Neuropathien	58
2.8.2	Muskelkrämpfe/Myalgien	59
2.9	Literatur Kapitel ZNS	59
3	Nebenwirkungen am Herzen	62
3.1	Einleitung	62
3.2	Anatomie	63
3.3	Vorhofflimmern	63
3.4	Herzinsuffizienz	66

3.5	QT-Zeitverlängerung	67
3.6	Kardiovaskuläre UAW ausgewählter Arzneimittelklassen	72
3.6.1	Onkologika	72
3.6.2	Psychopharmaka	78
3.7	Risiko Überdosierung	80
3.8	Literatur Kapitel Herz	81
4	Nebenwirkungen an der Lunge	83
4.1	Einleitung	83
4.2	Anatomie	85
4.3	Arten von Schädigungen	86
4.3.1	Diffuse Lungenschäden/Interstitielle Lungenerkrankung	88
4.3.2	Diffuser Alveolarschaden	89
4.3.3	Eosinophile Lungenerkrankungen	89
4.3.4	Systemischer Lupus erythematoses	90
4.3.5	Kryptogen organisierenden Pneumonie (COP)	90
4.3.6	Husten	91
4.3.7	Bronchialobstruktion	91
4.3.8	Pleuraerkrankungen	92
4.4	Ausgewählte Arzneistoffe mit UAW an der Lunge	92
4.4.1	Amiodaron	92
4.4.2	Antirheumatika	92
4.4.3	Statine	95
4.4.4	Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel	95
4.4.5	Nitrofurantoin	96
4.4.6	Phytopharmaka	96
4.4.7	Onkologika	97
4.5	Literatur Kapitel Lunge	103
5	Nebenwirkungen an der Niere	107
5.1	Anatomie der Nieren und Harnbildung	107
5.1.1	Ermittlung der Nierenleistung	108
5.2	Aufgaben und Funktion der Nieren	109
5.2.1	Exkretion	109

5.2.2	Retention	110
5.2.3	Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes	110
5.2.4	Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes	110
5.2.5	Weitere Funktionen	110
5.3	Nephrotoxizität von Arzneimitteln	110
5.3.1	Angriff auf renale Blutgefäße	113
5.3.2	Glomerulonephritis	115
5.3.3	Schäden an den Tubuli	115
5.3.4	Interstitielle Nephritis	116
5.3.5	Nephrotoxizität der β -Lactam-Antibiotika	117
5.3.6	Tumorlyse-Syndrom – der onkologische Notfall	118
5.3.7	Analgetika-Nephropathie	119
5.3.8	Chinesische Heilkräuter	120
5.3.9	Anthrachinone	120
5.4	AMTS – Kurzepfehlungen für das Medikationsmanagement	120
5.5	Literatur Kapitel Niere	124
6	Nebenwirkungen an der Leber	126
6.1	Einführung	126
6.2	Anatomie	127
6.3	Funktionen	128
6.3.1	Vielfältige Aufgaben	128
6.3.2	Entgiftung	128
6.4	Leberschäden und -erkrankungen	129
6.4.1	Symptome	129
6.4.2	Ursachen	129
6.5	Arzneimittelbedingte Leberschäden	129
6.5.1	Risikofaktoren	129
6.5.2	Pathophysiologie	130
6.5.3	Mechanismen	131
6.5.4	Arten der Leberschädigung	133
6.5.5	Diagnostik	133
6.5.6	Therapie	137
6.5.7	Prävention	137

6.6	Leberschäden ausgewählter Arzneimittel	138
6.6.1	Paracetamol	138
6.6.2	Antibiotika	139
6.6.3	Tuberkulostatika	140
6.6.4	Phytopharmaka	141
6.6.5	Metamizol	143
6.7	Literatur Kapitel Leber	144
7	Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt	145
7.1	UAW im Mund	145
7.1.1	Mundsoor (Orale Candidiasis)	146
7.1.2	Geschmacksstörungen/Mundtrockenheit	147
7.1.3	Karies	148
7.2	UAW an der Speiseröhre (Ösophagus)	148
7.3	UAW im Magen	149
7.3.1	Dyspepsie	149
7.3.2	Gastritis	149
7.3.3	Ulkus	150
7.4	UAW im Darm	150
7.5	Häufige oder schwerwiegende UAW von Arzneimittelgruppen	151
7.5.1	Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)	151
7.5.2	Prophylaxe gastrointestinaler UAW	154
7.5.3	Opioide	156
7.5.4	Antibiotika	157
7.5.5	Arzneimittel mit Wirkung auf das enterische Nervensystem	160
7.5.6	Antidiabetika	163
7.5.7	Zytostatika	164
7.5.8	Antikoagulanzen	171
7.5.9	Eisenpräparate	172
7.5.10	Bisphosphonate	173
7.6	Literatur Kapitel GIT	173

8 Nebenwirkungen an der Haut	177
8.1 Einführung	177
8.2 Arzneimittelexantheme (Ausschläge)	178
8.2.1 Nesselsucht (Urtikaria)	179
8.3 Angioödem	179
8.4 Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)	180
8.5 Haarverlust (Effluvium)	181
8.6 Kutane UAW durch Targeted Therapie	183
8.7 Hautkrebs	186
8.8 Hautverfärbung/Pigmentierung	187
8.9 Pruritus (Juckreiz)	188
8.10 Reaktionen an der Injektionsstelle	188
8.11 Schwerwiegende Arzneimittelreaktionen	189
8.12 Kutane UAW durch Biologika	191
8.13 HLA-assoziierte Arzneimittelereignisse	192
8.14 Gewebeschäden durch Extravasation	193
8.15 Photosensitivität	194
8.16 Hautreaktionen durch transdermale therapeutische Systeme (TTS)	197
8.17 Literatur Kapitel Haut	197
9 Nebenwirkungen am Knochen	201
9.1 Arzneimittel mit knochenkatabolen Grundeffekten	204
9.1.1 Antazida/Säureblocker	204
9.1.2 Antibiotika	205
9.1.3 Antidepressiva	205
9.1.4 Antiepileptika	206
9.1.5 Antikoagulanzen	206
9.1.6 Antiretrovirale Therapie (ART)	208
9.1.7 Antipsychotika (Neuroleptika)	208
9.1.8 Dopaminerge Mittel	208
9.1.9 Erythrozytenkonzentrate	209
9.1.10 Orale Antidiabetika	209

