

Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Recommendations for Drug Treatment in Patients with Multimorbidity

Autoren

Daniel Grandt, Thomas Gamstätter, Ulrich R. Fölsch

Institut

Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Schlüsselwörter

Multimorbidität, Polypharmazie, Arzneimitteltherapiesicherheit, Arzneimittelwechselwirkungen, vermeidbarer Schaden

Key words

multimorbidity, polypharmacy, medication safety, drug interactions, preventable harm

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 1504–1508

DOI 10.1055/a-1234-9684

ISSN 0012-0472

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Daniel Grandt

Klinik für Innere Medizin I

Klinikum Saarbrücken gGmbH, Winterberg 1,

66119 Saarbrücken, Deutschland

danielgrandt@aol.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung aller Leitlinien für jede Erkrankung eines Patienten mit Multimorbidität kann zu ungeeigneten Arzneimittelkombinationen und vermeidbaren Risiken führen. In einer Fachgesellschaften-übergreifenden, repräsentativen Arbeitsgruppe werden derartige therapeutische Konflikte identifiziert und Empfehlungen zum Management entwickelt, konsentiert und als S2k-Leitlinie formal Konsensus-basiert publiziert. Die Rationale für die Entwicklung der Empfehlungen, ihre Zielsetzung und die angewandte Methodik werden nachfolgend dargestellt. Die Struktur der Empfehlungen sowie ihre Erprobung, Fortschreibung und Aktualisierung werden erläutert.

ABSTRACT

Applying guidelines in patients with multimorbidity can result in dangerous or contraindicated drug-drug and drug-disease-interactions. A representative working group of medical scientific associations identifies such therapeutic conflicts and develops management strategies that will be published as a formally consensus based (S2K) guideline. Rational, aims and methods used are described, as well as evaluation and updating of recommendations.

Hintergrund

Die Behandlung mit 5 und mehr Arzneimitteln wird als Multimedikation oder Polypharmazie bezeichnet. Polypharmazie ist häufig auf das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Erkrankungen (Multimorbidität) zurückzuführen. Multimorbidität und Polypharmazie kennzeichnen das Patientenkollektiv in der hausärztlichen Praxis [1, 2]. Der BARMER-Arzneimittelreport 2018 zeigt, dass 45% der Versicherten 3 oder mehr chronische Erkrankungen aufwiesen und jeder 4. Versicherte gleichzeitig mit 5 oder mehr Arzneimitteln behandelt wurde, d. h. die Kriterien für Polypharmazie erfüllte [3]. Sowohl Übertherapie, d. h. die Behandlung mit nicht (mehr) erforderlichen Arzneimitteln, als auch Untertherapie, d. h. das

Fehlen notwendiger Arzneimittel, kann trotz Polypharmazie vorliegen und ist mit patientenrelevantem Schaden assoziiert [4]. Das Risiko potenziell gefährlicher Arzneimittelwechselwirkungen steigt mit der Anzahl verordneter Arzneimittel, während die Adhärenz mit zunehmender Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt [5]. Die regelmäßige Prüfung der Arzneimitteltherapie ist daher insbesondere bei Patienten mit Polypharmazie sinnvoll und notwendig und kann Patienten vor vermeidbarem Schaden schützen [6]. Problematisch ist hierbei, dass zwar Leitlinien für die evidenzbasierte Behandlung zahlreicher Erkrankungen vorliegen, die parallele Anwendung der Leitlinien für jede einzelne Erkrankung bei Multimorbidität aber zu ungünstigen und risikobehafteten Arzneimittelkombinationen führen kann [7].

Patienten mit Multimorbidität sind in prospektiv-randomisierten Studien zur Arzneimitteltherapie unterrepräsentiert, sodass belastbare Evidenz für arzneitherapeutische Empfehlungen für die Behandlung dieser Patienten häufig fehlt [8]. Einen Überblick über die Studienlage zur Medikationsbewertung und Hinweise zur Optimierung des Medikationsprozesses gibt die aktuell in Überarbeitung befindliche Hausärztliche Leitlinie Multimedikation [9]. Im Fokus dieser Leitlinie stehen jedoch nicht Bewertung und Managementvorschläge für einzelne vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie. Konkrete Hinweise zur Unterstützung des Arztes für die Beurteilung der Indikationsstellung und die Kombinierbarkeit von Arzneimitteln bei Multimorbidität in Ergänzung dieser Leitlinie sind daher sinnvoll.

