

S2k-Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living Guideline

AWMF-Registernummer: 100 – 001

Autoren

Daniel Grandt und Thomas Gamstätter

für die Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit
der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Mitwirkende

Tabelle 1: Mitglieder der Kommission AMTM & AMTS der DGIM (Stand: 11/2021)

Priv.Doz. Dr. Andreas Binder	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Dr. Andreas Brückner	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Prof. Dr. Rika Draenert	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Prof. Dr. med. Tobias Dreischulte	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Dr. Simon Driesel	Arbeitsgruppe Hausärztliche Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Prof. Dr. Günter Emons	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Prof. Dr. Christof Fiehn	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Prof. Dr. Helge Frieling	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
Dr. Thomas Gamstätter	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Prof. Dr. Daniel Grandt	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
Prof. Dr. Winfried Häuser	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Prof. Dr. Andreas Jacobs	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Prof. Dr. Frank Jessen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
PD Dr. Hans-Joachim Kabitz	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Prof. Dr. Hans Christian Kasperk	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
Prof. Dr. Winfried V. Kern	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Prof. Dr. Jan T. Kielstein	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
Prof. Dr. Jan T. Kielstein	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Dr. rer. nat. Christoph Klaas	Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.
Dr. Peter Klein-Weigel	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
Hannelore Loskill	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V.
Prof. Dr. Renke Maas	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Prof. Dr. Martin Michel	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Prof. Dr. Wilhelm Niebling	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Dr. Gesine Picksak	Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.
Dr. Ina Richling	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.

Dr. Constanze Rémi	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Prof. Christoph Ritter	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Prof. Dr. Harald Schäfer	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Prof. Dr. Ulrich Seyfert	Deutsche Gesellschaft für Hämostaseologie (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.)
Prof. Dr. Joachim Spranger	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
Prof. Dr. Ulrich Thiem	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.
Dr. Isabel Waltering	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.

Administration

Katja Müller M.A.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V (DGIM), Wiesbaden
Dr. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Daniel Grandt
Klinik für Innere Medizin I
Klinikum Saarbrücken gGmbH, Winterberg 1,
66119 Saarbrücken, Deutschland
email@danielgrandt.de

Schlüsselwörter (Deutsch):

Polypharmazie, Multimedikation, Multimorbidität, Arzneimitteltherapiesicherheit, Arzneimittelinteraktionen.

Schlüsselwörter (Englisch):

Polypharmacy, multimorbidity, medication safety, drug interactions.

Datum der letzten inhaltlichen Aktualisierung:	01.02.2023
Gültigkeit der Leitlinien bis:	01.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Autoren.....	1
Mitwirkende	1
Administration	2
Korrespondenzadresse	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Informationen zur Leitlinie	4
Geltungsbereich und Zweck.....	4
Zielorientierung der Leitlinie.....	4
Versorgungsbereich	5
Anwenderzielgruppe.....	5
Patientenzielgruppe.....	5
Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	5
Repräsentativität der Leitliniengruppe	5
Ergänzende Informationen	6
Finanzierung der Leitlinie.....	7
Grundlagen der Methodik	7
Detektion von Risikosignalen und Priorisierung bei der Arzneimitteltherapie	7
Bewertung der Kausalität	8
Bewertung der Qualität der Evidenz.....	9
Methode der Konsensfindung	10
Formulierung und Graduierung von Empfehlungen	11
Erklärung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	11
Externe Begutachtung und Kommentierungsverfahren	12
Komentierungsverfahren.....	12
Gestaltung der Empfehlungen	13
Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen	13
Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung	14
Implementierung und weitergehende Evaluation	14
Partizipative Entscheidungsfindung	15
Geschlechtsneutrale Formulierung.....	15
Weitere redaktionelle Hinweise	15
Empfehlungen.....	15+2
Einteilung der Empfehlungen	17
Kennzeichnung der Aktualisierung der Empfehlungen	17
Positiv-Empfehlungen	18
Negativ-Empfehlungen.....	26
Risiko-Hinweise.....	31
Verzeichnis der Empfehlungen	41
Literaturverzeichnis	44
Tabellarische Darstellung der Interessenkonflikte und ihrer Bewertung.....	52

Informationen zur Leitlinie

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Geltungsbereich und Zweck

Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie sind eine wichtige Ursache patientenrelevanten Schadens [1-3]. Inadäquate Verordnung bzw. Kombination von Arzneimitteln ist dabei die häufigste Ursache vermeidbarer Schädigung durch Arzneimitteltherapie [4, 5]. Multimorbidität ist eine häufige Ursache von Multimedikation [6, 7], wobei sowohl eine Übertherapie als auch eine Untertherapie mit Arzneimitteln mit patientenrelevantem Schaden assoziiert ist [8]. Das gleichzeitige Bestehen von mehreren chronischen Erkrankungen erhöht das Risiko der Verordnung gefährlicher Kombinationen von Arzneimitteln [9, 10] und verstärkt die Notwendigkeit einer regelmäßigen systematischen Prüfung und Konsolidierung der Arzneimitteltherapie [11, 12]. Leitlinien für die Behandlung einzelner Erkrankung berücksichtigen nicht immer oder nicht immer in ausreichendem Umfang die mögliche Koexistenz weiterer Erkrankungen und Hinweise zum Management von hieraus resultierenden therapeutischen Konflikten sind nicht durchgängig vorhanden. Die parallele Anwendung von Leitlinien für einzelne Erkrankungen kann daher bei Patienten mit Multimorbidität zu nicht sinnvoller Kombination von Arzneimitteln, Gefährdung und Schädigung von Patienten führen [13]. Zur Unterstützung des behandelnden Arztes ist es daher sinnvoll, Leitlinienempfehlungen für den Umgang mit derartigen Therapiekonflikten zu formulieren, welche zwischen den für die Behandlung der betroffenen Erkrankungen zuständigen Fachgesellschaften abgestimmt sein sollten [14].