9.1.11	Glucocorticoide (inhalativ)	210
9.1.12	Laxanzien	212
9.1.13	NSAR	212
9.1.14	Schilddrüsenhormone	212
9.1.15	Vitamin A	212
9.1.16	Antiöstrogene und Aromatasehemmer	213
9.1.17	Onkologika	213
9.1.18	Antihypertensiva	215
9.2	Arzneimittel mit knochenanabolen Grundeffekten	216
9.2.1	Bisphosphonate	216
9.2.2	RANKL-Antikörper	217
9.2.3	Statine	217
9.3	Literatur Kapitel Knochen	217
10	Nebenwirkungen am Auge	220
10.1	Häufige Augenbeschwerden	224
10.1.1	Sehstörungen	224
10.1.2	Trockenes Auge	224
10.1.3	Konjunktivitis	226
10.1.4	Hyperämie	227
10.1.5	Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)	227
10.1.6	Glaukom	228
10.1.7	Keratitis	228
10.1.8	Optikusneuritis	229
10.1.9	Optikusneuropathie	229
10.1.10	Okulogyre Krise	229
10.1.11	Uveitis	230
10.2	UAW ausgewählter AM-Gruppen am Auge	230
10.2.1	Analgetika	230
10.2.2	Antiallergika	230
10.2.3	Antiepileptika	231
10.2.4	Antiinfektiva	231
10.2.5	Onkologika	233
10.2.6	TNF- α -Blocker	234
10.2.7	Anti-VEGF-Therapie (Angiogenese-Inhibitor)	235

10.2.8	Bisphosphonate	236
10.2.9	Glaukomtherapeutika	236
10.2.10	Glucocorticoide	237
10.2.11	Herzglykoside	238
10.2.12	Interferone	238
10.2.13	Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer	239
10.2.14	Statine	240
10.2.15	Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel	240
10.3	Literatur Kapitel Auge	240
11	Blutbildveränderungen und Elektrolytverschiebungen	243
11.1	Anämie	245
11.2	Agranulozytose	245
11.3	Beeinflussung der Thrombozyten	246
11.3.1	Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie	246
11.4	Elektrolytverschiebungen	247
11.4.1	Hyponatriämie	252
11.4.2	Hypokaliämie	253
11.4.3	Hyperkaliämie	254
11.4.4	Hypomagnesiämie	255
11.4.5	Hypermagnesiämie	255
11.5	Literatur Kapitel Blutbild	256
12	Nebenwirkungen am Ohr	259
12.1	Einführung	259
12.2	Anatomie	259
12.3	Risikofaktoren	261
12.4	Hörverlust	265
12.5	Tinnitus	266
12.6	Schwindel/Benommenheit	266
12.7	Literatur Kapitel Ohr	267
13	Stichwortverzeichnis	269

Abkürzungsverzeichnis

→	Siehe Abschnitt/ Kapitel
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AGEP	akute generalisierte exanthematische Pustulose
AI	Aromatase-Inhibitoren
AIN	Aktute interstitielle Nephritis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AN	Analgetika-Nephropathie
ANV	Akutes Nierenversagen
APS	Aktionsbündnis Patientensicherheit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATN	akute Tubulusnekrose
ATP	Adenosin-Triphosphat
BAL	Bronchioalveoläre Lavage
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesamt für Risikobewertung
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BIP	Bleomycininduzierte Pneumonie
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMP	Bone morphogenetic protein
BRONJ	Bisphosphonat-induzierte Osteonekrosen des Kiefers
CDI	Clostridium difficile Infektion
CIN	Chemotherapie induzierte Neuropathie
CIP	Checkpoint-Inhibitor-Pneumonitis
COMT	Catechol-O-Methyltransferase

COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
DAD	Diffuser Alveolarschaden
DILD	Drug-induced interstitial lung disease
DILI	Drug induced liver injury
DITP	Drug-induced thrombocytopenia
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DPLD	Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen
DPR	Deutscher Pflegerat
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Hypersensitivitäts-syndrom)
DTP	Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
EMB	Ethambutol
ENS	Enteritisches Nervensystem
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FI	Fachinformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBFDE	generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem
GC	Glucocorticoid
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinal
GIT	Gastrointestinaltrakt
HDAC	Histondeacetylase
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILD	Interstitial lung disease
INH	Isoniazid
KAM	Komplementäre Arzneimittel
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LUFU	Lungenfunktionsdiagnostik

MOH	Medication overuse headache
MTX	Methotrexat
NCI	National Cancer Institute
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NNH	Number needed to harm
NRTI	Nucleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NSCLC	non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSF	nephrogene systemische Fibrose
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
OIO	Opioid-induzierte Obstipation
OPV	oraler Polio-Impfstoff
OR	Odds Ratio
PA	Pyrrolizidin-Alkaloide
PCM	Paracetamol
PET	Positronenemissionstomographie
P-GP	P-Glykoprotein
PNP	Polyneuropathien
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
RKI	Robert-Koch-Institut
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
Td	Tetanus-Diphtherie-Impfung
TdP	Torsade de Points
TEN	toxisch epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitoren
TZA	Tricyclische Antidepressiva
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glukuronosyl-Transferasen
ULN	Upper limit of normal
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

Kein Arzneimitteleinsatz ohne Risiko – mal mehr, mal weniger. Doch genau hier liegt die Herausforderung für Ärzt:innen, Apotheker:innen und die Patient:innen im Alltag. Arzneimittelnebenwirkungen verringern die Lebensqualität der Patient:innen und führen zu Adhärenzminderung [34, 37]. Die Reaktion auf eine Nebenwirkung ist jedoch nur möglich, wenn diese bekannt ist und erkannt wird. Studien zufolge setzen 20 % der Patient:innen ihre Arzneimittel nebenwirkungsbedingt ab, ohne dass das ärztliche Fachpersonal Kenntnis davon hat [37].

