



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte



Versorgungsforschung  
für Arzneimittelsicherheit

# **Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem**

**Abschlussbericht zur**

**Projektphase I (15.11.2014 bis 31.12.2018)**

**und**

**Projektphase II (01.01.2019 bis 31.03.2022)**

## 1. Titel und Verantwortliche

**Titel des Projekts:** Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem

**Förderkennzeichen:** Projektphase I: ZMVI1-2514ATS004; Projektphase II: ZMVI1-2519ATS700

**Leitung:** Prof. Dr. med. Julia C. Stingl/ Dr. rer. nat. Catharina Scholl

**Kontaktadressen:** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

### Studienzentren:

Zentrale Notaufnahme des Klinikums Fürth: Prof. Dr. med. Harald Dormann (koordinierendes Studienzentrum)

Multidisziplinäre Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn: Dr. med. Ingo Gräff

Internistische Notaufnahme am Universitätsklinikum Ulm: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Notaufnahme des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart mit dem Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie: Prof. Dr. med. Matthias Schwab

Notaufnahme des Universitätsklinikums Augsburg: PD Dr. med. Markus Wehler

Notfallklinik des Klinikums Ingolstadt: Dr. med. Stephan Steger

**Laufzeit:** 15.11.2014 bis 31.03.2022; Projektphase I: 15.11.2014 bis 31.12.2018; Projektphase II: 01.01.2019 bis 31.03.2022

**Fördersumme:** Gesamt: 1.333.000,00€; Projektphase I: 581.000€; Projektphase II: 752.000,00€

**Datum der Erstellung des Abschlussberichts:** 19.05.2022

## 2. Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1. Titel und Verantwortliche   | 2  |
| 2. Inhaltsverzeichnis  | 3  |
| 3. Zusammenfassung   | 4  |
| 4. Einleitung  | 5  |
| a. Ausgangslage des Projektes  | 5  |
| b. Zielsetzung und Projektstruktur   | 6  |
| 5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik  | 7  |
| a. Ziele des Projekts  | 7  |
| b. Datenerhebung und Datenauswertung   | 7  |
| 6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan   | 10 |
| a. Planungsphase, Studienorganisation und Initiierung der Zentren                  | 10 |
| b. Rekrutierung und Fallsammlung   | 14 |
| c. Datenmanagement und Fallübertragung an Spontanmeldesystem                       | 19 |
| d. Verzahnung mit dem Projekt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 21 |
| 7. Ergebnisse  | 22 |
| a. Machbarkeitsanalyse   | 22 |
| b. Deskriptive Analyse der Studienkohorte:   | 23 |
| c. Vermeidbare UAW in der Fallsammlung   | 24 |
| d. Analysen zu Ursachen und Risikofaktoren von UAW                                 | 26 |
| 8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung                                    | 30 |
| 9. Gender Mainstreaming Aspekte  | 33 |
| 10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse                    | 34 |
| 11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)          | 35 |
| 12. Publikationsverzeichnis  | 36 |
| a. Pressemitteilungen und Medien- und Internetauftritte                            | 36 |
| b. Publikationen   | 36 |
| c. Konferenzbeiträge   | 37 |
| 13. Literaturverzeichnis   | 39 |

### 3. Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine der häufigsten Ursachen für iatrogene Schäden im Gesundheitswesen. Schätzungen zufolge werden UAW für etwa 5-10% der Krankenhausaufnahmen verantwortlich gemacht. Ziel dieses Projektes war es, den Anteil an Medikationsfehlern in einer prospektiven Erhebung von arzneimittelassoziierten Krankenhausnotaufnahmen in zentralen Notaufnahmen von Krankenhäusern der Maximalversorgung zu erheben. Dazu wurden Verdachtsfälle von UAW bei Patientinnen und Patienten, die notfallmäßig in die Krankenhausnotaufnahme kamen, dokumentiert und in der Häufigkeit des Auftretens untersucht. Die Erhebung erfolgte zwischen 2014 und 2022 in zwei Projektphasen unter Beteiligung von sechs zentralen Notaufnahmen von Krankenhäusern der Maximalversorgung.

Eingeschlossen wurden UAW-Verdachtsfälle dann, wenn sie in der Kausalitätsbewertung in den Notaufnahmen durch geschultes Studienpersonal als mögliche, wahrscheinliche oder sichere UAW Assoziation eingestuft wurden. Für die Kausalitätsbewertung wurde die Dokumentation der Anamnese, klinische Befunde und Diagnosen sowie alle Arzneimittel des Patienten bzw. der Patientin (auch nicht verschreibungspflichtiger, sog. OTC-Präparate) einbezogen. Die Vermeidbarkeit der UAW wurden nach Schumock und Thornton systematisch erhoben und dokumentiert. Alle klinischen Daten des Verdachtsfalls und auch dessen mögliche Ursachen und Risikofaktoren wurden dokumentiert.

In einer 30-tägigen Machbarkeitsanalyse in vier zentralen Notaufnahmen konnte gezeigt werden, dass 6,5% aller Behandlungsfälle im Beobachtungszeitraum als UAW-Verdachtsfälle detektiert wurden. Insgesamt konnten in den sechs Notaufnahmen im gesamten Erhebungszeitraum (2014-2022) 7974 UAW Verdachtsfälle gesammelt werden, davon wurden 1604 als vermeidbar kategorisiert. Das entspricht einem Anteil von 20.1%. Durch gezielte Analyse möglicher Ursachen und Risikofaktoren für das Auftreten und die Vermeidbarkeit von UAW schafft die hier durchgeführte Studie eine Evidenzlage, die zukünftig zur Entwicklung und Implementierung von Maßnahmen beitragen kann, die zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit führen können.

## 4. Einleitung

### a. Ausgangslage des Projektes

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine der häufigsten Ursachen für iatrogene Schäden im Gesundheitswesen und wurden im letzten Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit "Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland" (Aktionsplan AMTS 2016 – 2019)“ als immanentes Forschungsthema ausgewiesen [1]. Schätzungen zufolge werden UAW für etwa 5-10% der Krankenhausaufnahmen verantwortlich gemacht [2-5]. Damit stellen UAW nicht nur ein wesentliches klinisches, sondern auch ein ökonomisches Problem dar [2, 6, 7].

Die Zahlen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die die Konsultation einer Krankenhausnotaufnahme zur Folge haben, sowie die jeweiligen Anteile an vermeidbaren Medikationsfehlern schwanken in der Literatur jedoch teilweise erheblich. Es wird geschätzt, dass ein bedeutender Anteil auftretender UAW vermeidbar ist [2-4]. Faktoren, die zu einer Vermeidbarkeit beitragen, sind aber nur wenig bekannt. Zwar können UAW Medikationsfehlern zugrunde liegen, wie beispielsweise falsche Dosierung oder falscher Einsatz von Arzneimitteln aufgrund von Kontraindikationen [8, 9], jedoch ist der Anteil der so durch einfache Maßnahmen vermeidbaren UAW nicht näher beziffert und bislang nur wenig untersucht. In der Vergangenheit im Rahmen des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit durchgeführte Projekte (zu Pharmakovigilanzzentren und Krankenhausnotaufnahmen) erbrachten das Ergebnis, dass etwa ein Viertel der UAW durch vermeidbare Medikationsfehler verursacht sind [6, 10]. Eine vergleichende Untersuchung zu Medikationsfehlern in Krankenhäusern aus Großbritannien und Deutschland ergab hingegen deutlich niedrigere Medikationsfehlerraten von 8,0% vs. 2,4% [5, 11, 12]. Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse von Studien zu UAW können unter anderem das Studiensetting (z. B. unterschiedliche klinische Fachbereiche, Größe und Einzugsgebiete der Kliniken), kurze Studienzeiträume und entsprechend kleine Studienpopulationen, das Untersuchungsland oder die Untersuchungsmethode (z.B. rein retrospektive Datenerfassungen) sein [4, 13, 14]. Zudem wurden in den meisten Studien bisher entweder Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ermittelt, ohne die Ursachen der vermeidbaren Medikationsfehler differenziert zu betrachten, oder es wurden Medikationsfehler allein ohne genauere Betrachtung der daraus resultierenden UAW analysiert. Unter der Annahme, dass 2-3% der Krankenhausnotaufnahmen aufgrund vermeidbarer UAW durch Medikationsfehler bedingt sind, wären in Deutschland etwa eine halbe Million Menschen pro Jahr betroffen. Dies wäre ein Problem höchster gesundheitspolitischer Relevanz. Zu der tatsächlichen

Häufigkeit und den differenzierten Ursachen von Medikationsfehlern in Deutschland hingegen liegen bisher keine Studiendaten vor.

#### **b. Zielsetzung und Projektstruktur**

Um zukünftig Maßnahmen zur Fehlervermeidung entwickeln und implementieren zu können, ist es notwendig, valide und repräsentative Daten für Analysen zum realen Ausmaß und den Ursachen von Medikationsfehlern zur Verfügung zu haben. Daher bedarf es gezielter prospektiver Untersuchungen, mit denen die Inzidenz und Prävalenz von auf Medikationsfehlern beruhenden UAW erfasst werden. Es war daher das Ziel in diesem Projekt real-world Daten zu vermeidbaren und nicht vermeidbaren UAW zu erheben. Die Dokumentation einer ausreichenden Anzahl von Fällen sollte die Analysen ermöglichen, welche UAW insbesondere auftreten, welcher Anteil potenziell vermeidbar wäre und welche möglichen Ursachen jeweils den vermeidbaren und nicht vermeidbaren UAW zugrunde liegen.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektive Fallkohorte von UAW-Verdachtsfällen, die zu Notfallbehandlungen geführt haben, im Rahmen der ADRED-Studie (Adverse Drug Reactions in Emergency Departments, DRKS-ID: DRKS00008979) aufgebaut. Die Studie wurde in zwei Projektphasen durchgeführt. Für die erste Projektphase (ADRED 1) wurden in vier großen Krankenhausnotaufnahmen in Deutschland (Bonn, Fürth, Stuttgart und Ulm) Verdachtsfälle von UAW-bedingten Notfallbehandlungen erhoben. Dabei wurden sowohl ambulant oder stationär behandelte Patientinnen und Patienten erfasst. Die zweite Projektphase (ADRED 2) wurden in drei großen Krankenhausnotaufnahmen in Bayern (Fürth, Ingolstadt und Augsburg) durchgeführt. In dieser zweiten Phase wurden ausschließlich Verdachtsfälle von UAW-bedingten Notfallbehandlungen erhoben, welche einer stationären Aufnahme bedurften. Im Fokus beider Teilprojekte standen die Analysen von Ursachen und Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Insbesondere sollte der Anteil an potenziell vermeidbaren Arzneimittelnebenwirkungen sowie Medikationsfehlern eruiert werden. Dadurch sollte eine solide Datengrundlage geschaffen werden, um zukünftig Maßnahmen zur Vermeidung von UAW weiterzuentwickeln und damit die Patientensicherheit zu erhöhen. Neben den möglichen Ursachen von vermeidbaren Fehlern sollten auch für nicht vermeidbare UAW patientenabhängige Faktoren als mögliche Ursachen untersucht werden.

## **5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik**

### **a. Ziele des Projekts**

Primäres Ziel dieses gesamten Projektes war es Daten zu vermeidbaren und unvermeidbaren UAW, die zu Krankenhausnotfallbehandlungen führen, zu erheben, um den Anteil an vermeidbaren UAW (Medikationsfehler) an sämtlichen UAW-assoziierten Notfallbehandlungen in den beteiligten Zentren abschätzen zu können. Für eine möglichst aussagekräftige und exakte Schätzung wurde in der Fallzahlanalyse eine Fallzahl von 9000 UAW-Verdachtsfällen vorgegeben. Als weitere Ziele sollten Ursachen der UAW (retrospektive) abgeleitet werden. Bei der Betrachtung der Ursachen stand die Analyse häufig beteiligter Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen, die Untersuchung patientenspezifischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Vorerkrankung usw.) sowie die Betrachtung produktspezifischer Risikofaktoren im Vordergrund.

### **b. Datenerhebung und Datenauswertung**

Grundlage für die Auswertung der oben aufgeführten Ziele war die Erfassung einer UAW-Kohorte. Die Datenerhebung hierfür erfolgte im Rahmen einer Fallsammlung, die multizentrisch zunächst in zwei, ab 2016 in vier Notaufnahmen in Kliniken der Maximalversorgung und Schwerpunktversorgung innerhalb Deutschlands durchgeführt wurde. Als Studienzentren in der Projektphase I dienten die multidisziplinäre Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn, eine internistische Notaufnahme am Universitätsklinikum Ulm, die Zentrale Notaufnahme des Klinikums Fürth und die Notaufnahme des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart mit dem Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie. Jede dieser Notaufnahmen behandelt im Schnitt jährlich  $\geq 25.000$  Patientinnen und Patienten. Für die Projektphase II mit Start zum Jahr 2019 konnten neben der Zentrale Notaufnahme des Klinikums Fürth, die bei der ersten Projektphase schon dabei war, zusätzlich die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Augsburg und die Notfallklinik des Klinikum Ingolstadt als Studienzentren gewonnen werden. Die multidisziplinäre Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn, internistische Notaufnahme am Universitätsklinikum Ulm und die Notaufnahme des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart mit dem Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie standen für die Projektphase II nicht mehr zur Verfügung.