Zielsetzung

Ziel der Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist die Entwicklung von Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie multimorbider Patienten, welche Fachgesellschaften-übergreifend formal konsentiert werden, um Ärzte bei therapeutischen Entscheidungen zu unterstützen sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit von multimorbiden Patienten zu verbessern. Diese werden als S2k-Leitlinie als „Living Guideline“ publiziert.

Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie

Von den unvermeidbaren Risiken der Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unterscheidet man vermeidbare Risiken, die durch Abweichen von der adäquaten Therapie resultieren. Schäden können sich sowohl als Neben- und Wechselwirkungen manifestieren, aber auch als das Nichterreichen eines bei adäquater Medikation erreichbaren Therapieziels.

Ungeeignete Kombinationen von Arzneimitteln und resultierende Arzneimittelwechselwirkungen sind gut dokumentierte Ursachen vermeidbarer Schädigung [10]. Auch die Behandlung mit einer inadäquaten Dosierung, z. B. zu hohe Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion, ist häufige Ursache einer vermeidbaren Schädigung von Patienten. Dies gilt auch für die Fortsetzung einer Behandlung bei nicht mehr bestehender Behandlungsindikation oder die Behandlung mit Arzneimitteln trotz bestehender Kontraindikation, z. B. aufgrund von Begleiterkrankungen.

Beispiele sind der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren ohne rechtfertigende Indikation [11, 12], die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie mit Xanthinoxidasehemmern [13] oder die Verordnung von nichtsteroidalen Antirheumatika trotz chronischer Herzinsuffizienz [14]. Nicht zuletzt ist der Einsatz von potenziell inadäquaten Arzneimitteln für ältere Patienten gemäß PRISCUS-Liste Ursache einer vermeidbaren Gefährdung von Patienten [15].

Neben den dargestellten ordnungsbedingten vermeidbaren Risiken sind auch Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie zu berücksichtigen. So können Arzneimittelkombinationen Nebenwirkungen einzelner Arzneimittel potenzieren, z. B. können extrapyramidale Symptome oder nicht tolerable anticholinerge Neben-

wirkungen resultieren. Elektrolytverschiebungen können die kardiale Toxizität verordneter Arzneimittel erhöhen.

Die angestrebten Empfehlungen berücksichtigen alle aufgeführten vermeidbaren Risiken. Die kritische Indikationsprüfung für jedes Arzneimittel hat hierbei als erster Schritt eine besondere Bedeutung. Selbstverständlich sind die Zielvorstellungen der Patienten maßgeblich zu berücksichtigen. Empfehlungen können daher nur als Entscheidungsunterstützung dienen und sind bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf den individuellen Patienten vom behandelnden Arzt zu prüfen.

Detektion von Risikosignalen und Priorisierung

Hinweise auf vermeidbare Risikokonstellationen werden durch die beteiligten Fachgesellschaften und durch die Recherche wissenschaftlicher Quellen geliefert. Suchstrategien orientieren sich z. B. für Nebenwirkungen und Interaktionen von Arzneimitteln an der „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX“ [16]. Eine standardisierte Methode zur Entwicklung von Literatursuchen zu möglichen arzneimittelbedingten vermeidbaren Risiken ist nicht etabliert, Empfehlungen sind dafür aber beschrieben [17]. Unter Berücksichtigung publizierter Hinweise zur Evidenzsuche zu Arzneimittelinteraktionen wird strukturiert für jedes potenzielle Risiko nach publizierter Evidenz gesucht [18, 19].

Die Auswahl und Priorisierung von vermeidbaren Risiken für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen orientieren sich dann an der Relevanz des Risikos, die durch 3 Faktoren determiniert wird:

1. Ausmaß des individuellen patientenrelevanten Schadens,
2. Häufigkeit des Schadenseintritts (relative und absolute Häufigkeit) und
3. Vermeidbarkeit des Risikos (Verordnungsalternativen, Monitoring).