Die Bemühungen, dass Patient:innen selbst unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden können, gehen in die richtige Richtung. Analysen von Spontanberichten zeigen auch die Notwendigkeit dieser Nebenwirkungsberichte, da Patient:innen über andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichten als ärztlich ausgebildete Personen [15]. Zudem werden über die Spontanberichte seltene Nebenwirkungen und solche, die nur bei bestimmten vulnerablen Patient:innen oder erst nach längerer Anwendung auftreten, erfasst, die in der klinischen Prüfung nicht detektierbar sind (Fallgrößen, Studiendauer, Ausschlusskriterien). Neben Netzwerk-Metaanalysen, Metaanalysen und Reviews sind für die Signaldetektion Fallserien und Case Reports sowohl für die Nebenwirkungsbewertung nutzbar als auch für die Beurteilung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Pharmakovigilanzdaten sind dabei ebenfalls sehr hilfreich und in der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen unter <http://www.adrreports.eu/> [20] transparent nach Handelsnamen (Produkten) oder Wirkstoffen (Substanzen) und weiteren Aspekten aktuell selektierbar. Eine Auswertung der nunmehr integrierten deutschen Datenbank liegt mit Angaben zur Hepatotoxizität, Nierenversagen und QT-Zeitverlängerung vor [8].

Die niederländischen Pharmakovigilanzdaten zeigen am Beispiel der Statine sehr eindrucksvoll die Nebenwirkungsunterschiede zwischen Frau und Mann [12]. Auch in VigiBase, der Datenbank der WHO für individuelle Nebenwirkungsmeldungen, fanden sich bei mehr als 15 Millionen Meldungen bei Frauen insgesamt mehr Nebenwirkungen, jedoch lag die Zahl der Berichte zu tödlichen Nebenwirkungen bei Männern höher als bei Frauen (6,7 % vs. 4,2 %) [50]. Geschlechterspezifische Aspekte werden am Ende dieses Kapitels dargestellt. Sie sind im Alltag vor allem im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit sowie das Nebenwirkungsrisiko zu berücksichtigen. Arzneigruppenspezifische Unterschiede wie bei Antidiabetika [27] sollten dann auch in Leitlinien aufgenommen werden, wie das Leitlinien-Update 2019 der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zeigt [29]. Auch Nebenwirkungslisten bei den Arzneimitteln sollten bekannte Geschlechtsunterschiede beinhalten [52].

Nebenwirkungen in der Apotheke wurden im APO-AMTS-Projekt bei 323 Medikationsanalysen (Typ 2a) zwischen Oktober 2016 und November 2017 als dritthäufigstes arzneimittelbezogenes Problem nach Interaktionen und ungeeigneter Dosierung dokumentiert [53].

Mit mehr als 6 % gehören UAW zu den häufigsten Ursachen für Gesundheitsprobleme, die schwerwiegend genug sind, um zu einem ungeplanten Krankenhausbesuch zu führen. Die Prävalenz für das Aufsuchen einer Notfallaufnahme liegt nach einer Analyse von 4 deutschen Zentren bei 6,5 %. Von den als wahrscheinlich eingestuften Auslöser für UAW waren Antithrombotika, Antihypertensiva (ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Betablocker, Diuretika) Anti-

depressiva, Analgetika (Opioide, periphere Analgetika) und Antineoplastische-/immunmodulierende Arzneistoffe die am häufigsten vermuteten Auslöser. Patienten mit Verdacht auf UAW verwendeten durchschnittlich sieben verschiedene Wirkstoffe (Bandbreite von 1 bis 18) gleichzeitig an. Die Zahl der eingenommenen Medikamente nahm mit zunehmendem Alter zu [54]. Ebenfalls ist die pharmakogenomische Variabilität (→ Kap. 1, „Polymorphismen“) mit Effekten auf spezifische UAWs zu beachten wie bei Clopidogrel, Codein, PPIs oder Sulfonylharnstoffen. So könnten schwerwiegenden UAWs verhindert und die Arbeitsbelastung in Notaufnahmen verringert werden [55]. Die Sensibilisierung für arzneimittelbezogene Probleme, unterstützt durch die Nutzung des Medikationsplans, wird einen wichtigen Beitrag zur zukünftigen Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit leisten.

Praxistipp

Jede auftretende Nebenwirkung ist dem behandelnden Arzt zurückzumelden. Das gilt besonders bei onkologischen Therapien [1]. Das betrifft jeden Verdachtsfall sowie jede nicht vorschriftsmäßige Anwendung mit oder ohne Nebenwirkungen.

1.1 Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist laut dem BfArM die Gesamtheit aller Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für Patient:innen bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.

Seit 2016 existiert ein Aktionsplan, um dieses Ziel zu erreichen. Die thematischen Schwerpunktthemen sind (BfArM):

- Sensibilisierung von Patient:innen, Ärzt:innen, Apotheker:innen, Pflegenden und der Öffentlichkeit für vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie,
- Verbesserung der Informationen über Arzneimittel, Kennzeichnung von Arzneimitteln,
- Dokumentation der Arzneimitteltherapie und Messung der Arzneimitteltherapiesicherheit,
- Strategien zur Verbesserung der Sicherheit des Arzneimitteltherapieprozesses,
- Forschung im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit und
- Organisation der Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans durch eine Koordinationsgruppe, bestehend aus AkdÄ, ABDA, ADKA, APS, BMG, DKG, DPR, KBV und Patient:innen-Verbänden.