Behandlungsfälle in den jeweiligen Notaufnahmen wurden dahingehend geprüft, ob als Ursache eine UAW in Frage kommt, welche durch ihr klinisches Beschwerdebild der Grund für die Behandlung in der Notfallzentrale ist. Dies geschah zum einen durch ein systematisches Screening der digitalen Akten durch das Studienpersonal. Zum anderen wurden verdächtige Behandlungsfälle im

Studienzeitraum von den Ambulanzärztinnen und -ärzten direkt an das Studienpersonal gemeldet. Dabei wurden die Beschwerden und die im Vorfeld eingenommenen Arzneimittel erfasst und ein möglicher Zusammenhang der Beschwerden mit der Arzneimitteltherapie beurteilt. Die Kausalitätsbewertung der mit einer UAW assoziierten Behandlungsfälle wurde standardisiert nach dem WHO-UMC System durch die Studienärztinnen und -ärzte durchgeführt [15]. Als UAW-Verdachtsfall wurden Behandlungsfälle von erwachsenen Patientinnen und Patienten gezählt, die nach Kausalitätsbewertung „möglich“ bzw. „wahrscheinlich“ oder „sicher“ auf die Arzneimitteltherapie zurückzuführen waren. Auch Fragen Vermeidbarkeit der UAW wurden systematisch miterhoben (nach Schumock und Thornton [16]).

Die Dokumentation der Fälle erfolgte prospektiv pseudonymisiert in einem elektronischen Dokumentationsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) in der Studiendatenbank (OpenClinica, Version 3.9). Die Pseudonymisierung erlaubt es, Patientinnen und Patienten, die mehrmals in die Notaufnahme kommen (sogenannte Wiederkehrer), eindeutig zu identifizieren. In der ersten Projektphase wurden sowohl ambulant als auch stationär behandelte Patientinnen und Patienten rekrutiert. Für die zweite Projektphase wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die einer stationären Behandlung bedurften, eingeschlossen. Abrechnungsdaten zu den Behandlungsfällen nach § 21 KHEntgG wurden für Kostenanalysen bereitgestellt.

Ein weiteres Teilziel des Projektes war es, Rückschlüsse zur Meldung in das UAW Spontanmeldesystem zu generieren. Zu diesem Zweck enthält das eCRF alle nötigen Informationen, um zum einen eine Übertragung der Fälle in die Eudravigilance-Datenbank zu ermöglichen, zum anderen werden bereits im BfArM gemeldete Fälle im eCRF gekennzeichnet. Dadurch wird bei der Fallübertragung eine Doppelmeldung vermieden.

Im Studienzeitraum der Projektphase I wurde außerdem zu Beginn der Rekrutierung in jedem Zentrum eine Analyse zur Machbarkeit der Fallsammlung und zur Charakterisierung des Studienkollektives durchgeführt. Dazu wurden über einen 30-tägigen Beobachtungszeitraum sämtliche neu eintretenden Behandlungsfälle in der jeweiligen Notaufnahme auf einen UAW-Verdacht untersucht. Mit der Machbarkeitsanalyse sollte ein erster Eindruck zu der gesammelten Kohorte sowie zu Unterschieden der einzelnen Zentren gewonnen werden. Ziel dieser ersten Analysen war es, demographische und klinische Daten der Studienpopulation, wie Geschlecht, Alter, Anzahl an eingenommenen Wirkstoffen, Kausalitätsbewertung, Behandlungsart und Entlassungszustand deskriptiv zu beschreiben und Aussagen zur Häufigkeit der adjustierten UAW-Verdachtsfälle zu erhalten. Außerdem wurden in diesen Analysen weiter patientenspezifische Faktoren, wie Diagnosen in der Anamnese der Patientinnen und Patienten, untersucht, sowie

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

Informationen zur Kausalität der UAW-Fälle und häufig verdächtigten Arzneimittelgruppen ausgewertet.

Nach Abschluss der Rekrutierung beider Studienphasen wurde der Anteil an Medikationsfehlern in Bezug auf die Gesamtfälle ermittelt. Hierzu wurden die erhobenen Daten zur Ursache und Vermeidbarkeit der UAW untersucht.

Um Ursachen und Risikofaktoren für UAW besser charakterisieren zu können, wurden erste spezifische Auswertungen der in der Projektphase I gesammelten UAW-Fälle durchgeführt. Dabei wurde sich auf verschiedene Patientenkollektive und bekannte Risikofaktoren im Zusammenhang mit UAW konzentriert. Diese Analysen wurden auf Fallebene bzw. Patientenebene durchgeführt. Personen die häufiger in der Notaufnahme vorstellig wurden (sog. Wiederkehrer) wurden hierbei nicht gesondert betrachtet.

## **6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan**

### **a. Planungsphase, Studienorganisation und Initiierung der Zentren**

#### **i. Projektphase I**

In den ersten Monaten der Projektphase I standen vor allem organisatorische Aufgaben im Vordergrund. Durch eine intensive Kommunikation und Diskussion mit den einzelnen Zentren konnte die Erstellung des Studienplans, eine genaue Planung der Datenerhebung, die Erstellung der Studiendokumente und die Organisation des Ablaufs der Studie in den Studienzentren optimiert und auf die Bedürfnisse in der Praxis angepasst werden. Die erforderlichen Unterlagen wurden der federführenden Ethikkommission (EK) der Universität Bonn zur Prüfung vorgelegt. Am 06.08.2015 erhielten wir von dort das positive Votum. Der Studienplan in der Version vom 05.08.2015 wurde an jedem der beteiligten Notfallzentren zur Einreichung bei der jeweils zuständigen Ethikkommission verwendet und ggf. noch nach den lokalen Vorgaben der Ethikkommission geringfügig überarbeitet. Parallel wurde eine erste Version des eCRFs erstellt.

In dieser ersten Vorbereitungsphase kam es zu leichten Verzögerungen im Vergleich zum beantragten Zeitplan. Diese Verzögerung war bedingt durch verschiedene Faktoren. So konnte die beantragte Wissenschaftlerstelle erst zum 01.06.2015 besetzt werden. Des Weiteren waren vor dem Studienstart verschiedene Abstimmungsprozesse zu Medikationsfehlern (Begriffsbestimmung, Information der Ärzteschaft, europäische Guideline etc.) zwischen der AkdÄ und dem BfArM notwendig (vgl. 6d). Außerdem lag das finale Ethikvotum erst am 06.08.2015 vor. Trotz dieser Verzögerung in der Vorbereitung war die Rekrutierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin nur mäßig verzögert (geplant für Monat 8, tatsächlich Monat 11).

Das Studienzentrum Bonn (interdisziplinäre Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn) startete im September mit dem Einschluss des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin. Da das Bonner Notfallzentrum durch Rotationsärztinnen und -ärzte der verschiedenen Fachkliniken der Universitätsklinik Bonn versorgt wird, wurde die Studie zunächst in den beteiligten acht Fachkliniken in einer Initiierungsveranstaltung für die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen im Rahmen der Fortbildung vorgestellt. Aus den Initiierungsbesuchen erhielten wir regen Zuspruch, wie wichtig die Erfassung von UAW-Verdachtsfällen für die medizinische Praxis sei und die Unterstützung jeder Klinik. Allerdings wurde auch sogleich auf die Zeitknappheit der in der Notaufnahme diensthabenden

Ärztinnen und Ärzte verwiesen und die Notwendigkeit, die Dokumentation der Fälle auf ein Minimum zu reduzieren, betont.

Die erste Phase der Rekrutierung wurde auch genutzt um das eCRF auf die Gegebenheiten im Klinikalltag zu optimieren. Dazu wurden im Verlauf folgende Dinge entwickelt:

- Die Case Report Forms wurden gekürzt und wenn möglich mit Ankreuzoptionen versehen.
- Freitext wurde so kurz und so wenig wie möglich zugelassen.
- In die Behandlungsaktenakten des Notaufnahmeprotokolls am Uniklinikum wurde eine Zeile eingefügt, in der erfragt wurde, ob der Grund für die Notaufnahme eine UAW sein könnte.
- Die Angabe, ob UAW-Verdacht besteht oder nicht, war verpflichtend.
- Aus den angekreuzten Angaben „UAW-Verdacht“ wurden unter anderem die Fälle generiert, die im Rahmen der Studie dokumentiert werden.

Für die Verbesserung der Erkennung und Sensibilisierung des medizinischen Personals des Notfallzentrums wurden die beiden für die ADRED Studie tätigen ärztlichen Kollegen in Bonn zusätzlich in einem gemeinsamen Workshop am 03.09.2015 geschult. Dieser Workshop umfasste Informationen zur Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und erhöhte die Vigilanz. Die ADRED Studienärzte sensibilisierten dadurch ihre ärztlichen Kolleginnen und Kollegen und auch das medizinische Fachpersonal für die Möglichkeit, dass als Ursache der Notaufnahme eine UAW vorliegen könnte. Das Schulungswissen wurde durch Gespräche und Meetings an die Mitarbeiter des Notfallzentrums Bonn weitervermittelt (Train-the-Trainer Prinzip).

Insgesamt hat die Pilotphase an der Bonner Uniklinik viel dazu beigetragen, den CRF zu verbessern und weiterzuentwickeln, und dazu geführt, dass Kriterien für geeignete Notaufnahmen entwickelt wurden, die die Erreichbarkeit der angestrebten 9.000 Fälle wahrscheinlich machen. Ausgehend von diesen Zahlen wurde klar, dass die Bonner Notaufnahme dieses Rekrutierungsziel eher nicht erreichen kann, da zu viele Patientinnen und Patienten ohne Medikation und zu viele ambulante Behandlungen vorliegen. Wir haben daraufhin in einem Studientreffen mit den Bonner Kollegen einvernehmlich festgestellt, dass die Fallsammlung nach der Pilotphase in diesem Studienzentrum beendet wird und die Fallsammlung an einem Zentrum mit ausreichend hohen Machbarkeitswerten durchführen.

Das Studienzentrum Fürth (Zentrale Notaufnahme des Klinikums Fürth) wurde am 30.10.2015 in einem Initiierungsbesuch für die Studie vorbereitet. Der Ethikantrag wurde nach der Visite bei der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gestellt und am 12.02.2016

positiv votiert. Im Vorfeld gefertigte Poster und Flyer für die Information über die Studie wurden zeitnah in Fürth eingesetzt und es wurden regelmäßige Telefonkonferenzen mit Fallbesprechung ab Beginn der Datenerhebung durchgeführt. In den Telefonkonferenzen wurden auch unklare Studienfälle vorgestellt und in einem gemeinsamen Expertenkreis ein Vorschlag erarbeitet, wie die Studien-Fälle für die Studie in den eCRF einzutragen sind. Die Besprechung von einzelnen unklaren Studienfällen stellte sich dabei als gutes Mittel heraus um Unterschiede in der Fallbeurteilung in den Studienzentren zu minimieren und wurde während des gesamten Projektverlaufs durchgeführt.

Als drittes Studienzentrum wurde im März 2016 die Uniklinik Ulm (internistische Notaufnahme am Universitätsklinikum Ulm) visitiert und für die Patientenrekrutierung vorbereitet. Ein positives Ethikvotum wurde Ulm von der entsprechenden Kommission am 20.04.2016 erteilt. Seit dem 25.04.2016 rekrutierte und dokumentierte das Ulmer Zentrum Patientinnen und Patienten mit UAW-Verdacht.

Nach Beendigung der Fallsammlung im Studienzentrum Bonn wurde ein weiteres Studienzentrum gesucht und in die Studie aufgenommen. Dabei handelte es sich um die Notaufnahme des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart. Das Studienzentrum Stuttgart wurde im August 2016 für die Patientenrekrutierung vorbereitet. Ein positives Ethikvotum wurde Stuttgart von der entsprechenden Kommission am 11.10.2016 erteilt. Seit dem 23.11.2016 rekrutierte und dokumentierte das Zentrum Stuttgart Patientinnen und Patienten mit UAW-Verdacht.