Bewertung der Kausalität

Zu Kategorisierung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen stehen verschiedene methodische Ansätze zur Verfügung, von denen der Naranjo-Algorithmus, die modifizierte Logistic-Methode und der WHO-Uppsala-Monitoring-Center-Algorithmus am weitesten verbreitet sind. Diese wurden in einem 2018 publizierten Review verglichen [20]. Für die Bewertung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Multimorbidität ist der Algorithmus der WHO (WHO-UMC) am besten geeignet. Die Kausalitätskategorien sind unter [21] zu finden. Dieser Algorithmus wurde von der WHO unter Einbeziehung nationaler Pharmakovigilanz-Zentren für das International Drug Monitoring Programme entwickelt und ist für die Beurteilung von Risikosignalen aus Kasuistiken geeignet [22]. Im Gegensatz zum Naranjo-Algorithmus ist der WHO-UMC insbesondere auch zur Einschätzung von Organtoxizität, von Nebenwirkungen bei Überdosierung und von Arzneimittelwechselwirkungen geeignet [23, 24].

Als Kriterien für die Bewertung von Fallbeschreibungen zu Arzneimittelinteraktionen werden die Kriterien der DIPS (Drug Interaction Probability Scale) herangezogen [25] (s. Zusatzinfo).

ZUSATZINFO

DIPS-Fragen zur Unterstützung der Beurteilung von Fallbeschreibungen

1. Handelt es sich um eine Beschreibung der Interaktion beim Menschen?
2. Ist die Interaktion bereits beschrieben oder pharmakologisch plausibel?
3. Ist der Verlauf der Interaktion zeitlich vereinbar mit der Arzneimittelgabe?
4. Sistierte die Interaktion nach Absetzen des auslösenden Arzneimittels?
5. Kam es zu erneuter Interaktion bei Reexposition?
6. Gibt es plausible andere Erklärungen für die unerwünschte Wirkung?
7. Gibt es Blutspiegelbestimmungen, welche die Interaktion belegen?
8. Gibt es andere Untersuchungsbefunde, welche die Interaktion belegen?

Bewertung der Qualität der Evidenz

Die Bewertung der Qualität der Evidenz orientiert sich am GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [26]. Hohe Qualität der Evidenz wird bei der Evidenzbewertung generell prospektiv randomisierten Studien und Metaanalysen zugeschrieben. Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen stammen aber häufig aus Kasuistiken oder nichtrandomisierten Studien. Diese Risikosignale können dennoch plausibel sein und starke Empfehlung zum Schutz vor diesem Risiko rechtfertigen, wie z. B. Rote-Hand-Briefe pharmazeutischer Hersteller oder Drug-Safety mails der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Beim Fehlen randomisierter Studien kann man GRADE trotzdem anwenden. Für Situationen, in denen prospektiv-randomisierte Studien fehlen, aber überzeugende indirekte Evidenz vorliegt, gibt es innerhalb der GRADE-Systematik das Instrument der „Good Practice Statements“ [27]. Good Practice Statements ermöglichen starke Empfehlungen auch beim Fehlen von randomisierten Studien, sofern indirekte Evidenz die Empfehlung zweifelsfrei unterstützt und weitere Kriterien erfüllt sind [27]. Die Formulierung von Good Practice Statements ist insbesondere dann gerechtfertigt, wenn ausschließlich eine indirekte, komplexe Evidenz vorliegt, deren systematische formale Aufarbeitung nicht zielführend ist. In diesem Fall können verschiedene Nachweisquellen informell verknüpft werden (Linked Evidence), um eine Aussage über den Nettonutzen zu treffen [27]. In Orientierung an die genannten Publikationen werden in der vorliegenden Leitlinie immer dann, wenn Evidenz aus kontrollierten Studien fehlt, indirekte Evidenz aber vorliegt, Empfehlungen daher als Good Practice Statements getroffen und als solche kenntlich gemacht.

Methode der Konsensfindung

Die Diskussion und Verabschiedung der entwickelten Handlungsempfehlungen erfolgt im Rahmen der 2-mal im Jahr stattfindenden Konsensuskonferenzen mit strukturierter Konsensfindungstechnik unter neutraler Moderation, ergänzt durch Delphi-Technik, einer mehrstufigen Methode zur Konsensfindung durch stark strukturierte Gruppeninteraktion [28]. Beide Methoden haben sich bei der Entwicklung von klinischen Leitlinien und bei der Bewertung der klinischen Relevanz von Arzneimittelinteraktionen bewährt [28] und können in Kombination eingesetzt werden, um in Ergänzung zu den schriftlichen Bewertungen eine Diskussion zwischen den Experten zu ermöglichen [29].