Das wichtigste Ergebnis ist die Einführung des bundeseinheitlichen **Medikationsplans** in Papierform durch Vertragsärzt:innen, wenn mindestens drei verordnete Arzneimittel gleichzeitig angewandt werden.

Die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten, wird als **Pharmakovigilanz** bezeichnet.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Meldung von potenziellen oder tatsächlichen **Medikationsfehlern**. Ein Medikationsfehler umschließt laut EU-Definition ein unabsichtliches Handeln im Medikationsprozess, das zu einer Schädigung der Patient:innen führt oder aber führen

könnte und Fehler aller Beteiligten (Ärzt:innen, Pflege, Apotheker:innen Patient:innen, Angehörige) umfasst. Medikationsfehler sollten zentral gemeldet werden. Auch hierfür existieren Meldebögen, die auf der Internetseite der AKDÄ heruntergeladen werden können. In vielen Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen haben sich dezentrale Meldesystem im Rahmen eines Fehlermanagements (von Fehlern anderer lernen) bewährt, die auf lokalspezifische Situationen/Umstände eingehen können.

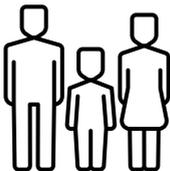
Ein Medikationsprozess beinhaltet alle Stufen der Arzneimitteltherapie:

- Arzneimittelanamnese,
- Verordnung,
- Patient:innen-Information,
- Selbstmedikation,
- Verteilung/Abgabe,
- Anwendung (Applikation/Einnahme),
- Dokumentation,
- Therapie-Überwachung/AMTS-Prüfung,
- Kommunikation/Abstimmung und
- Ergebnisbewertung.

Im Krankenhaus kommt im Rahmen von AMTS den (Stations-) Apotheker:innen eine besondere Bedeutung zu, deren Nutzen in Studien belegt werden konnte. Durch die Teilnahme an Visiten, einer routinemäßigen Sichtung der Verordnungen, die Prüfung der Aufnahme- und Entlassmedikation und die Unterstützung bei der Erstellung von Therapiestandards können Medikationsfehler vermieden werden, die Verweildauer verkürzt und Kosten gesenkt werden. Der Anteil pharmazeutischer Interventionen durch Nebenwirkungen ist im Closed-Loop-Medikationsmanagementprozess jedoch gering (0,3 %) [56].

Medikationsfehler in der Praxis sind beispielsweise Verwechslungen durch Look- und Soundalikes, die zu ernsten und potenziell lebensbedrohlichen Situationen führen können. Auch digitale Freitextverordnungen von Arzneistoffen sind im Alltag riskant.

Fallbeispiel



© tentacula-stock.adobe.com

Frau, 76 J.

Bei der Aufnahme ins Krankenhaus wird im Rahmen der Arzneimittel-Anamnese Eferox® 10 angegeben und in die Kurve übernommen. Tatsächlich handelt es sich aber um Exforge® 10.

Die Patientin soll Digoxin 0,2 mg nach Therapiestart auf der Intensivstation auf der chirurgischen Normalstation erhalten. Im Freitext als Sonderanforderung wurde Digitoxin 0,2 mg eingegeben. Nach Arzt-rücksprache war jedoch Lanicor (Digoxin) 0,25 mg richtig.

Praxistipp

Durch den bundeseinheitlichen Medikationsplan und die weitere Digitalisierung im Gesundheitswesen sind fehlerhafte Aufnahmen/Abschriften der Verordnungen oder Namensverwechslungen von Medikamenten weniger wahrscheinlich. Dennoch sollte bei der Rezeptabgabe der Abgleich mit dem Medikationsplan erfolgen. Das gilt vor allem bei Wirkstoff-Verordnungen.

1.1.1 Meldepflicht

Die **Meldepflicht** für Apotheker:innen als freier Heilberuf ist im Heilberufsgesetz der jeweiligen Bundesländer verankert (Berufsordnung) und erfolgt mittels Meldebogen an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Die Meldungen sind wichtig und dienen vor allem:

- der Entdeckung bislang unbekannter und seltener Nebenwirkungen,
- der Erfassung von Sicherheitsproblemen neuer Arzneimittel im klinischen Alltag,
- der Überwachung bekannter Arzneimittel
- und der Erfassung typischer Risiken durch Medikationsfehler.

Der Anteil an Spontanmeldungen für Verdachtsfälle zu UAW der deutschen Bevölkerung in Datenbanken durch Apotheker:innen liegt bei ca. 10 % (Kinder: Eudra-Vigilance-Datenbank 2000–2019 9,4 %; BfArM-Datenbank 1978–2016 10,3 %) [15,57].

Für das Medikationsmanagement von großer Bedeutung im Umgang mit UAW sind Rote-Hand-Briefe. Der Fokus auf Nebenwirkungen (Stufe 3) nimmt innerhalb der Arzneimittelsicher-

AMTS-Pyramide © Dr. Dirk Keiner



Abkürzungen: BB (Blutbild), RHB (Rote-Hand-Briefe), ILUD (In-Label-Use-Drugs), OLUD (Off-Label-Use-Drugs), TDM (therapeutisches Drug-Monitoring), Rp (Rezeptverordnung), OTC (Selbstmedikation), EKG (Elektrokardiogramm)

Abbildung 1.1: Fünf-Stufige Pyramide für AMTS-Risiken © Dr. Dirk Keiner [32]

heit eine wichtige Rolle ein, wie die 5-stufige AMTS-Pyramide (Abbildung 1.1) zeigt. Nur in 3,5 % der Fälle berichteten die UAW-Reports von Off-Label-Use [57].