## ii. Projektphase II

Mit dem Ende der Projektphase I zum 31.12.2018 endete auch die Zusammenarbeit mit den Studienzentren in Ulm und Stuttgart. Das Studienzentrum Fürth konnte für eine weitere Zusammenarbeit in der Projektphase II gewonnen werden. Darüber hinaus wurden die Notaufnahme des Universitätsklinikums Augsburg und die Notfallklinik des Klinikums Ingolstadt als Studienzentren initiiert. Beide Kliniken hatten sich im Vorfeld dazu bereit erklärt, die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten an das Vorgehen im Klinikum Fürth anzupassen. Die Kooperationsgespräche mit den beiden Kliniken zogen sich allerdings bis ins erste Quartal 2019 hinein, da sowohl Fragen zur Verteilung der Rechte an Publikationen als auch datenschutzrelevante Themen im Vorfeld geklärt werden mussten. Gerade die zu dem Zeitpunkt neue Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) führte zu detaillierten Verhandlungsgesprächen. Die Grundlage des Datenschutzkonzeptes wurde am 13.2.2019 in einer Telefonkonferenz mit den Datenschutzbeauftragten aller Zentren diskutiert und beim Kick-Off-Meeting und in weiteren Telefonaten finalisiert. Um ein Bias bei der Rekrutierung zu

verhindern und eine Synchronisation des Rekrutierungsverfahrens in den beteiligten Zentren zu erreichen, wurde die Initiierung der beiden Studienzentren Ingolstadt und Augsburg durch das koordinierende Zentrum Fürth durchgeführt, das dabei Erfahrungen aus der ersten Projektphase einbringen konnte. Für beide Zentren fanden eine eCRF-Schulung und Übungen zur Fallselektion (am 03.06.2019 in Ingolstadt und am 11.12.2019 in Augsburg) statt. Um für eine Arbeitsentlastung gegenüber der ersten Projektphase in allen drei Zentren zu sorgen, wurde eine neue Stelle in Form einer „Flying Study Nurse“ in Fürth implementiert. Am 21.03.2019 fand das, von Zentrum Fürth organisierte, Kick-Off Meeting für die Projektphase II statt. Die Planungs- und Initiierungsphase verzögerte sich aus zum Teil zentrumspezifischen Gründen. In Ingolstadt und Augsburg trug eine Verzögerung der Personalbesetzung zur verspäteten Initiierung bei. In Ingolstadt konnte die Personalstelle zum 01.07.2019 und in Augsburg erst zum 15.10.2019 besetzt werden. Auch die nötige Berücksichtigung und Umsetzung der neuen EU-DSGVO sorgte für einen höheren Planungs- und Koordinierungsaufwand als zu Beginn einkalkuliert. Die EU-DSGVO spielte vor allem bei der Erarbeitung eines optimalen Verfahrens zur Rekrutierung und Patienteneinwilligung eine große Rolle. Im Verlauf der ersten Projektphase zeigte sich, dass ein gewisser Teil der Patientinnen und Patienten nicht einwilligungsfähig war, aber trotzdem zum Teil unter schwerwiegenden UAW gelitten hat. Diese Patientinnen und Patienten konnten zu Beginn in der ersten Projektphase nicht rekrutiert werden. Um dies zu ermöglichen wurde im Verlauf der ersten Projektphase 2018 unter Beteiligung der Studienzentren (v.a. des Zentrums Fürth) ein Amendment zum Ethikantrag ausgearbeitet und an die Ethikkommission gestellt, so dass Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden UWA auch retrospektiv in anonymisierter Form erfasst werden können. Darüber hinaus wurde im Rahmen des Amendments entschieden, auch Todesfälle retrospektiv pseudonymisiert aufzunehmen, da es sich zum einen auch um eine schwerwiegende UAW handeln kann und zum anderen durch das Ableben der Patientinnen und Patienten, der individuelle Datenschutz aufgehoben ist und die Daten für Analysen, die dem Gemeinwohl dienen, freigegeben werden dürfen. Diese Regelung wurde auch für die Projektphase II beibehalten. Nach mehrfachem Anpassen konnten die Einwilligungunterlagen und der entsprechende Studienplan am 30.04.2019 der federführenden Ethikkommission in Bonn vorgelegt werden. Am 05.06.2019 erhielten wir die Antwort der Ethikkommission, dass es keine schwerwiegenden berufsrechtlichen Bedenken gibt, aber noch entsprechend umschriebene Anpassungen erfolgen müssten. Nach Überarbeitung und erneuter Vorlage bei der Ethikkommission, erhielten wir am 09.07.2019 die Antwort, dass die Anpassungen erfolgreich waren, so dass Anfang Juli mit der Rekrutierung in Fürth begonnen werden konnte. Zusätzlich zu den neuen Einwilligungunterlagen wurden in der Initiierungsphase der eCRF im Vergleich zur ersten

Projektphase eingekürzt und dementsprechend auch die Standard-Operationen überarbeitet und weitere Screening Methoden erarbeitet. Ebenso konnte das Studienzentrum Ingolstadt im Juli 2019 mit der Rekrutierung starten. Das Studienzentrum Augsburg konnte dann mit Besetzung der Personalstelle zum 15.10.2019 die ersten Patientinnen und Patienten rekrutieren.

## b. Rekrutierung und Fallsammlung

### i. Projektphase I

Die Rekrutierung der UAW Fälle in den Krankenhausnotaufnahmen stellte sich im Verlauf des Projekts als Herausforderung dar. Um zu eruieren, ob die Zentren ausreichend Quoten an zu detektierenden UAW-Verdachtsfällen aufwiesen, wurde zwar in allen 4 Zentren zu Beginn eine 30-tägige Machbarkeitsanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse im Deutsche Ärzteblatt publiziert wurde [17], dennoch wurden insgesamt nur 2939 Fälle im Projektzeitraum rekrutiert. Der kumulative Verlauf der Rekrutierung in den einzelnen Zentren ist in Abbildung 1 dargestellt.

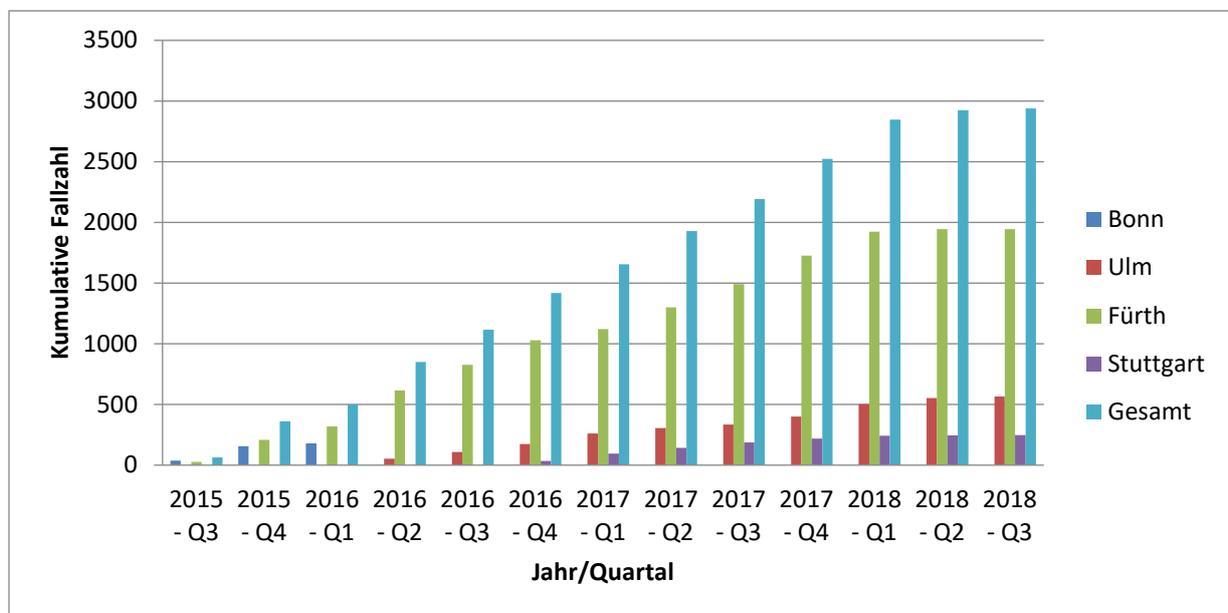


Abbildung 1: Kumulative Rekrutierungszahl über die Studienlaufzeit aufgeteilt nach Zentrum und Quartal

Das bei der Rekrutierung stärkste Zentrum war die die Zentrale Notaufnahme des Klinikums Fürth, die 1945 Fällen erreichen konnte. Einige Gründe für die eher geringen Rekrutierungszahlen wurden in Projektverlauf aufgedeckt und waren zum Teil zentrumsspezifisch. So fiel z.B. im Bonner Zentrum auf, dass in der Mehrzahl Patientinnen und Patienten ohne bekannte Arzneimitteleinnahme in der

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

Notaufnahme vorstellig werden, und dass ein hohes Aufkommen (60%) an ambulanten Notfallversorgungen besteht. Außerdem stellte sich heraus, dass die Rekrutierung, Erfassung und valide Datendokumentation, insbesondere des Verlaufs der UAW-Verdachtssymptomatik bei ambulanten (und dann häufig in den Abendstunden oder an Wochenenden vorstellig werdenden) Patientinnen und Patienten, schwierig ist und sich negativ auf die Rekrutierung auswirkt. Als weiteres Problem stellte sich heraus, dass bei einer pseudonymisierten Datenverarbeitung ein Einwilligungsverfahren erforderlich ist. Ein nicht unerheblicher Anteil der UAW-Verdachtsfälle wurde zwar vom Studienpersonal erkannt, konnte aber wegen fehlender Einwilligung trotzdem nicht für eine Analyse erfasst werden. Mögliche Gründe könnten sein, dass ein solches Verfahren ein persönliches Aufklärungsgespräch mit den potenziellen Teilnehmern und Teilnehmerinnen benötigt, was sich als sehr zeitintensiv herausstellte und einen hohen Arbeitsaufwand der Studienzentren fordert. Zusätzlich erschwert sich die persönliche Erfassung von Teilnehmern und Teilnehmerinnen, wenn die nachversorgenden stationären oder diagnostischen Einrichtungen über eine weitere räumliche Distanz von der Notfallzentrale getrennt sind. Dadurch wurde ein höherer personeller und zeitlicher Aufwand nötig, der sich so nicht umsetzen ließ und im Vorfeld zur Studienplanung nicht bekannt war.

Zum anderen gingen einige Fälle dadurch verloren, dass gerade ambulante Patientinnen und Patienten vor der Einwilligung das Krankenhaus bereits wieder verlassen hatten. Als weiteres Problem zeigte sich, dass häufig schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer Einwilligungsunfähigkeit (z.B. durch Bewusstlosigkeit bei Eintreffen in der Notaufnahme) einhergehen. Da es sich um eine bedeutende Anzahl besonders schwerer UAW-Verdachtsfälle handelt, ist wahrscheinlich, dass durch Ausschluss dieser Fälle ein gewisses Selektionsbias stattfindet und die rekrutierte Studienpopulation durch eine Überrepräsentation weniger schwerwiegender Fälle charakterisiert ist. Bezogen auf das Studienzentrum Fürth handelt es sich um ca. 500 schwere UAW-Verdachtsfälle, die nicht dokumentiert wurden, weil die Einwilligungsfähigkeit im Behandlungszeitraum nicht ausreichend wiederhergestellt werden konnte. Um diese Fälle anonymisiert zu dokumentieren, wurde ein Amendment bei der federführenden Ethikkommission in Bonn eingereicht. In diesem Antrag auf Änderung wurde der Studienplan erweitert für den retrospektiven Einschluss von schwerwiegenden Fällen bei Einwilligungsunfähigkeit und für Todesfälle. Die Ethikkommission hat dem Amendment entsprochen und Ende Februar 2018 das Votum erweitert.

Um die Rekrutierung im Projektverlauf zu steigern, wurden verschiedene weitere Maßnahmen eingeleitet. So wurden Aufklärungsmaterialien (Plakate, Poster, Flyer) erstellt, die, während der

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

Wartezeiten, Patientinnen und Patienten die Studie vorstellen und die Problematik von UAW-Verdachtsfällen verdeutlichen sollen. Diese Materialien wurden am 03.11.2015 von der Ethikkommission ohne Einwände gegen eine Verwendung zur Kenntnis genommen. Zusätzlich wurde auch das ärztliche Personal in den Zentren für das Erkennen von UAW Verdachtsfällen sensibilisiert, z.B. durch direkten Kontakt/bzw. Warnung durch das Studienpersonal bzgl. kritischer Fälle. Darüber hinaus wurde das Instrument der Fallkonferenzen eingeführt, in denen die Zentren Fälle diskutieren und gemeinsam bewerten konnten. In diesen Fallkonferenzen wurde auch regelmäßig auf eine nötige Steigerung der Rekrutierungszahlen hingewiesen. Für das Bonner Studienzentrum wurde sehr schnell deutlich, dass auch weitere Optimierungsmaßnahmen nicht zielführend zu gestalten waren, daher wurde dieses Zentrum pausiert (vgl. Abschnitt 6a). Als Ersatz wurde das Zentrum Stuttgart gewonnen. Diese Maßnahme zeigte allerdings keinen positiven Effekt auf die Rekrutierungszahlen. Insgesamt war das Erreichen der geplanten Fallzahl von n=9.000 im Rahmen der Laufzeit der ersten Projektphase nicht möglich. Da das Erreichen dieser Fallzahl laut Fallzahlschätzung für die Beantwortung der primären Fragestellung (Anteil an vermeidbaren UAW (Medikationsfehler) an sämtlichen UAW-assozierten Notfallbehandlungen) erforderlich ist, wurde ein Fortsetzungsprojekt mit Neueinschluss weiterer Krankenhausnotaufnahmen als Kooperationspartner beantragt und genehmigt.