Der Vorteil der Kombination beider Methoden ist, dass aufgrund der gleichwertigen Berücksichtigung der Bewertung aller einbezogenen Experten nicht das Risiko der Meinungsdominanz einzelner Experten besteht [30]. Die Delphi-Technik wird im vorliegenden Projekt als 2-stufiges Verfahren eingesetzt. Die Bewertung erfolgt auf einer 9-Punkt-Likert-Skala. Ergänzende Anmerkungen im Freitext sind möglich [29, 30]. Konsens wird festgestellt, wenn die Zustimmung $\geq 75\%$ beträgt. Darunter wird die Empfehlung abgelehnt (Dissens) [29]. Vorgelegte Empfehlungen können grundsätzlich abgelehnt oder zur Überarbeitung zurückverwiesen werden.

Alle mandatierten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen legen als Voraussetzung für ihre Teilhabe an der strukturierten Konsensfindung zu Empfehlungen materielle und immaterielle Interessenkonflikte (COI) gegenüber dem Vorsitzenden der Kommission offen. Der Umgang mit den deklarierten Interessenkonflikten erfolgt in Anlehnung an das AWMF-Regelwerk in Form einer mehrstufigen Bewertung, die sich auf die Berechtigung der Teilhabe der Vertreter am Abstimmungsverfahren auswirkt. Als geringfügig eingestufte COI bleiben ohne Konsequenz, moderate COI bewirken eine Stimmenthaltung und hochgradige COI führen zum Ausschuss von inhaltlichen Diskussionen und Abstimmungen.

Gestaltung der Empfehlungen

Die Gestaltung der Empfehlungen hat einen wesentlichen Einfluss auf ihre Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Praxis. Neben der Beschreibung des vermeidbaren Risikos sollten Managementoptionen zur Risikominimierung angegeben werden, um die Umsetzung der Empfehlung zu erleichtern [31]. Auch eine hohe Spezifität der Warnung, z. B. durch Benennung besonders betroffener Patientengruppen oder Dosierungen, verstärkt ihre Wirksamkeit [32].

Bei der Formulierung der Handlungsempfehlungen werden die von einer Expertengruppe erarbeiteten Empfehlungen zu Informationsinhalten von Interaktionswarnungen berücksichtigt [33]. Neben Angaben zu unerwünschten Wirkungen einer Arzneimittelkombination werden prädisponierende und risikominimierende Patientenfaktoren, die Inzidenz der unerwünschten Wirkungen und das Evidenzniveau für das Interaktionsrisiko benannt. Pharmakologische Plausibilität und der Mechanismus der Interaktion werden dargestellt und Managementoptionen aufgezeigt. Insbe-

sondere erfolgen Hinweise auf gleichwertige therapeutische Alternativen und auf empfohlene Überwachungsmaßnahmen für den Fall der Beibehaltung der Arzneimittelkombination. Nachfolgend wird dies am Beispiel der Hinweise zur Kombination von Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern veranschaulicht.

FALLBEISPIEL

Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll nicht erfolgen.

Begründung:

Die Kombination von Trimethoprim als Monopräparat oder als Bestandteil von Cotrimoxazol mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten kann zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen und geht mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einher.

Evidenz für patientenrelevanten Schaden:

Die Kombination von Trimethoprim und ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten war mit einem 7-fach höheren Risiko notfallmäßiger Krankenhausaufnahme wegen Hyperkaliämie verbunden [34]. Eine Studie an mehr als 1,6 Millionen über 65-jährigen Patienten zeigte zudem, dass es bei Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten bei der Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Vergleich zur Gabe von Amoxicillin vermehrt zu plötzlichem Herztod kam, vermutlich ebenfalls aufgrund einer Hyperkaliämie [35]. Verglichen mit Amoxicillin war eine Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Gabe in einer Beobachtungsstudie auch bei älteren Teilnehmern unter Vorbehandlung mit Spironolacton mit einem mehr als doppelt erhöhten Risiko für einen plötzlichen Tod assoziiert [36]. Das Risiko steigt erheblich, wenn bei dieser Kombination gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

Hinweis für Patienten:

Das Antibiotikum Trimethoprim, das auch in Cotrimoxazol enthalten ist, kann bei Patienten, die sogenannte ACE-Hemmer oder ähnliche Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche erhalten, Veränderungen des Kaliumspiegels bewirken und dadurch lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen auslösen.

Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen

Die Praxistauglichkeit der Empfehlungen für die Optimierung der Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Multimorbidität wird im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts AdAM (Anwendung digital unterstütztes Arzneitherapie-Managements) in hausärztlichen Praxen im Bereich der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe evaluiert. Hierbei erfolgt eine strukturierte Erfassung von Verständlichkeit, inhaltlicher Nachvollziehbarkeit

und Umsetzbarkeit der Empfehlungen und ihrer Akzeptanz bei Patienten.

Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung

Die Leitlinie wird als S2- Leitlinie im AWMF-Register publiziert und folgt den von der AWMF für diese festgelegten Standards. Der Fortschritt medizinischer Erkenntnis, die kontinuierliche Detektion neuer Risiken der Arzneimitteltherapie und die Zulassung von etwa 20–30 neuen Arzneimittelwirkstoffen pro Jahr machen eine regelmäßige Überprüfung der beschlossenen Empfehlungen und ggf. eine Ergänzung erforderlich. Die Leitlinie wird daher als „Living Guideline“ konzipiert und kontinuierlich weiterentwickelt. Konsentrierte Empfehlungen werden in jährlichem Abstand inhaltlich überprüft.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Meinck M, Lubke N. Geriatric multimorbidity in claims data: part 3: prevalence and predictive power of geriatric conditions in an age-specific systematic sample. *Z Gerontol Geriatr* 2013; 46: 645–657
- [2] van den Bussche H, Koller D, Kolonko T et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011; 11: 101
- [3] Grandt D. Arzneimittelreport 2018. Berlin: BARMER. 2018
- [4] Payne RA, Abel GA, Avery AJ et al. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (6): 1073–1082
- [5] Wauters M, Elseviers M, Vaes B et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (5): 1382–1392
- [6] Kua CH, Mak VSL, Huey Lee SS. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20 (3): 362–372 e11
- [7] Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015; 350: h949
- [8] Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013; 42 (1): 62–69
- [9] DEGAM. Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation. [cited 2020 18.04.]; Registernummer 053-043. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html>
- [10] Pasina L, Djade CD, Nobili A et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (10): 1054–1060
- [11] Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16 (9): e228–e234

- [12] Koop H. Prescription and risks of proton pump inhibitor: fiction and facts. *Z Gastroenterol* 2018; 56 (3): 264–274
- [13] Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (7): 1031–1032
- [14] Scholle O, Kollhorst B, Haug U. Are prescribers not aware of cardiovascular contraindications for diclofenac? A claims data analysis. *J Intern Med* 2019. doi:10.1111/joim.12990
- [15] Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V et al. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One* 2016; 11 (2): e0146811
- [16] (EMA). E.M.A. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX – Signal management (Rev 1). 2017 [cited 2019 26.09.2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
- [17] Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L et al. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017; 17 (1): 21
- [18] Golder S, Peryer G, Loke YK. Overview: comprehensive and carefully constructed strategies are required when conducting searches for adverse effects data. *J Clin Epidemiol* 2019; 113: 36–43
- [19] Grizzle AJ, Horn J, Collins C et al. Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey. *J Med Internet Res* 2019; 21 (1): e11182
- [20] Behera SK, Das S, Xavier AS et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm* 2018; 40 (4): 903–910
- [21] Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system to standardize case causality assessment. *Im Internet (Stand: 7.9.2020)*: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
- [22] Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17 (6): 374–389
- [23] Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008; 31 (1): 21–37
- [24] Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ et al. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7 (1): 31–33
- [25] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (4): 674–680
- [26] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64 (4): 383–394
- [27] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016; 80: 3–7
- [28] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–380
- [29] Fitch K, Bernstein SJ, Aquilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JK, Kahan JP. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2000 [cited 2019 26.09.2019]. Available from: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
- [30] McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm* 2016; 38 (3): 655–662
- [31] Seidling HM, Phansalkar S, Seger DL et al. Factors influencing alert acceptance: a novel approach for predicting the success of clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc* 2011; 18 (4): 479–484
- [32] Heringa M, van der Heide A, Floor-Schreudering A et al. Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care. *Int J Med Inform* 2018; 109: 96–102
- [33] Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK et al. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (3): 313–318
- [34] Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1045–1049. doi:10.1001/archinternmed.2010.142
- [35] Fralick M, Macdonald EM, Gomes T et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014; 349: g6196. doi:10.1136/bmj.g6196
- [36] Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ* 2015; 187 (4): E138–E143. doi:10.1503/cmaj.140816