Bestimmte Medikamentenverordnungen können auf ein UAW-Behandlung hindeuten wie Antiallergika, Antidiarrhoika, Antiemetika, Elektrolyte (Calcium, Eisen, Kalium, Magnesium, Natrium, Phosphat), Kortikosteroide, Vitamine (D, K), Natriumpolystyrolsulfonat sowie typische Antidote wie Flumazenil oder Naloxon.

Auch ein atypisches Labor- oder Diagnoseverfahren kann darauf hindeuten, dass eine Nebenwirkung vorliegt. Gängige Monitoringaspekte (Stufe 5) können ebenfalls hilfreich sein zur Identifizierung einer UAW.

1.2 Definition und Charakteristika unerwünschter Arzneimittelwirkungen

1.2.1 Definitionen

Nach AMG § 4, Abs 13 sind **unerwünschte Arzneimittelwirkungen** (UAW) die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden, schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen. Synonym dazu sind folgende Begriffe: Nebenwirkungen, Adverse Drug Reactions, Side Effects. **Schwerwiegende** UAW sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. **Unerwartete** UAW sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ausgang von den Angaben in der Packungsbeilage des Arzneimittels abweichen. Die Sätze 1 bis 3 gelten auch für die als Folge von Wechselwirkungen auftretenden Nebenwirkungen.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) definiert in den internationalen ICH-Richtlinien (International Conference of Harmonization) ebenso wie das AMG schwerwiegende UAW als solche, die eine Bedrohung für das Leben der Patient:innen darstellen und deshalb unabhängig von der verabreichten Dosis des Pharmakons zu einem der bereits oben aufgeführten Ereignisse führen können. Im Englischen wird die Nebenwirkung üblicherweise mit „side effect“ oder „adverse reaction“ bezeichnet.

Eine weitergehende Beschreibung von **unerwünschten Ereignissen** bezieht auch den unsachgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln mit ein. Danach können diese Ereignisse beispielsweise durch die Einnahme einer höheren als der verordneten Dosis, die Nichtbeachtung von Wechselwirkungen auch mit Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln oder aufgrund einer fehlerhaften Abstimmung von Patient:innen, ärztlicher Fachperson oder Dritter auftreten.

Alle Ereignisse können durch einen ICD-Code klassifiziert werden (im Jahr 2020: T66–T78: Sonstige und nicht näher bezeichnete Schäden durch äußere Ursachen, Achtung jährliche Aktualisierung) [25].

Bei nahezu allen Arzneistoffen muss neben ihrer beabsichtigten Wirkung auch mit einer bis mehreren Nebenwirkungen gerechnet werden. Sie können je nach klinischem Fall entweder:

- erwünscht oder – in der Regel – unerwünscht sein,
- harmlos oder schwerwiegend sein,

- vorhersehbar oder nicht vorhersehbar sein,
- dosisabhängig oder nicht-dosisabhängig sein,
- Folge eines fehlerhaften Verhaltens der Patient:innen sein,
- durch ungenügende Abstimmung aller Beteiligten verursacht sein.

Die Häufigkeit von UAW ist definitionsgemäß festgelegt.

Tabelle 1.1: Definition der Häufigkeiten von UAW

Häufigkeit	Prozentualer Anteil der Patient:innen
Sehr häufig	≥10 %
Häufig	≥1 % bis <10 %
Gelegentlich	≥0,1 % bis <1 %
Selten	≥0,01 % bis <0,1 %
Sehr selten einschließlich Einzelfälle	<0,01 %

1.2.2 Häufigkeit von UAW

Bei 5 bis 20 % aller medizinisch behandelten Klinikpatient:innen werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. In der inneren Medizin werden zwei bis vier % der Patient:innen wegen Nebenwirkungen aufgenommen, die scheinbar als eigenständige Krankheitssymptome auftreten. Bei Patient:innen, die sich bereits in stationärer Therapie befinden, treten etwa 19 % aller Komplikationen im Krankenhaus im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie auf.

Es wird geschätzt, dass damit 1,8 Millionen zusätzliche Krankenhaustage pro Jahr in Deutschland anfallen. Die Kosten hierfür werden auf 601 Millionen Euro geschätzt. Da man davon ausgeht, dass etwa 45 % dieser UAW vermeidbar sind, besteht ein hohes Einsparpotenzial. Da nur schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) aus dem ambulanten Bereich stationär behandelt werden, sollte die Häufigkeit von UAW hier deutlich höher liegen. Zu den Angaben der Häufigkeit gibt es allerdings unterschiedliche Analysen, die sich methodisch unterscheiden, aber in der Größenordnung nicht wesentlich voneinander abweichen.

Für verschiedene Arzneimittelgruppen ist auch mit spezifischen, teilweise recht hohen Nebenwirkungsraten zu rechnen: bei Zytostatika bis zu 50 %, bei Antihypertensiva und Neuroleptika bis zu 30 % bei Antiphlogistika und oralen Antidiabetika bis zu 20 %.

1.2.3 Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Viele Arzneimittelnebenwirkungen treten bereits bei deren therapeutischer Dosierung auf, andere jedoch erst bei Überdosierung des Pharmakons. Solche Schädigungen sind in der Regel vorhersehbar (Beispiel: Hypoglykämie bei Insulinüberdosierung). Die Nebenwirkung stellt hier eine übersteigerte Hauptwirkung dar. Oftmals stehen die zu befürchtenden Nebenwirkungen jedoch mit der therapeutischen Hauptwirkung in keinerlei Zusammenhang und sind auf einen anderen Wirkmechanismus zurückzuführen (Beispiel: Nierenschädigung durch das Antimykotikum Amphotericin B). Nebenwirkungen können aber auch konsequente und damit logische

Folgeerscheinungen der Hauptwirkung sein (Beispiel: reflektorische Tachykardie nach Gaben eines starken Antihypotonikums). Nebenwirkungen können sich außerdem völlig unabhängig von der Hauptwirkung eines Pharmakons manifestieren (Beispiel: erhöhte Thromboseneigung bei Einnahme von Kontrazeptiva).