## ii. Projektphase II

Mit dem Projektphase II kamen wie erwähnt zwei neue Krankenhausnotaufnahmen als Kooperationspartner hinzu. Diese mussten allerdings im Gegensatz zu der Notaufnahme in Fürth neu initiiert werden und auch die Abläufe der Rekrutierung und Datenerhebung mussten sich erst einmal einspielen. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums im Juli konnte in Fürth und Ingolstadt mit der routinierten Rekrutierung der Patientinnen und Patienten begonnen werden. Augsburg konnte mit vier Monaten Verspätung starten. Dies erklärt zum Teil die Unterschiede in den Rekrutierungszahlen, die sich auch bis zum Ende der Studie beibehalten haben. Insgesamt konnten 5038 Fälle im Rekrutierungszeitraum in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht ca. 84% der geplanten 6000 Fälle. Ein kumulativer Verlauf der Rekrutierungszahlen über den gesamten Rekrutierungszeitraum für jedes Zentrum finden Sie in Abbildung 2.

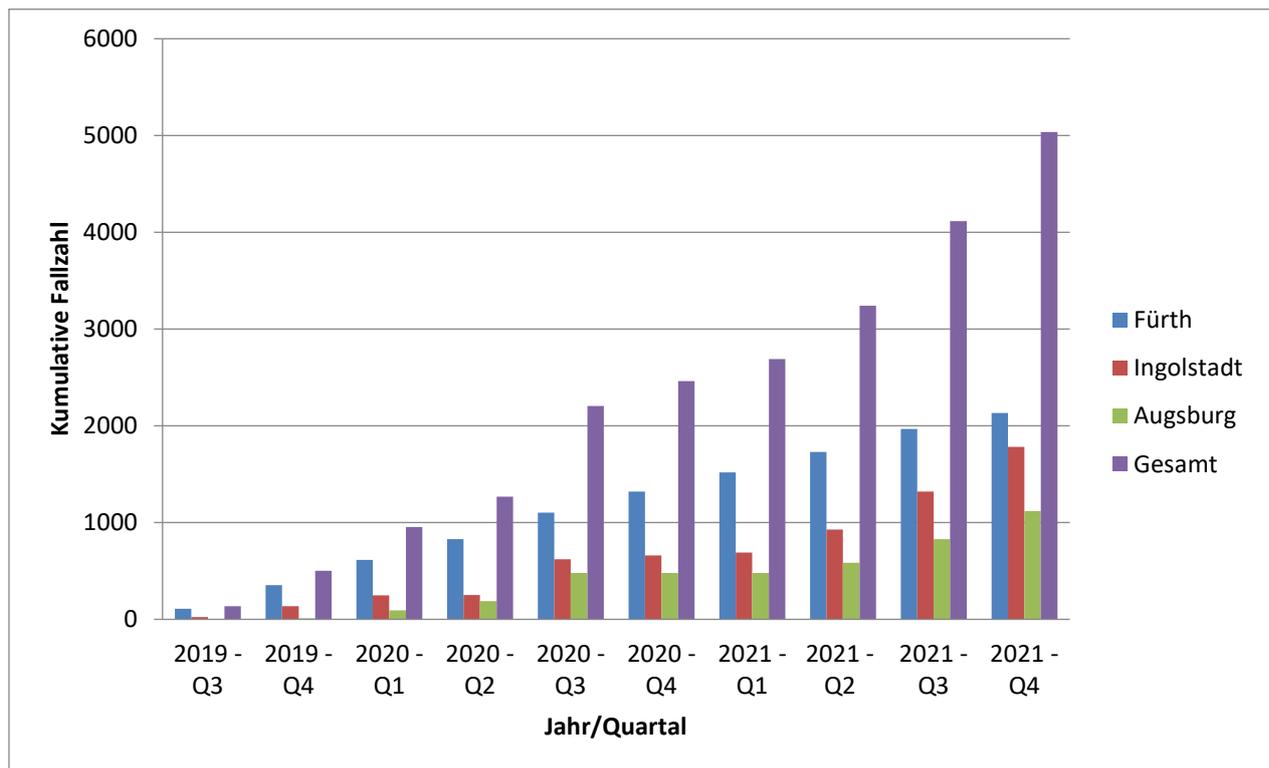


Abbildung 2: Kumulative Rekrutierungszahl über die Studienlaufzeit aufgeteilt nach Zentrum und Quartal

Zusätzlich zu dem verspäteten Start in den Notaufnahmen in Augsburg, waren alle Zentren auch stark von den Einschränkungen durch die ab 2020 herrschende Covid-19 Pandemie betroffen. Auch dies lässt sich an den kumulativen Fallzahlen ablesen. Besonders stark war das Klinikum Augsburg von der Covid-19 Pandemie betroffen. Während der ersten Welle von März bis Mai waren die Stationen nur für das zugehörige Pflegepersonal und ärztliches Personal zugänglich. Hierdurch konnte in Augsburg keine Patientenrekrutierung stattfinden. Auch in Ingolstadt konnte von Mitte März bis Mitte Mai 2020 nicht rekrutiert werden. Die hierdurch frei gewordene Zeit wurde vom Studienpersonal dafür genutzt, schon rekrutierte Fälle in die Datenbank einzugeben. In allen drei Zentren herrschte während der ersten Welle ein strenges Besuchsverbot, wodurch es nicht möglich war Patientinnen und Patienten unter Betreuung in die Studie einzuschließen, da man keinen Kontakt zu den Betreuenden herstellen konnte. Über die Sommermonate verbesserten sich die Covid-19 Lagen, so dass in allen drei Zentren wieder vermehrt rekrutiert werden konnte, was man vor allem an den Zahlen aus dem dritten Quartal 2020 sehen kann. Die zweite Covid-19 Welle im Winter 2020/2021 führte allerdings wieder zu einem deutlichen Einbruch in den Rekrutierungszahlen. Leider traf es auch in dieser Welle das Universitätsklinikum Augsburg besonders stark. Um doch noch möglichst

hohe Rekrutierungszahlen zu generieren, wurden die Anstrengungen in den letzten 3 Quartalen des Jahres 2021 noch einmal deutlich gesteigert. Während der gesamten Covid-19 Pandemie zeigte sich, vor allem während der einzelnen Wellen, ein deutlich verändertes Patientenlientel innerhalb der Notaufnahme und auch die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den Notaufnahmen ging in diesen Zeiten deutlich zurück. Unsere Beobachtungen im Zusammenhang mit dem Rückgang der Patientenzahlen in den beteiligten Notaufnahmen deckt sich mit den im Notaufnahmen-Situationsreport (SITREP) des Robert Koch Instituts berichteten Zahlen. [18, 19] Dort werden relative Abweichung von Notaufnahmevorstellungen zum Mittelwert im Vorpandemiejahr 2019 um bis zu ca. 40% (2020) und bis zu ca. 25% (2021) berichtet. Zusätzlich zur erschwerten Rekrutierung konnte die Flying Study Nurse während der gesamten Covid-19 Pandemie nur eingeschränkt reisen, wodurch in den Zentren Ingolstadt und Augsburg die Unterstützung bei der Dateneingabe fehlte. Zur Steigerung der Rekrutierungszahlen trotz der Covid-19 Pandemie wurden unterschiedliche Maßnahmen getroffen. Im Dezember 2020 wurden neue Plakate für die Notaufnahmen entworfen, gedruckt und an die Zentren verteilt. Zusätzlich fand am 11.02.2021 eine Sondertelefonkonferenz statt, bei der weitere Maßnahmen zur Steigerung der Fallzahlen besprochen wurden. So wurde das Personal in den Notaufnahmen noch einmal angesprochen und für das Projekt sensibilisiert. Auch das Studienpersonal in den Zentren wurde angehalten, alle Arbeitsschritte bei der Rekrutierung noch einmal zu analysieren und zu optimieren. Eine weitere größere Maßnahme war die Umwidmung von Geldern zu Gunsten einer Study Nurse in Augsburg und einer wissenschaftlichen Hilfskraft in Ingolstadt. Beide Stellen sollten in den Zentren für eine Entlastung des Studienpersonals sorgen und die eingeschränkten Reisetätigkeiten der Flying Study Nurse kompensieren. Durch die Einschränkungen der Reisetätigkeit hatten sich in den Zentren Augsburg und Ingolstadt zwischenzeitlich weit über 200 Fälle für die Dateneingabe angestaut. Hierdurch konnte der Fokus in den zwei Zentren nicht in dem geplanten Ausmaß auf der Rekrutierung liegen. Durch die Besetzung der zwei Stellen im zweiten Quartal 2021 konnte sich diese Verlagerung des Fokus aber wieder deutlich ausgleichen lassen, sodass wir eine deutliche Steigerung der Fallzahlen in den letzten drei Quartalen 2021 verzeichnen konnten. Insgesamt trugen die Maßnahmen dazu bei, die Fallzahlen zu stabilisieren und die Rekrutierung trotz der pandemiebedingten Einschränkungen im Vergleich zur ersten Projektphase deutlich zu steigern. Dies ist vor allem durch den engagierten Einsatz des Studienpersonals in den Notaufnahmen möglich gewesen, die es geschafft haben, in der Projektphase II trotz der Covid-19 Pandemie die Fallzahlen deutlich zu steigern und 84 % der geplanten Fälle zu rekrutieren. Es ist zu bemerken, dass trotz deutlichem Rückgang der Zahl der Notaufnahmen unter der Pandemie in Deutschland von fast einem Drittel, die Fälle von

Notaufnahmen, die durch Verdachtsfälle auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen waren, nicht merklich zurückgegangen sind, was nochmal den enormen Burden an UAW bzw. Medikationsfehlern verdeutlicht.

### **c. Datenmanagement und Fallübertragung an das Spontanmeldesystem**

Die Datenerfassung der klinischen Daten der Studienteilnehmer erfolgte online mittels einer webbasierten eCRF-Maske unter Verwendung der weitverbreiteten, GCP-konformen Studien- und Datenmanagementsoftware OpenClinica® (Version 3.9). Die zugrundeliegende Datenbank war auf einem separaten Server in der DMZ des BfArM gehostet, wobei der Zugriff nur über vorab in der Firewall eingetragene IP-Adressen möglich war. Der Zugang war zudem durch ein restriktives Rollen- und Rechtssystem geschützt und auf wenige Personen des Studienteams beschränkt. Die Administration der OpenClinica Datenbank oblag der BfArM-Forschungsabteilung. Einem Datenverlust wurde durch die regelmäßige und automatisierte Erstellung von Sicherungskopien (Backups) der Studiendatenbank auf dem zugriffsgeschützten Server Rechnung getragen. In der Datenbank selbst wurden keine Namen und Geburtsdaten hinterlegt, sondern lediglich Pseudonyme, wobei eine Reidentifizierung der Daten nur Mitgliedern des Studienteams des jeweiligen Zentrums anhand einer vor Ort geführten und gesicherten Pseudonymisierungsliste möglich war. Patientinnen und Patienten, die nicht einwilligungsfähig waren und entsprechend der Vorgaben des Amendments vom 21.02.2018 erfasst wurden, wurden anonym erfasst.