Ebenso kann es zu Nebenwirkungen als Folge von Arzneimittelinteraktionen kommen: Rifampicin verursacht durch Enzyminduktion den beschleunigten Abbau anderer Substanzen, so dass deren Wirkung gemindert wird, beziehungsweise gänzlich ausbleibt. Die letztgenannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind aufgrund des heutigen Kenntnisstandes in der Regel vorhersehbar. Pharmakologische Tests an Tieren (nicht aber In-vitro-Untersuchungen) liefern hierfür wertvolle Hinweise.

Stets ist daran zu denken, dass Wechselwirkungen zu einer Verstärkung, aber auch zu einer Wirkminderung des Medikaments führen können, das wegen einer zu vermeidenden Nebenwirkung bereits unter Beobachtung steht und gegebenenfalls sogar einem Therapeutischen Drug-Monitoring unterzogen wird. Jedoch kann auch die Medikation, die bisher unauffällig war und die nicht gemonitort wurde, durch Interaktionen zu unerwünschten Wirkungen führen. Ebenso ist bei Cytochrom-P450- und Carrier-abhängigen Arzneimittelinteraktionen sowohl bei Enzyminduktion als auch -inhibition eine Latenzzeit zu berücksichtigen, sowohl bis zum Erreichen der vollen Aktivität als auch bis zum Abklingen unter die kritische Wirkkonzentration nach Absetzen eines Induktors beziehungsweise Inhibitors.

Üblicherweise werden unter Nebenwirkungen in der Regel unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verstanden. Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen sind als therapeutisches Risiko in jedem Einzelfall gegen das Krankheitsrisiko abzuwägen. Im Allgemeinen sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen eines Pharmakons für dieses spezifisch und dosisabhängig. Derartige Nebenwirkungen werden als toxisch bezeichnet. Sie sind dadurch charakterisiert, dass sie in Abhängigkeit von der gewählten Einzel- beziehungsweise Gesamtdosis bei jedem Menschen eine bestimmte Schädigung hervorrufen. Eine toxische Schädigung kann auch in einer übersteigerten Hauptwirkung bestehen:

- Überdosierung Antidiabetika → Hypoglykämie
- Überdosierung Herzwirksame Glykoside → atrioventrikuläre Überleitungsstörungen
- Überdosierung Opioide → Atemdepression

Arzneimitteltoxische Reaktionen können sich also bei entsprechender Dosierung aus den gewünschten Wirkungen beziehungsweise aus dem ihnen zu Grunde liegenden Wirkmechanismus ergeben, auf dem auch die Hauptwirkung beruht. Beispiele für derartige Wirkmechanismus-abhängigen Nebenwirkungen sind die extrapyramidalen Störungen durch Neuroleptika (in Folge einer Blockade von Dopamin-Rezeptoren), die Tachykardie bei der Anwendung von Tokolytika, die ihrerseits auf einer Stimulation vasaler und kardialer β -Rezeptoren beruht. Allerdings können toxische Schädigungen auch in Phänomenen bestehen, die nichts mit der gewünschten Hauptwirkung zu tun haben, wie etwa die Schädigung des Hör- und Gleichgewichtsorgans durch Aminoglykosid-Antibiotika. Dabei ist die Gesamtdosis, bei der eine solche toxische Nebenwirkung auftritt, im Einzelfall unterschiedlich und nicht vorhersagbar. Die individuelle Toleranz gegen toxische Nebenwirkungen kann starken Schwankungen unterworfen sein, dies auch in Abhängigkeit vom Gesundheits- beziehungsweise Funktionszustand der

Organe (Nieren-/Leberfunktion) und dem Geschlecht. Auch das Alter ist ein wichtiger Faktor. Diese Aussagen gelten für alle Substanzen, wobei ein und dasselbe Individuum gegen ein bestimmtes Pharmakon eine geringe Toleranz, gegen ein anderes jedoch eine hohe Toleranz aufweisen kann. Die unterschiedliche Verträglichkeit bei verschiedenen Individuen wird dagegen als biologische Streuung bezeichnet. Ihre Ursachen sind meistens ungeklärt, hängen jedoch in der Regel mit einer unterschiedlichen Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung der die Nebenwirkung(en) auslösenden Substanz zusammen, wobei auch **Genderaspekte** (→ „geschlechtsspezifische Aspekte“) eine Rolle spielen können.

Alle diese Aspekte führen dazu, dass ein Teil der Patient:innen auch dann Zeichen von Arzneimittelunverträglichkeiten zeigt, wenn hinsichtlich seiner Pharmakotherapie keine offensichtliche Abweichung von der Norm festgestellt werden kann. Allerdings kann es vorkommen, dass eine für die meisten Patient:innen verträgliche Dosis eines Pharmakons bei einzelnen bereits Nebenwirkungen aufgrund einer herabgesetzten individuellen Toleranz auslösen können. Nebenwirkungen haben in Abhängigkeit vom Arzneistoff meistens auch spezielle Zielorgane, wie beispielsweise den Magen-Darm-Trakt, die Leber, die Nieren oder das Zentralnervensystem. Nebenwirkungen können nach Absetzen eines Medikaments auch dauerhaft bestehen bleiben (Beispiel: Taubheit nach einer Aminoglykosid-Überdosierung). Nicht selten sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch sekundäre Wirkungen als Folge der Hauptwirkung dieses Arzneistoffs (Beispiel: Schädigung der physiologischen Bakterienflora durch Antibiotika).

Insbesondere ist die Aktivität der metabolisierenden **Cytochrom-P450-Isoenzyme** der Leber von großem Einfluss. Diese Enzyme sind stark variabel, da auch sie durch die Vorbehandlung mit derselben oder einer anderen Substanz beziehungsweise durch die gleichzeitige Behandlung mit anderen Pharmaka oder durch verschiedene Grunderkrankungen stark streuen können oder auch Patient:innen-individuellen genetisch bedingten Faktoren unterliegen. Eine bessere individuelle Ausrichtung der Pharmakotherapie in Hinblick auf Haupt- und Nebenwirkungen setzt die Kenntnis genetischer Merkmale des Individuums voraus und ist Ziel des Forschungsgebiets Pharmakogenomik. Zahlreiche Patient:innen wurden als „**langsame Verstoffwechsler**“ und „**schnelle/ultraschnelle Verstoffwechsler**“ identifiziert, was erhebliche Auswirkungen auf die Dosierung haben kann. Diesen Effekt nennt man auch Polymorphismus.

Eine Sonderform toxischer Nebenwirkungen bei einer Pharmakotherapie ist die sogenannte **Jarisch-Herxheimer-Reaktion**. Sie ist gekennzeichnet durch die Verstärkung von Krankheitserscheinungen am Beginn einer antibakteriellen Therapie und beruht auf der Wirkung von Endotoxinen, die aus Mikroorganismen bei deren Zerfall unter dem Einfluss von Antibiotika freigesetzt werden. Dementsprechend kommt eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion ohne Infektionserreger nicht vor. Ihre Diagnose sollte jedoch nicht zu einer Unterbrechung oder Unterlassung der Behandlung führen, sondern lediglich zu einer Modifizierung der Dosierung so lange, bis die akuten Reaktionssymptome nachlassen. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion tritt vor allem bei bakterizid wirkenden Antibiotika und hoher Infektionslast auf, falls möglich sollte daher auch an eine Umstellung der Therapie mit einem bakteriostatisch wirksamen Antibiotikum gedacht werden. Auch bei einer sehr effektiven antihelminthischen Therapie von systemischen Wurminfektionen (z. B. Billharziose) kann eine Jarisch-Herxheimer-ähnliche Reaktion auftreten, die in diesem Fall durch die Freisetzung toxisch wirkender Elemente aus den zerfallenden Parasiten verursacht wird.

Ein spezieller Fall von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind **allergische Reaktionen**. Sie fallen in der Regel dann auf, wenn der Organismus auf das Pharmakon verstärkt hyperreagiert. Allergische Reaktionen sind weitgehend dosisunabhängig und nicht für den betreffenden Arzneistoff charakteristisch. Sie sind Folge einer Antigen-Antikörperreaktion, die eine entsprechende pathologische Reaktionskette unabhängig von der Struktur des Antigens auslöst. Erst der zweite Kontakt mit dem gleichen Antigen, das zunächst eine Sensibilisierung verursachte, kann schließlich eine allergische Überempfindlichkeitsreaktion in Gang setzen. Die Vorhersehbarkeit allergischer Reaktionen wird zusätzlich durch das Phänomen der Kreuzallergie erschwert. Hier wird dann die Reaktion auch durch einen mit dem Erstantigen strukturverwandten Stoff sogar bereits beim ersten Kontakt mit diesem ausgelöst.

1.2.4 Ursachen und Angriffsorte

Nebenwirkungen können sich sehr rasch nach Anwendung eines Arzneimittels manifestieren wie im Fall von anaphylaktischen Reaktionen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können allerdings auch mit teilweise großer Verzögerung auftreten, zum Beispiel eine Herzschädigung nach einer mehrmaligen Krebsbehandlung mit Anthrazyklin-Derivaten wie Doxorubicin. Nebenwirkungen können akut lebensbedrohlich sein wie die bereits erwähnte Anaphylaxie, aber auch verhältnismäßig milde und voll reversibel verlaufen, wie dies bei einer passageren Obstipation in Folge der vorübergehenden Einnahme aluminiumhydroxidhaltiger Antazida der Fall ist. Üblicherweise muss die Nebenwirkung eines Pharmakons nicht an der Stelle auftreten, an der es seine heilende beziehungsweise symptomatische Wirkung entfaltet, sondern das Zielorgan/die Zielorgane liegen anderswo (Beispiel: Ödembildung im Bindegewebe bei Glucocorticoid-Einnahme als Immunsuppressivum zur Vermeidung einer akuten Transplantat-Abstoßung). Es gibt aber auch nicht wenige Pharmaka, die ihre Nebenwirkungen am Zielorgan manifestieren, an dem sie ihre erwünschten Wirkungen entfalten sollen. Ein Beispiel hierfür ist das Antiarrhythmikum Dronedaron, dass in Studien eine erhöhte Sterblichkeit gegenüber

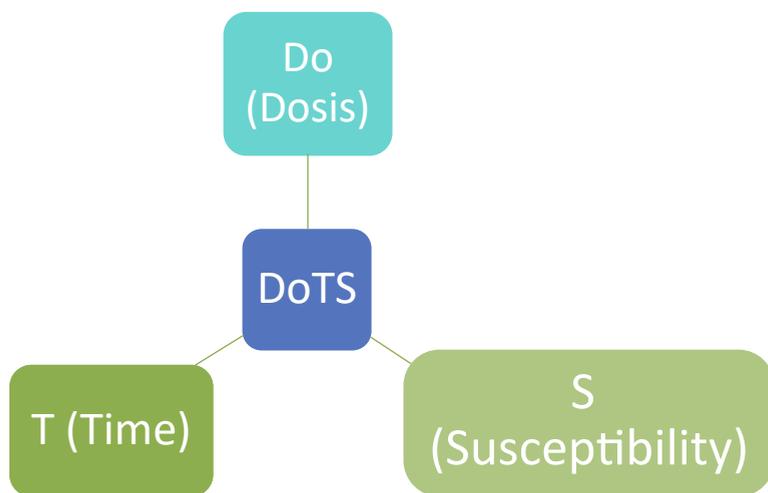


Abbildung 1.2: Das DoTS-System

Placebo aufwies. Sie ist die Folge einer verminderten Funktion des linken Ventrikels. Eine besondere Situation liegt vor, wenn die Nebenwirkung zu denselben – in diesem Fall völlig unerwünschten – Resultaten führt, zu deren Bekämpfung ein Arzneistoff eingesetzt wird, so bei Zytostatika, die Zweitmalignome verursachen können.