Der Inhalt des eCRF ergab sich aus den im Studienplan definierten Zielen und beinhaltete unter anderem die Anamnese, Diagnosen, Medikation, eine Kausalitätsbewertung der Medikation nach WHO-UMC, die Bewertung der Vermeidbarkeit der verdächtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) nach Schumock et al. (1992), die Erörterung der Ursachen der UAW und Verlaufsdaten des Klinikaufenthaltes. Die Erstellung und Validierung des eCRFs erfolgte durch die BfArM-Forschungsabteilung. Bedingt durch die in Absatz 6 genannte leichte Verzögerung in der Planungsphase kam es bei der Finalisierung der ersten eCRF-Version zu einer Abweichung von 3 Monaten gegenüber dem ursprünglichen Zeitplan (Arbeitspaket 4 MS 17). Der eCRF war zwei Tage vor Erhalt des positiven Ethikvotums vom 06.08.2015 für die Eingabe vorbereitet, so dass der erste Studienfall bereits am 01.09.2015 und damit bereits 8 Monate vor der geplanten Zeit in die Datenbank eingegeben werden konnte (Arbeitspaket 1 MS 3). Zur Sicherung der Datenqualität wurden in das eCRF zahlreiche Plausibilitätskontrollen implementiert. Darüber hinaus wurden die Daten im Verlauf der Studie mehrmals hinsichtlich ihrer Qualität geprüft und entsprechend Rückfragen an die Zentren gestellt. Alle Eingaben und Veränderungen von Daten wurden im

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

AuditTrail der Studienmanagementsoftware erfasst. Zur Erhöhung der Datenqualität und Optimierung der Arbeitsprozesse wurde eine zugriffsbeschränkte webbasierte Plattform zur automatisierten Anzeige der häufigsten Rückfragen zu den Daten von der BfArM-Forschungsabteilung programmiert und den Zentren zur Verfügung gestellt. Für die Projektphase II wurden auf Basis der Erkenntnisse aus der Projektphase I einige Anpassungen am eCRF vorgenommen. Diese führten zu einer Vereinfachung der Dateneingabe und einer Kürzung des eCRF. Dabei wurde auf eine Verknüpfbarkeit der Datensätze aus beiden Projektphasen geachtet. Beides führte zu einer zeitlich effizienteren Datenerhebung. Auch die in der Projektphase I implementierte webbasierte Plattform zum Query-Management wurde noch einmal hinsichtlich der in der Projektphase I am häufigsten aufgetauchten Rückfragen überarbeitet. So konnte für die Projektphase II eine noch effektivere Datenbereinigung sichergestellt werden. Darüber hinaus fanden sowohl am Ende der ersten als auch am Ende der zweiten Projektphase umfangreiche Kontrollen und Bereinigungen der Daten statt. In beiden Projektphasen fanden am Ende zeitintensive Nachkodierungsarbeiten statt, um eine zielgerichtete Auswertung der Daten zu ermöglichen. Nach Abschluss der jeweiligen Datenbereinigung wurden die Zugänge zu der entsprechenden Datenbank für externe IP-Adressen und alle Nicht-Administratoren gesperrt und die Datenbanken wurden geschlossen

Da es sich bei den im Rahmen der ADRED-Studie gesammelten Fällen um Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt, wurden die Studienfälle an die Pharmakovigilanzabteilung des BfArM weitergeleitet und von dort an EudraVigilance gemeldet. Um eine Übermittlung zu ermöglichen, wurde von der BfArM-Forschungsabteilung in Absprache mit der Pharmakovigilanzabteilung des BfArM eine Pipeline für die elektronische Übertragung der meldungsrelevanten Daten aus der Studiendatenbank in sogenannte Individual Case Safety Reports (ICSRs) entwickelt. Bei den ICSRs handelt es sich um XML-Dateien, deren Spezifikation durch entsprechende Guidelines (ICH Guideline E2B (R2)) definiert ist und die der standardisierten Meldung von individuellen Fällen von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen an EudraVigilance dienen. Vor der Sendung der ICSRs an die Pharmakovigilanz wurden aufwendige Qualitätskontrollen vorgenommen und alle notwendigen Kodierungen und Verschlüsselungen (beispielsweise Kodierung von Symptomen nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) vorgenommen, um die Qualität der übermittelten Studienfälle zu erhöhen.

#### **d. Verzahnung mit dem Projekt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Im Rahmen der Studienplanung und der Erstellung der Studiendokumente wurde ein enger Austausch mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gepflegt. Die AkdÄ führte seit Januar 2015 ein Parallelprojekt zur „Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern“ durch. [20, 21] Es handelte sich dabei um ein Pilotprojekt zur Untersuchung der prinzipiellen Machbarkeit einer Erfassung und Analyse von Medikationsfehlern im Rahmen der existierenden Strukturen des Spontanmeldesystems.

Um eine spätere Vergleichbarkeit der Auswertungsergebnisse gewährleisten zu können, erfolgte insbesondere eine inhaltliche Abstimmung des Medikationsfehlermeldebogens der AkdÄ mit dem eCRF des BfArM-Projektes im Rahmen einer telefonischen Konferenz am 04.03.2015. Im Folgenden wurde der Entwurf des Berichtsbogens für die Medikationsfehler der AkdÄ vom 03.06.2015 bei der Erstellung der Endfassung des Studienplans, der Planung der Datenerhebung, der Erstellung der klinischen Studiendokumente und bei der Planung des Studienablaufes zusammen mit den teilnehmenden Studienzentren entsprechend berücksichtigt.

Die effiziente und gegenseitige Abstimmung mit der AkdÄ wurde insbesondere bei der bereits gemeinsam erarbeiteten Veröffentlichung im „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“ im Jahr 2015 deutlich, in der die beiden Projekte in ihrem übergeordneten gemeinsamen Gesamtkonzept dargestellt sind. [21]

Eine weitere Vernetzung mit der AkdÄ fand planungsgemäß im Rahmen mehrerer Workshops im Jahr 2016 und 2017 statt.

## 7. Ergebnisse

### a. Machbarkeitsanalyse

Zu Projektbeginn wurden in den Zentren der Projektphase I eine Machbarkeitsanalyse [17] durchgeführt, um den Anteil der UAW Fälle an den Gesamtbehandlungsfällen zu ermitteln. Dazu wurden im jeweiligen 30-Tage-Studienzeitraum in den vier Notfallambulanzen 10.174 Behandlungsfälle auf einen UAW-Verdacht geprüft. Bei 5719 der Behandlungsfälle wurde eine vorhandene Arzneimitteltherapie dokumentiert. Es zeigte sich, dass 6,5% aller Behandlungsfälle im Studienzeitraum als UAW-Verdachtsfälle detektiert wurden. 352 dieser UAW-Verdachtsfälle konnten bis zum Zeitpunkt der Auswertung komplett erfasst und nachfolgend in die ADRED Fallsammlung (UAW-Fallkohorte) eingeschlossen werden. Der Altersmedian der Patientinnen und Patienten lag bei 74,5 Lebensjahren (18 – 97 Jahre, Verteilung siehe Abb.3a). Die Geschlechterverteilung in der Gesamtpopulation wie auch in den einzelnen Altersgruppen hat sich nicht signifikant unterschieden. Analyisierte Patientinnen und Patienten mit UAW-Verdacht nahmen in der Regel eine Polypharmakotherapie ein. Im Median wurden sieben unterschiedliche Wirkstoffe gleichzeitig eingenommen (1 – 18 Wirkstoffe, Kombinationspräparate als einzelne gezählt). Mit steigendem Alter nahm die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffe zu (Abb.3b).

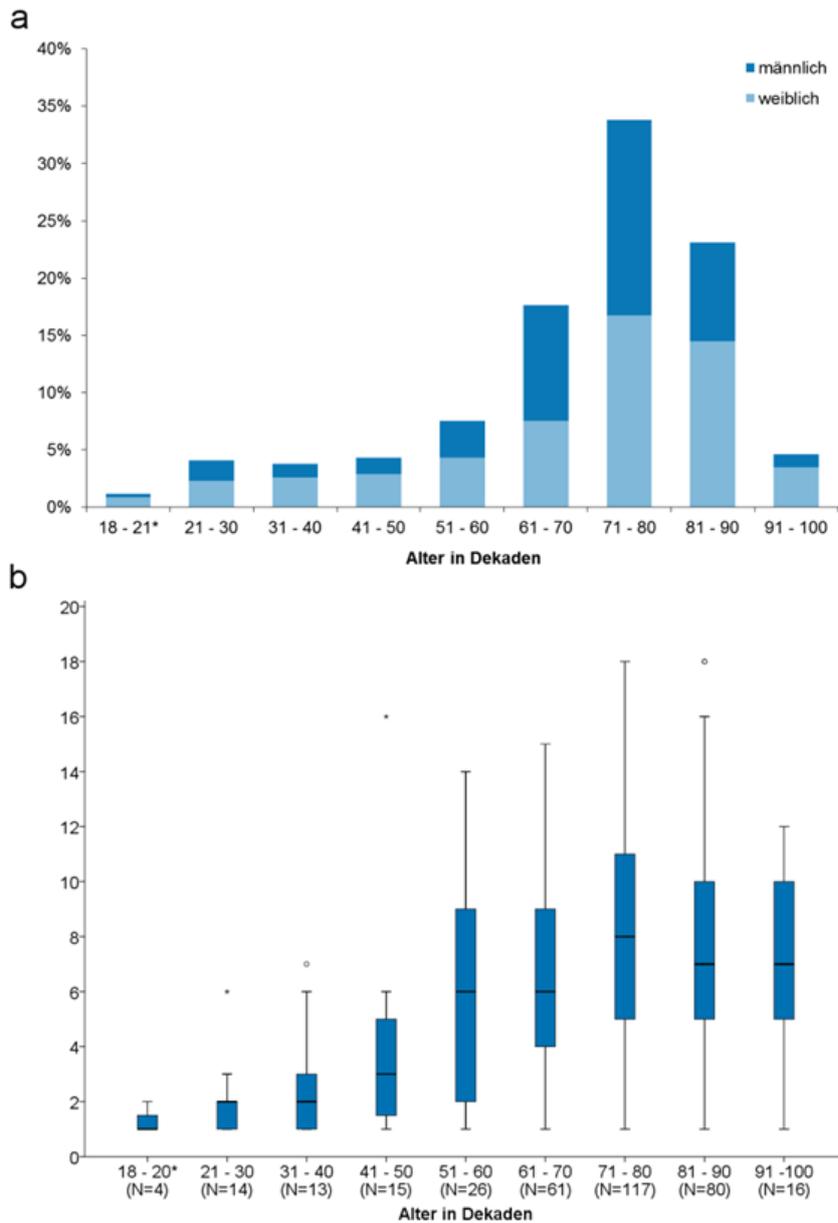


Abbildung 3: Altersverteilung und Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe nach Alter in den UAW Verdachtsfällen der Machbarkeitsanalyse

### b. Deskriptive Analyse der Studienkohorte:

Mit Abschluss der Projektphase I befanden sich 2939 Studienfälle in der elektronischen Datenbank. Mit dem Ende der Projektphase II konnten weitere 5035 Fälle in die neue Datenbank eingegeben werden, so dass nach zwei Projektphasen insgesamt 7974 Fälle dokumentiert werden konnten. (Tabl.1)

Tabelle 1

|  |           | Projektphase I  | Projektphase II    | Gesamt          |
|--|-----------|-----------------|--------------------|-----------------|
| <b>Anzahl an Fällen</b>                          |           | 2939            | 5035               | 7974            |
| <b>Anzahl nach Zentrum</b>                       | Fürth     | 1945            | Fürth<br>2133      | Fürth<br>4078   |
|  | Bonn      | 180             | Ingolstadt<br>1782 |                 |
|  | Ulm       | 567             | Augsburg<br>1120   |                 |
|  | Stuttgart | 247             |                    |                 |
| <b>Behandlungsart (Fälle)</b>                    | Ambulant  | 287             | 0                  | 287             |
|  | Stationär | 2652            | 5035               | 7687            |
| <b>Anzahl Patientinnen und Patienten</b>         |           | 2751            | 4476               | 7185            |
| <b>Geschlecht (Fälle)</b>                        | Männlich  | 1485<br>(50.5%) | 2562<br>(50.9%)    | 4047<br>(50.8%) |
|  | Weiblich  | 1454<br>(49.5%) | 2473<br>(49.1%)    | 3927<br>(49.2%) |
| <b>Alter: Median (Fälle)</b>                     | Männlich  | 72              | 73                 | 72              |
|  | Weiblich  | 74              | 73                 | 73              |
|  | Gesamt    | 73              | 73                 | 73              |
| <b>eingenommene Arzneimittel: Median (Fälle)</b> |           | 7               | 7                  | 7               |
| <b>Multimorbidität (Fälle)</b>                   | Männlich  | 1065<br>(71.7%) | 2005<br>(78.3%)    | 3070<br>(75.9%) |
|  | Weiblich  | 935<br>(64.3%)  | 1765<br>(71.4%)    | 2700<br>(68.8%) |
|  | Gesamt    | 2000<br>(68.1%) | 3770<br>(74.9%)    | 5770<br>(72.4%) |

Ein Vergleich der beiden Projektphasen zeigt durchaus eine ähnliche Studienpopulation hinsichtlich des Geschlechtes, des Alters und der Anzahl eingenommener Arzneimittel. In beiden Projektphasen zeigt sich, dass der Großteil der Studienfälle ältere Patientinnen und Patienten (Median von 73 Jahren) umfasst, die unter Multimorbidität leiden (72,4%). Dem entsprechend liegt bei den meisten Fällen auch eine Polymedikation vor (Median von 7 Arzneimitteln), welche mögliche Arzneimittelinteraktionen begünstigen könnte.

### c. Vermeidbare UAW in der Fallsammlung

Die primäre Fragestellung ist es Daten zu vermeidbaren und unvermeidbaren UAW, die zu Krankenhausnotfallbehandlungen führen, zu erheben, um den Anteil an vermeidbaren UAW

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

(Medikationsfehler) an sämtlichen UAW-assoziierten Notfallbehandlungen in den beteiligten Zentren abschätzen zu können. Von den gesammelten 7974 Fällen, wurden 1604 (20.1%) der Fälle vom Studienpersonal als mögliche Medikationsfehler eingestuft. Die Einschätzung zur Vermeidbarkeit wurde vom Studienpersonal nach Schumock und Thornton [16] durchgeführt. Hiernach werden die Medikationsfehler in 7 mögliche Fehlerkategorien unterteilt, wobei auch mehrere Fehlerkategorien auf einen Fall zutreffen können. Eine Verteilung innerhalb der zwei Projektphasen und dem gesamten Projekt ist in Abbildung 4 zu finden.

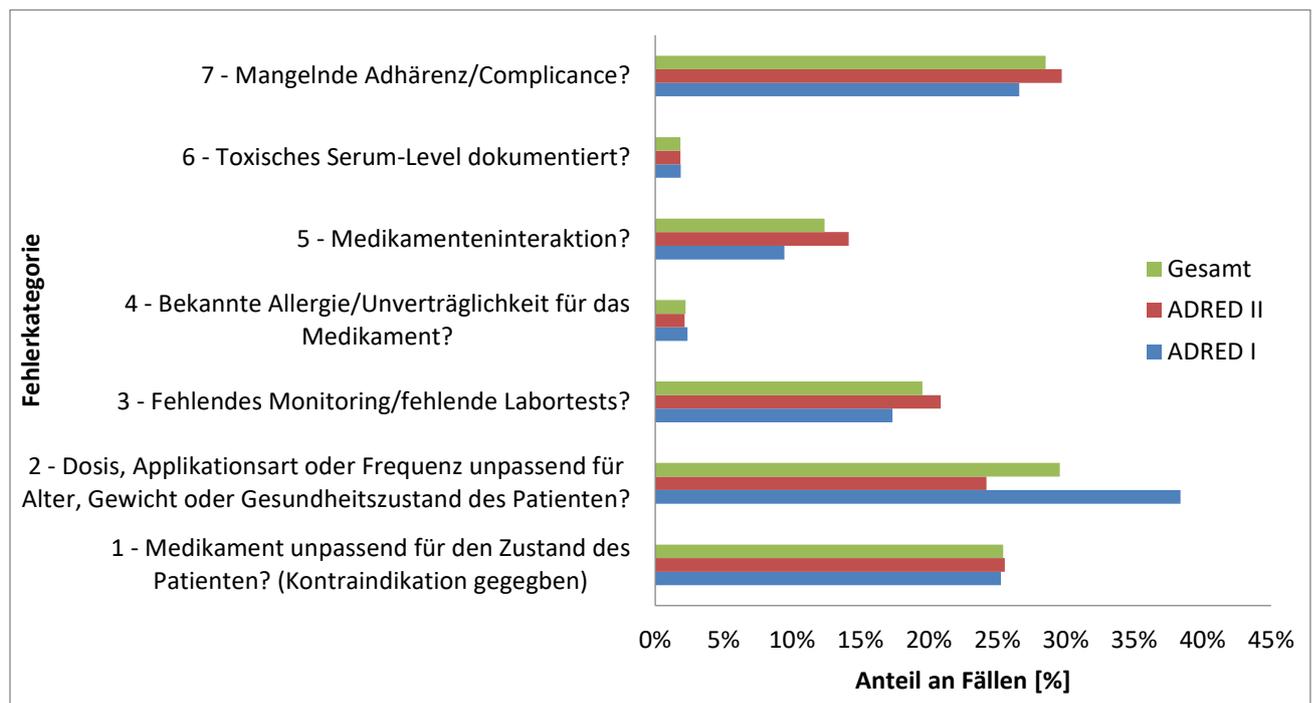


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der möglichen Medikationsfehler innerhalb der Fehlerkategorien nach Schumock und Thornton bezogen auf die Anzahl an Fällen mit möglichem Medikationsfehler. Innerhalb eines Falls können mehrere der Kategorien zutreffen.

Eine detaillierte Analyse der Medikationsfehler und der zugrundeliegenden Prozessketten und näheren Umstände konnte im Projektzeitraum noch nicht abgeschlossen werden und wird auch nach Abschluss der finanziellen Förderung durch die Projektleiter\*innen vorgenommen und zeitnah publiziert werden.

Ein weiteres Ziel der Studie war es im Rahmen der Projektphase II auch die Nutzung des Bundeseinheitlichen Medikationsplanes (BMP) zu untersuchen (siehe Tabelle 2). In 54,8 % aller Studienfälle lag keine Information darüber vor, ob ein BMP bei der Aufnahme vorlag oder nicht. Bei Betrachtung der einzelnen Zentren zeigt sich, dass ein großer Anteil der Fälle im Zentrum Ingolstadt (92,9 %) betroffen ist. Die Erklärung hierfür liegt in der Art der elektronischen Erfassung der

Arzneimitteldaten im Krankenhaussystem, da die Quelle der Arzneimitteldaten im Krankenhaussystem nicht separat erfasst wurde und nur selten eine Kopie des Originaldokuments vorlag. In Fürth und Augsburg wurde lediglich in 33,4 % bzw. 35,1% der Fälle angegeben, dass keine Information zum BMP vorhanden war. Ein BMP war in 22,5 % der Studienfälle aus Fürth und 8,6% der Fälle aus Augsburg dokumentiert. In 44,2 % der Fürther Studienfälle bzw. 56,3% der Augsburger Studienfälle wurde angegeben, dass kein BMP vorlag. Betrachtet man nur die Patientinnen und Patienten, die mindestens 3 Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, sieht die Verteilung ähnlich aus.

*Tabelle 2: Vorliegen des Bundeseinheitlichen Medikationsplanes in den ADRED Studienfällen*

| Studienzentrum    | BMP liegt vor? | Anzahl Fälle | Anzahl Fälle mit $\geq 3$ Arzneimitteln |
|-------------------|----------------|--------------|---|
| <b>Fürth</b>      | Ja             | 479 (22,5%)  | 471 (25,9%)                             |
|                   | Nein           | 942 (44,2%)  | 761 (41,8%)                             |
|                   | Nicht bekannt  | 712 (33,4%)  | 587 (32,3%)                             |
| <b>Augsburg</b>   | Ja             | 96 (8,6%)    | 95 (9,2%)                               |
|                   | Nein           | 631 (56,3%)  | 582 (56,3%)                             |
|                   | Nicht bekannt  | 393 (35,1%)  | 356 (34,5%)                             |
| <b>Ingolstadt</b> | Ja             | 21 (1,2%)    | 21 (1,5%)                               |
|                   | Nein           | 105 (5,9%)   | 44 (3,1%)                               |
|                   | Nicht bekannt  | 1656 (92,9%) | 1337 (95,4%)                            |

#### **d. Analysen zu Ursachen und Risikofaktoren von UAW**

Um Ursachen und Risikofaktoren für UAW besser charakterisieren zu können, wurden erste spezifische Auswertungen der in der Projektphase I gesammelten UAW- Fälle durchgeführt. Hierbei wurden besonders patientenspezifische Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und genetische Prädisposition betrachtet.

In einer ersten Analyse wurden die gesammelten UAW- Fälle bezüglich Diagnosen, Arzneimittel und Kausalität betrachtet. Hierfür wurden n = 2215 UAW Fälle aus allen vier Notaufnahmezentren der Projektphase I untersucht [20]. Dabei fielen die Patientinnen und Patienten in der Regel mit mehreren – im Median 6 – Diagnosen in der Anamnese auf. Häufig waren dabei Erkrankungen des Kreislaufsystems bei 67,2% der Fälle. Darunter waren essentielle Hypertonie (46,8%), chronisch ischämische Herzerkrankungen (22,9%) und Vorhofflimmern (19,9%) am häufigsten vertreten. Außerdem waren metabolische Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus mit insgesamt 51% häufig vertreten.

In der gesamten Kohorte wurden 15.948 Arzneistoffe eingenommen. Beim Durchschnitt der Patientinnen und Patienten lag mit 7 verschiedenen eingenommenen Arzneimitteln eine Polymedikation vor. Die Kausalitätsbewertung der mit einer UAW assoziierten Behandlungsfälle wurde standardisiert nach dem WHO-UMC System durch Ärztinnen und Ärzte und das Studienpersonal durchgeführt. Im Median wurde pro UAW Verdachtsfall ein Arzneistoff angeschuldigt. Insgesamt wurden 3985 Arzneistoffe verdächtigt, von denen die meisten als „mögliche“ Ursachen eingestuft wurden, 10,7% wurden als „wahrscheinlich“ und nur 1,7% als sicher eingeschätzt. Arzneistoffe, die in der Kausalitätsbewertung am häufigsten mit einer UAW verknüpft waren, gehörten zur Klasse der Antithrombotika (26,7%), der Antineoplastischen und immunmodulatorischen Arzneistoffe (16,1%) oder zu den Betablockern (12,6%). [22]

Eine weitere Analyse fokussierte sich darauf, den Phänotyp der dokumentierten UAW (n=2215 ADRED Fälle) unter Berücksichtigung des Alters der Patientinnen und Patienten zu analysieren. Dabei wurde ein Vergleich der Altersgruppen von Erwachsenen (18-64 Jahre) zu älteren Erwachsenen ( $\geq 65$  Jahre) durchgeführt. Die auffälligsten Unterschiede zeigten sich bei medikationsassoziierten Verwirrheitszuständen, Dehydrierung und Bradykardie (OR 6,70 [1,59 - 28,27], OR 6,02 [2,41 - 15,03] und 4,82 [2,21 - 10,54]), die eher bei älteren Erwachsenen gesehen wurden. In beiden Altersgruppen wurden Blutungen gefunden, aber gastrointestinale Blutungen traten mit einer mehr als verdoppelten Häufigkeit bei älteren Erwachsenen auf (OR 2,46 [1,77 - 3,41]) auf ebenso fanden sich andere Blutungen, wie Blutungen aus dem Respirationstrakt (OR 2,89 [1,37 - 6,11]), bei älteren Erwachsenen häufiger. Stürze waren bei älteren Erwachsenen wahrscheinlicher (OR 2,84 [1,77 - 6,11]) sowie eine allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (OR 1,53 [1,18 - 1,98]), während in beiden Altersgruppen Schwindel gleich häufig aufgetreten ist. Beim Schweregrad der UAW zeigte sich, dass ältere Erwachsene häufiger stationär behandelt werden mussten (88% bei älteren Erwachsenen zu 71% bei Erwachsenen). Dafür waren bei Erwachsenen die UAW häufiger nicht schwerwiegend (22 % bei Erwachsenen zu 6 % bei älteren Erwachsenen)[23].

Bestimmte Arzneimittelgruppen, wie Psychopharmaka oder antithrombotische Arzneimittel haben auf Grund ihres Wirkmechanismus ein hohes Potential UAW auszulösen. Spezifische Analysen helfen hier patientenspezifische Risikofaktoren zur erkennen.

Aus diesem Grund wurden spezifische Patientenrisikoprofile im Zusammenhang mit der Einnahme von Psychopharmaka im ADRED Kollektiv der Projektphase I untersucht. Die Fälle der ADRED-Datenbank wurden auf die Anwendung von Psychopharmaka geprüft. Ein Drittel der Patientinnen und Patienten (n=731, 33%), die sich mit einer UAW vorstellten, nahmen mindestens ein

Psychopharmakon ein. Patientinnen und Patienten unter Psychopharmakaeinnahme waren tendenziell älter, häufiger weiblich und nahmen eine höhere Anzahl von Arzneimitteln ein (alle  $p < 0,001$ ). Die Sturzhäufigkeit war fast dreimal höher als in der Gruppe der nicht-psychotropen Arzneimittel (10,5% vs. 3,9%,  $p < 0,001$ ), und Synkopen wurden auch häufiger bei den Anwendern psychotroper Arzneimittel beobachtet (8,8% vs. 5,5%,  $p = 0,004$ ). Der Konsum von Psychopharmaka erhöhte das Sturzrisiko um den Faktor 2,82 (OR, [1,90 - 4,18]), wenn man Geschlecht, Alter, Anzahl der Vorerkrankungen und Co-Medikation berücksichtigt[24].