Das „DoTS“-System, welches Nebenwirkungen nach drei Faktoren klassifiziert, kann bei der Nebenwirkungsbeurteilung hilfreich sein (siehe Tabelle 1.2) [58]. Der endgültige Nachweis der Kausalität einer UAW ist schwer, aber Tools wie die Naranjo-Skala über einen Punktescore (eindeutig: >9, wahrscheinlich: 5–8, möglich: 1–4, zweifelhaft: 0) können ebenso helfen, Prozesse der Behandlung oder Therapiemöglichkeiten zu lenken [59]. Das RUCAM-Tool (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, <https://clincasequest.hospital/rucam-scale/>) als wesentliches Instrument mit 7 Kriterien für die Beurteilung arzneimittelbedingter Leberschäden (DILI → Kapitel 6) sollte der Apotheker im Krankenhaus auch für die prospektive Beurteilung (Früherkennung, Management) verwenden [60].

Tabelle 1.2: Nebenwirkungseinschätzung mittels „DoTS“-System [58]

Faktor	Nebenwirkungsbeispiele		
	Osteoporose durch Corticosteroide (s. Kapitel 9)	Anaphylaxie durch Penicilline	Hepatotoxizität durch Isoniazid (s. Kapitel 6)
Do (dose-related): dosisabhängig	Kollateraler Effekt	Überempfindlichkeit	Kollateraler Effekt
T (time-related): zeitabhängig	Spät	Sofort (erste Dosis)	Intermediär (keine entscheidende Relevanz)
S (Susceptibility): Anfälligkeit	Ältere Patienten, Geschlecht	Unverstanden	Genetisch (Metabolisierung), Alter, exogen (Alkohol), Erkrankung (Malnutrition)

Praxistipp

Zur Klärung der Ursache einer UAW sind folgende Fragen hilfreich:

- Seit wann tritt die Nebenwirkung auf?
- Gibt es eine Änderung der Medikation?
- Gibt es eine Änderung von Verhaltensweisen (Nahrungsumstellung, Einnahmemodus o. ä.)?

1.3 Organspezifischer Blick

Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen sind an jedem Körperorgan möglich, ihre Ausprägung kann sehr unterschiedlich ausfallen je nach Zeitpunkt (akut, chronisch) und Schwere. Je nach Population (Schwangere, Kinder, Erwachsene) und Setting (ambulant, stationär) sind unterschiedliche Arzneimittelhäufigkeiten und Arzneimittelgruppen belegt. Insgesamt liegt die Unvorhersehbarkeit von UAW unter anderem an der individuellen Arzneimittelbiotransformation (Pharmakogenetik), an Arzneimittelinteraktionen (Polypharmazie) und Selbstmedikation. Bei der Bewertung von UAW sollte auch das Ausmaß im Placebo-Arm berücksichtigt werden. Übersichtliche Informationen finden sich in der SIDER-Datenbank unter <http://sideeffects.embl.de/> [19]. Insgesamt treten arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am häufigsten im ZNS auf, gefolgt vom GIT und dem kardiovaskulärem System [34]. In der FAERS-Datenbank (2014–2018) betrafen durch Off-Label-Use die meisten Meldungen gastrointestinale unspezifische Symptome gefolgt von Blutungen. Die TOP-10-Reihenfolge sah wie folgt aus: Aspirin, Rivaroxaban, Lansoprazol, Apixaban, Clopidogrel, Dabigatran, Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol und Dexlansoprazol. Der Anteil berichteter UAWs war bei Frauen (47,02 %–50,06 %) höher als bei Männern (37,13–38,92 %) [61].

Therapiebedingte onkologische Spätfolgen bei **Kindern** treten mit unterschiedlichem zeitlichem Abstand zu der onkologischen Erkrankung und Behandlung auf und können sich in unterschiedlichen Organsystemen manifestieren. Zu den häufigsten Spätfolgen gehören kardiale Erkrankungen, Sekundär malignome sowie endokrine Störungen (Wachstum, Knochen). Zudem sind manche Langzeitüberlebende von kognitiven Einschränkungen und psychischen Störungsbildern betroffen [62].

Tabelle 1.3: Übersicht organspezifischer Nebenwirkungen

Organ	Anzahl UAW-verursachender AM	Häufigkeit	Fokus	Geschlechtespezifisches Risiko	Beispiel für Internetquellen	Literatur
Auge	>70 AM	nicht exakt bekannt, die wenigsten Daten	viele spezifische AM(-Klassen)	F > M (*Klinik: F < M)	-	[28, 40]
Darm	>700 AM	häufig	vielschichtig	F=M	-	
Haut	0,1–1 %	häufig (Klinik-Patient:innen: 2–3 %)	systemische Arzneimittel, TTS	F=M	https://dermnetz.org	[43]
Herz	zahlreich (1–2 % aller AM)	10 % Krebs-Patient:innen	kardiale und nicht-kardiale AM	F > M	Datenbank für QT-Arzneimittel: https://www.crediblemeds.org/	[9]