Zusätzlich zeigte eine pharmakogenetische Analyse an  $n = 776$  Patientinnen und Patienten, die parallel zur ADRED Studie eine Bioprobe zur Verfügung gestellt hatten, dass ein Großteil von ihnen wegen gastrointestinaler Blutungen in den Notaufnahmen vorstellig wurde (17.3%, K92: Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems; gastrointestinale Blutung). Auch akute Blutungsanämie war mit 7.3% eine häufige Aufnahmediagnose. Dazu passt auch, dass von den 10 am häufigsten verdächtigten Arzneimitteln 7 mit der Aufnahmediagnose K92 in Verbindung stehen. Für 5, der 10 am häufigsten verdächtigten Arzneimittel, sind Polymorphismen bekannt, die die Enzymaktivität und damit den Metabolismus dieser Arzneimittel beeinflussen (Phenprocoumon: CYP2C9 und VKORC1; Clopidogrel: CYP2C19; Metoprolol und Bisoprolol: CYP2D6; Ibuprofen: CYP2C9). Generell zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Frequenz der metabolischen Phänotypen und der Triage Einstufung, dem Schweregrad der UAW und dem Zustand bei Entlassung. Für Clopidogrel konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem metabolischen Profil und der Wahrscheinlichkeit, dass Clopidogrel als ursächlich verdächtig wurde festgestellt werden. Für Phenprocoumon zeigte die Gruppierung von relevanten CYP2C9 und VKORC1 Genotypen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die gerinnungshemmende Aktivität des Phenprocoumons, dass in der Patientengruppe mit einem hohen Risiko öfter Phenprocoumon verdächtig wurde und in der Gruppe mit einem niedrigen Risiko seltener. Für Metoprolol und Bisoprolol konnte kein Zusammenhang mit den unterschiedlichen CYP2D6 Phänotypen festgestellt werden. Das gleiche gilt auch für Ibuprofen und CYP2C9[25].

In einer weiteren Analyse wurde die individuelle Variabilität des arzneistoff-metabolisierenden Enzyms CYP2D6 auf Vigilanz-assozierte UAWs analysiert. Das häufigste UAW-Symptom, das das zentrale Nervensystem (ZNS) betraf, war Schwindel mit 12,7% ( $n=372$ ) in dem analysierten Datensatz aus der Projektphase I ( $N=2939$ ). Um die Aktivität des Enzyms CYP2D6 einzuschätzen, wurden Aktivitätsscores entwickelt, deren Assoziation mit dem Auftreten des UAW-Symptoms Schwindel analysiert und mit der anderen nicht-Vigilanz-assozierten UAWs des ZNS verglichen. Mit 64,5% ( $n=1895$ ) nahm der Großteil aller Patientinnen und Patienten mindestens ein Arzneimittel ein, das über CYP2D6 verstoffwechselt wird. Die Wahrscheinlichkeit mit Schwindel in der Notaufnahme

vorstellig zu werden stieg um OR 1,11 [1,01 – 1,23] mit jedem eingenommenen CYP2D6 Substrat. Zusätzlich war es mit OR 1,27 [1,00 – 1,60] wahrscheinlicher mit Schwindel vorstellig zu werden, wenn das CYP2D6 System durch die Einnahme von Arzneimitteln mutmaßlich gesättigt bzw. inhibiert war [26].

## 8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Die Analyse und Ergebnisse der Machbarkeitsstudie haben gezeigt, dass in deutschen Notaufnahmen UAW-Verdachtsfälle bei 6,5 Prozent auftreten. Diese Rate an UAW-Verdachtsfällen liegt im Mittelfeld dessen, was in anderen Studien mit Schätzungen für Deutschland berichtet wurde [6, 7, 27-29]. Wird auf die Fälle adjustiert, deren Angaben zur eingenommenen Medikation auch für die Kausalitätsbeurteilung vollständig vorliegen, können Raten bis 12 Prozent vermutet werden. Diese Zahlen geben einen Hinweis auf die Bedeutung der im Projekt gestellten Fragestellungen.

Notaufnahmen sind ein geeignetes Setting um UAW und folglich auch Medikationsfehler sowie deren Ursachen zu untersuchen. Notaufnahmen sind oftmals der Erstversorger für ambulant aufgetretene UAW und sie bieten ein großes Patientenkollektiv, das neben stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten auch Patientinnen und Patienten beinhaltet, die ausschließlich ambulant versorgt werden [30, 31]. Allerdings zeigte sich im Verlauf auch, dass die Rekrutierung von UAW-Fällen im Rahmen der Notfallversorgung auch mit Schwierigkeiten behaftet ist. Dabei handelte es sich sowohl um organisatorische bzw. strukturelle Hürden (z.B. zunehmende Arbeitsverdichtung, hoher Dokumentationsaufwand), aber auch das Problem, dass die Sensibilisierung von Ärztinnen bzw. Ärzten und Patientinnen und Patienten für arzneimittelassoziierte Probleme in der Routineversorgung ein nicht zu unterschätzendes Anliegen ist. In der Projektphase II, die durch die Covid-19 Pandemie geprägt war, zeigte sich, dass trotz des insgesamt deutlich niedrigeren Patientenaufkommens in der Notaufnahme [18, 19], die rekrutierten Fallzahlen nur wenig geringer ausfielen. Dies spricht dafür, dass Patientinnen und Patienten mit UAW- assoziierten Beschwerden trotz Pandemie vorstellig wurden, was zum einen mit der Schwere der Symptome zusammenhängen könnte, aber auch als ein Indiz dafür zu sehen ist, dass UAW im Rahmen der Notaufnahme möglicherweise eine größere Rolle spielen als erwartet.

Es wurde deutlich herausgearbeitet, dass eine Frage nach den eingenommenen Arzneimitteln unabhängig vom Alter und Beschwerdebild zu jeder Notfallversorgung gehört. Bei der Betrachtung der UAW-Fallkohorte und besonders der patientenspezifischen Faktoren zeigte sich aber, dass gerade ältere Patientinnen und Patienten mit mehreren Vorerkrankungen und einer Polytherapie häufig mit UAW in der Notaufnahme erscheinen. Erst die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang mit der Medikation lässt besonders in dieser vulnerableren Gruppe bei sehr unspezifischen Beschwerden an eine UAW denken.

Mit dem bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) (SGB V § 31a), der zum 01.10.2016 eingeführt wurde, sollen die Kommunikationswege zwischen den häuslichen, privaten und Notfall-Versorgern gerade hinsichtlich der Übermittlung der aktuellen Medikation des Patientinnen und Patienten verbessert werden. Die Analyse inwieweit ein BMP bei der Aufnahme in die Notaufnahme vorlag zeigte in unserer Erhebung ein uneinheitliches Bild, das zum Teil auf zentrumsspezifische Ursachen in der Medikationsdokumentation zurückzuführen ist. Ein BMP war in 22,5 % der Studienfälle aus Fürth und 8,6% der Fälle aus Augsburg dokumentiert. In einer ähnlichen Erhebung, die in einer chirurgischen Universitätsklinik durchgeführt wurde, lag in 19% der Aufnahmen ein BMP vor. [32] In etwa einem Drittel der von uns gesammelten Fälle lagen keine Informationen zum Vorhandensein des BMP vor. Ursächlich dafür könnte sein, dass der aktuell papierbasierte BMP von den Patientinnen und Patienten, Angehörigen oder dem Rettungsdienst nicht mit in die Notaufnahme gebracht wurde bzw. dass in der Notfallsituation das Vorhandensein nicht erfragt werden konnte. Des Weiteren haben nicht alle Patientinnen und Patienten formal einen Anspruch auf den BMP (<3 Arzneimittel, privat Versicherte).

Antineoplastische und immunmodulatorische Arzneistoffe sind unter den Arzneistoffen, die am häufigsten mit einer UAW assoziiert waren. Ein wichtiger Aspekt diesbezüglich ist, dass diese Arzneimittel in Zyklen verabreicht werden und daher gar nicht auf BMP oder anderen Medikationsplänen aufgeführt werden. Hier ist eine besondere Vigilanz der Notaufnahmeärztinnen und -ärzte gefordert: Arzneimittel, die nicht täglich eingenommen werden, müssen unbedingt zusätzlich explizit erfragt werden. Ein weiterer Aspekt ist die Kenntnis der damit verbundenen möglichen UAW. Eine systemische Infektion im Nadir der Knochenmarksdepression unter klassischen Chemotherapeutika wird in der Regel erkannt werden. Im Gegensatz dazu sind die immunvermittelten UAW der sogenannten „Checkpoint-Inhibitoren“ zwar allen Onkologinnen und Onkologen, aber noch nicht allen Notaufnahmeärztinnen und -ärzten geläufig. Hier ist weitere Aufklärungsarbeit notwendig.

In Bezug auf die Vermeidbarkeit von UAW zeigen die Ergebnisse, dass in unserer Kohorte 20,1% der UAW als vermeidbar eingestuft wurden. Dies liegt im oberen Bereich dessen, was zu vermeidbaren UAW bisher berichtet wurde [6, 10]. Ein Blick auf die Fehlerkategorien zeigt, dass häufig das Medikament als unpassend für die Patientinnen und Patienten eingestuft wurde. Dies betraf sowohl Kontraindikationen, als auch die Nichteignung von Dosis, Applikationsform oder Frequenz für die Patientinnen und Patienten oder mangelnde Adhärenz. Genauere Analysen zu den Prozessketten und Umständen, die zum Medikationsfehler geführt haben, müssen auf Einzelfallebene erfolgen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass sowohl vermeidbare und unvermeidbare UAW ein wesentliches klinisches Problem darstellen. Grundsätzlich muss bei allen Patientinnen und Patienten mit Medikation eine UAW differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Besonders das Erkennen einer UAW ist dabei aber eine Herausforderung.

Dabei könnte es auch helfen im Vorfeld zu wissen, welche Wirkstoffe in welcher Bevölkerungsgruppe besonders häufig zu Nebenwirkungen führen. Für die Wirkstoffgruppe der Psychopharmaka zeigte sich zum Beispiel, dass gerade in der Gruppe der älteren polymedizierten Patientinnen und Patienten Sturzereignisse dreimal häufiger vorkamen und auch das Risiko eines Sturzereignisses um den Faktor drei erhöht war. Da Stürze durchaus als Nebenwirkung von Psychopharmaka bekannt sind und dies gerade für ältere Personen gefährlich ist, stehen viele dieser Wirkstoffe auf der deutschen Priscus Liste [33, 34] als nicht geeignet für diese Personengruppe. Unsere Ergebnisse zeigen noch einmal wie wichtig es ist gerade bei bekannten Risikogruppen den Nutzen gegenüber dem Risiko für eine UAW genau abzuwägen, um solche UAW zu vermeiden.

Mit den aktuellen Ergebnissen, deren Veröffentlichungen und der positiven Resonanz auf Kongressen und Workshop-Veranstaltungen wurde deutlich, dass mit diesem Projekt und dem Thema UAW-Forschung im Sinne einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit eine wichtige Evidenzlücke angegangen wird.

## 9. Gender Mainstreaming Aspekte

Der Einfluss von Geschlechtseffekten als Risikofaktor für UAW ist in der Literatur beschrieben. [35] Für Frauen wird dabei ein um den Faktor 2 gesteigertes Risiko diskutiert. Um diesen Punkt zu adressieren, wurde in diesem Projekt das Geschlecht als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhoben. Die Variable "Geschlecht" wurde daher in den elektronischen CRF implementiert und im Studienplan als sekundäre Zielgröße für die statistische Auswertung explizit genannt. In den bislang durchgeführten Analysen zeigte sich, dass die Geschlechterverteilung in der Gesamtpopulation wie auch in den einzelnen Altersgruppen sich nicht signifikant unterscheidet. Ein zweiter wichtiger Aspekt des Gender Mainstreaming, der im Verlauf des Projektes von Bedeutung war, ist, dass sich überwiegend Kolleginnen mit dem Wunsch der Teilzeit unter Berücksichtigung ihrer Familienplanung auf die ausgeschriebenen Stellen beworben haben. Diesem Punkt konnte durch Verlängerung der Beobachtungszeiträume auf 30 Monate (geplant waren ursprünglich 15 Monate in Vollzeit) Rechnung getragen werden. Diese Anfrage nach einer flexiblen Gestaltung der Arbeitszeit entspricht den Gender Mainstreaming Bedürfnissen. Die Vereinbarkeit von Beruf und Familie lässt sich in diesen flexiblen Arbeitszeitmodellen besser umsetzen. Zusätzlich bot die Mitarbeit an der Studie eine Möglichkeit der wissenschaftlichen Qualifizierung (z.B. Facharztweiterbildung).

## 10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit über das Projekt wurde sowohl an das Fach- als auch Laienpublikum gerichtet. Eine Auflistung der Publikationen, Fach und Laienbeiträge ist in Abschnitt 12 zusammengefasst.

Die Projektgestaltung und Startphase wurde als Poster auf dem Pharmakovigilanztag 2015 und bei der Veranstaltung „BfArM im Dialog: Gemeinsam Gesundheit gestalten – Strategie BfArM 2025“ vorgestellt. Erste Ergebnisse wurden im Rahmen fachübergreifender Auswertung zur Studie in Form eines Vortrags auf dem DIVI-Kongress im Dezember 2017, auf dem 20. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie im September 2018 und mit einem Poster auf der 13. Jahrestagung des DGINA e.V. im Jahr 2018 präsentiert. Weitere Ergebnisse wurden in einem gemeinsamen Workshop mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft einem sehr interessierten Fachpublikum am 18. Oktober 2018 (beim 5. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie) und ebenfalls auf einem Poster auf dem 6. Kongress für Arzneimittelinformation 2019 vorgestellt. Diverse Auswertungen der Studie wurden zudem in einem zusammenfassenden Vortrag auf dem 6. German Pharm-Tox Summit, der am 3.3.21 digital stattfand vorgestellt.

Zudem gab es mehrere TV-Beiträge, Pressemitteilungen und Internetpräsentationen, die über die Durchführung und erste Erkenntnisse aus diesem Forschungsprojekt berichteten und vor allem an das Laienpublikum adressiert waren.

Derzeit sind acht wissenschaftliche Artikel publiziert, die über den Inhalt und die Ergebnisse des Projekts berichten. Die Publikation weiterführender Ergebnisse befindet sich in der aktuellen Planung und Durchführung.

## **11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)**

Die Erkenntnisse, die bisher aus dem Projekt gewonnen werden konnten, stellen noch einmal die Wichtigkeit der UAW-Forschung im Sinne einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit heraus. Gerade die Erfahrungen, die bei der Detektion der UAW im Untersuchungssetting gemacht wurden, zeigen deutlich die Wichtigkeit einer Erfassung der Medikation in der Routineversorgung auf. Gerade die Schaffung eines Bewusstseins für die Problematik bei Ärztinnen und Ärzten, aber auch bei Patientinnen und Patienten wird deshalb zukünftig für eine mögliche Reduktion von UAW von entscheidender Bedeutung sein. Die Einführung des BMP wird hierzu hoffentlich zukünftig einen Beitrag leisten. Im Rahmen des Projektes wurden Strukturen (z.B. Übertragung der Fälle in Eudravigilance) geschaffen, die eine weitergehende Erforschung ermöglichen werden. Erkenntnisse aus dieser Forschung werden auch einen Beitrag zu regulatorischen Aspekten und der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen. Erfahrungen aus dem Projekt wurden überwiegend in Form von Publikationen und Konferenzbeiträgen verwertet. Bei allen Veröffentlichungen und medialen Verbreitungen wurde auf die Verwendung von öffentlichen Forschungsgeldern und der Unabhängigkeit dieser Forschung hingewiesen.

## 12. Publikationsverzeichnis

### a. Pressemitteilungen und Medien- und Internetauftritte

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2014) Medikationsfehler als Ursache für Krankenhauseinweisungen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte startet neues Forschungsprojekt. Pressemitteilung 17/14
- Newsletter der BfArM-Homepage (1.10.2015) Studie zur Ursachenanalyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen (ADRED) gestartet
- TV-Beitrag zur ARD-Sendung „W wie Wissen“ vom 15.10. 2016
- TV-Beitrag zur WDR-Sendung „Quarks und Co“ vom 15.11. 2016
- Online-Portal der Bundesregierung mit einem Beitrag zur Relevanz der ADRED-Studie im Rahmen der Ressort-Forschungsprojekte:“
- ADRED-Studienbeschreibung auf der Homepage der Forschungsabteilung des BfArM  
[https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Forschung/Pharmakogenomik/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Forschung/Pharmakogenomik/_node.html)

### b. Publikationen

- Kaumanns K, Kayser C, Paeschke N, von Mallek D, Stingl J, Köberle U, Aly AF, Bräutigam K, Stammschulte T, Gundert-Remy U, Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI 2: Ausgabe 2, 2015
- Stingl JC, Kaumanns K, von Mallek D, Erfassung und Analysen von Medikationsfehlern in drei zentralen Notaufnahmen Deutschlands – eine prospektive observationelle Studie, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 42, Heft 3, Juli 2015
- A. Marlen Schurig, Miriam Böhme, Katja S. Just, Catharina Scholl, Harald Dormann, Bettina Plank-Kiegele, Thomas Seufferlein, Ingo Gräff, Matthias Schwab, Julia C. Stingl „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme“, DÄB 2018; 115,15:251-258
- Just KS, Dormann H, Böhme M, Schurig M, Schneider KL, Steffens M, Dunow S, Plank-Kiegele B, Ettrich K, Seufferlein T, Gräff I, Igel S, Schrickler S, Jaeger SU, Schwab M, Stingl JC. Personalising drug safety-results from the multi-centre prospective observational study on Adverse Drug Reactions in Emergency Departments (ADRED). Eur J Clin Pharmacol. 2020 Mar;76(3):439-448. doi: 10.1007/s00228-019-02797-9.
- Stingl JC, Just KS, Schurig M, Böhme M, Steffens M, Schwab M, Seufferlein T, Dormann H. Prevalence of Psychotropic Drugs in Cases of Severe Adverse Drug Reactions Leading to

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

Unplanned Emergency Visits in General Hospitals. *Pharmacopsychiatry*. 2020 Feb 27. doi: 10.1055/a-1110-1010.

- Just KS, Dormann H, Schurig M, Böhme M, Steffens M, Plank-Kiegele B, Ettrich K, Seufferlein T, Gräff I, Igel S, Schrickler S, Jaeger SU, Schwab M, Stingl JC. 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*. 2020;1–11
- Just KS, Dormann H, Schurig M, Böhme M, Fracowiak J, Steffens M, Scholl C, Seufferlein T, Gräff I, Schwab M, Stingl JC. Adverse Drug Reactions in the Emergency Department: Is There a Role for Pharmacogenomic Profiles at Risk?—Results from the ADRED Study. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1801
- Just KS, Dormann H, Freitag M, Schurig M, Böhme M, Steffens M, Scholl C, Seufferlein T, Graeff I, Schwab M, Stingl JC. CYP2D6 in the brain: potential impact on adverse drug reactions in the central nervous system – results from the ADRED study. *Front Pharmacol* 2021, 12: 624104.

### c. Konferenzbeiträge

- Marlen Schurig, Katharina Kaumanns, Harald Dormann, Ingo Graef, Thomas Seufferlein, Dirk von Mallek, Julia Stingl (10/2015) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen die zu Krankenhausnotfallbehandlungen führen: Ursachenanalyse und Anteil vermeidbarer Medikationsfehler, Poster-Präsentation auf dem 10. Pharmakovigilanz-Tag in Frankfurt/Langen
- Vortrag „Was lässt sich vermeiden: Medikationsfehler besser erforschen“ BfArM im Dialog: Gemeinsam Gesundheit gestalten – Strategie BfArM 2025 (15. + 16. September 2015)
- Vortrag auf dem 17. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI 2017) „Krankenhausnotfallbehandlungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (ADRED-Studie)“ (7. Dez. 2017)
- Forschungsseminar im BfArM „Krankenhausnotfallbehandlungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen: erste Ergebnisse der Machbarkeitsanalyse aus ADRED“ (30.1.2018)
- Vortrag und Abstract auf dem 20. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie im September 2018 „Analyse von UAW-Verdachtsfällen in der Notaufnahme bezogen auf die Dringlichkeit der Behandlung und der Einlieferungsart“ (20.-22. September 2018)

Medikationsfehler bei Krankenhausnotaufnahme und im nationalen Spontanmeldesystem  
Abschlussbericht: Projektphase I und II

- Wissenschafts-Poster und Abstract auf der 13. Jahrestagung des DGINA e.V. „Untersuchung zur Dringlichkeit von Vorstellungen in der Notaufnahme aufgrund von möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (27.-29.9.2018)
- Vortrag und Abstract über erste Ergebnisse ADRED auf dem 5. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie am 18.10.2018 in Berlin
- Workshop mit der AkdÄ 10/2018 „Deskriptive und explorative Vorstellung der ADRED-Kohorte und anschauliche Medikationsfehler-Fallbeispiele“
- Poster auf dem 6. Kongress für Arzneimittelinformation 2019 „Welchen Stellenwert haben unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in deutschen Notaufnahmen, Ergebnisse aus der ADRED-Studie“
- Vortrag über zusammenfassende Ergebnisse auf dem 6. German Pharm-Tox Summit am 03.03.2021, der digital stattfand

### 13. Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit, *Aktionsplan 2016-2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland*. 2016; Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan\\_AMTS\\_2016-2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan_AMTS_2016-2019.pdf).
2. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. *BMJ*, 2004. **329**(7456): p. 15-9.
3. Leendertse, A.J., et al., *Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(17): p. 1890-6.
4. Stang, A.S., et al., *Adverse events related to emergency department care: a systematic review*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e74214.
5. van der Hooft, C.S., et al., *Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008. **17**(4): p. 365-71.
6. Meier, F., et al., *Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015. **24**(2): p. 176-86.
7. Schneeweiss, S., et al., *Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002. **58**(4): p. 285-91.
8. Chen, Y.C., et al., *Comparing characteristics of adverse drug events between older and younger adults presenting to a Taiwan emergency department*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(7): p. e547.
9. Huckels-Baumgart, S. and T. Manser, *Identifying medication error chains from critical incident reports: a new analytic approach*. *J Clin Pharmacol*, 2014. **54**(10): p. 1188-97.
10. *Ergebnisbericht Netzwerk Regionaler PVZ*. 2010.
11. Ahern, F., et al., *Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study*. *Emerg Med J*, 2014. **31**(1): p. 24-9.
12. Taxis, K., B. Dean, and N. Barber, *Hospital drug distribution systems in the UK and Germany--a study of medication errors*. *Pharm World Sci*, 1999. **21**(1): p. 25-31.
13. Muehlberger, N., S. Schneeweiss, and J. Hasford, *Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1997. **6 Suppl 3**: p. S71-7.
14. Bouvy, J.C., M.L. De Bruin, and M.A. Koopmanschap, *Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies*. *Drug Saf*, 2015. **38**(5): p. 437-53.
15. UPPSALA MONITORING CENTER, *The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment 2018*, [www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](http://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)
16. Schumock, G.T. and J.P. Thornton, *Focusing on the preventability of adverse drug reactions*. *Hosp Pharm*, 1992. **27**(6): p. 538.
17. Schurig, A.M., et al., *Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies*. *Dtsch Arztebl Int*, 2018. **115**(15): p. 251-258.
18. Institut, R.K.-. *Notaufnahme-Situationsreport*. 2021.
19. Institut, R.K.-. *Routinedaten aus dem Gesundheitswesen in Echtzeit (SUMO). Notaufnahmesurveillance Wochenbericht*. 2022.
20. *Abschlussbericht zum Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern*. 2018 [cited 2020 04.03.2020]; Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Praevention/Berichte/AbschlussberichtMedikationsfehler.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Berichte/AbschlussberichtMedikationsfehler.pdf).

21. Kaumanns, K., et al., *Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz*. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI 2015(2): p. 27-35.
22. Just, K.S., et al., *Personalising drug safety-results from the multi-centre prospective observational study on Adverse Drug Reactions in Emergency Departments (ADRED)*. Eur J Clin Pharmacol, 2020. **76**(3): p. 439-448.
23. Just, K.S., et al., *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, 2020. **86**(11): p. 2144-2154.
24. Stingl, J.C., et al., *Prevalence of Psychotropic Drugs in Cases of Severe Adverse Drug Reactions Leading to Unplanned Emergency Visits in General Hospitals*. Pharmacopsychiatry, 2020. **53**(3): p. 133-137.
25. Just, K.S., et al., *Adverse Drug Reactions in the Emergency Department: Is There a Role for Pharmacogenomic Profiles at Risk?-Results from the ADRED Study*. J Clin Med, 2020. **9**(6).
26. Just, K.S., et al., *CYP2D6 in the Brain: Potential Impact on Adverse Drug Reactions in the Central Nervous System-Results From the ADRED Study*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 624104.
27. Schwake, L., et al., *Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study*. Intensive Care Med, 2009. **35**(2): p. 266-74.
28. Dormann, H., et al., *Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma*. Drug Saf, 2003. **26**(5): p. 353-62.
29. Dormann, H., et al., *Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS)*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(13): p. 213-9.
30. Plank-Kiegele, B., et al., *Data Requirements for the Correct Identification of Medication Errors and Adverse Drug Events in Patients Presenting at an Emergency Department*. Methods Inf Med, 2017. **56**(4): p. 276-282.
31. Schneeweiss, S., et al., *First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **52**(2): p. 196-200.
32. Amelung, S., et al., *[How complete is the Germany-wide standardised medication list ("Bundeseinheitlicher Medikationsplan")? An analysis at hospital admission.]*. Dtsch Med Wochenschr, 2020. **145**(21): p. e116-e122.
33. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, P., *American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(11): p. 2227-46.
34. Holt, S., S. Schmiedl, and P.A. Thurmann, *Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(31-32): p. 543-51.
35. Angamo, M.T., et al., *Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors*. Drug Saf, 2016. **39**(9): p. 847-57.