Zielorientierung der Leitlinie

Diese Leitlinie soll Ärzten zu arzneitherapeutischen Entscheidungen bei Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation Hinweise auf potenziell vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie geben und operationalisierbare Empfehlungen zur Risikominimierung und Optimierung im Sinne der Patientenpräferenzen und evidenzbasierter Medizin liefern, die zwischen den für die Behandlung der betroffenen Erkrankungen zuständigen Fachgesellschaften abgestimmt sind. Da Patienten mit Multimorbidität häufig nicht in Studien zu Arzneimitteltherapie eingeschlossen werden ist der Expertenkonsens als bestverfügbare Evidenz hier besonders wichtig, Begleitend zu den inhaltlichen Empfehlungen sollen laienverständliche Hinweise für Patienten den Arzt dabei unterstützen, die therapeutische Abwägungsentscheidung dem Patienten zu erläutern, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen und die behandlungsbezogene Gesundheitskompetenz und Adhärenz der Patienten zu verbessern.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie betrifft Arzneimitteltherapie im ambulanten und stationären Behandlungssektor, sowie bei Sektor übergreifender Behandlung.

Anwenderzielgruppe

Die Leitlinie ist für Ärzte aller Fachrichtungen gedacht, die Patienten mit Arzneimitteln behandeln. Ein besonderer Focus liegt auf Ärzten, welche für die Behandlung und Behandlungskoordination von Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation verantwortlich sind. Die Leitlinie dient darüber hinaus der Information von Patienten, bei denen die in der Leitlinie aufgeführten Behandlungsregeln durch den Arzt zur Anwendung kommen.

Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit Arzneimitteltherapie.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Alle bei der AWMF akkreditierten Fachgesellschaften und Patientenvertreter wurden durch die DGIM zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen. Die Leitliniengruppe ist mit mandatierten Vertretern der unten aufgeführten Fachgesellschaften interprofessionell und interdisziplinär besetzt. Insgesamt arbeiten 23 medizinische und pharmazeutische Fachgesellschaften an der Leitlinie mit. Die Pharmakologie ist durch die Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. vertreten. Die Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP) hat keinen eigenen Vertreter benannt. Es besteht unter den Vertretern der Fachgesellschaften ein ausgewogenes Verhältnis von Heilberuflern aus dem stationären und aus dem ambulanten Sektor, sowie aus den verschiedenen Fächern der Medizin und der Pharmazie. Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. nimmt als Vertreter der Patienten an der Leitlinienerstellung teil. Koordiniert wird die Leitlinienerstellung, die regelmäßige Überprüfung und die Fortentwicklung der Leitlinie durch Prof. Dr. Daniel Grandt in enger Abstimmung mit der Leitliniengruppe und der Geschäftsstelle der DGIM, sowie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Fachgesellschaften

Die nachfolgend aufgeführten Fachgesellschaften haben Vertreter für die Mitarbeit an der Leitlinie mandatiert. Die mandatierten Vertreter haben für die jeweiligen Fachgesellschaften und in Abstimmung mit den jeweiligen Fachgesellschaften die Empfehlungen der Leitlinien erarbeitet und konsentiert.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Hämostaseologie (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.

Der Review der Leitlinie erfolgte durch zwei Mitglieder der AkdÄ.
Die Einbindung weiterer Fachgesellschaften wird aktiv betrieben.

Weiter arbeiteten an der Leitlinie durch mandatierte Vertreter mit:

Arbeitsgruppe Hausärztliche Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DGIM Kommission "Klug Entscheiden"
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. ist die Vereinigung der Selbsthilfverbände behinderter und chronisch kranker Menschen und ihrer Angehörigen in Deutschland. Sie wirkt durch eine mandatierte Vertreterin an der Leitlinie mit und vertritt hierbei insbesondere die Anliegen und Perspektive der Patienten.

Ergänzende Informationen

Die Leitlinie ist thematisch verbunden mit den nachfolgend benannten Leitlinien, welche sie synergistisch um die Beurteilung von bei Multimorbidität auftretenden Arzneimittel-Arzneimittel und Arzneimittel-Erkrankungs-Kombinationen ergänzt und Management-Hinweise für potenziell vermeidbare Risiken insbesondere durch schlechte Vereinbarkeit von Leitlinien für Einzelerkrankungen bei Multimorbidität gibt.

- **Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation** (Klassifikation: S3, Registernummer 053 – 043)
- **Multimorbidität** (Klassifikation: S3, Registernummer 053 – 047)

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie, ihre regelmäßige Überprüfung, sowie inhaltliche Weiterentwicklung durch teilnehmende Fachgesellschaften und ihre mandatierten Vertreter erfolgt durch die beteiligten Fachgesellschaften ohne Finanzierung durch Dritte. Inhaltliche Vorarbeiten der DGIM wurden im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projektes AdAM (Anwendung digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungsmanagement, Förderkennzeichen 01NVF16006) vom Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert.

Grundlagen der Methodik

Die im Folgenden beschriebenen Methoden zur Formulierung der Leitlinienempfehlungen sind in einem separaten Methodenpapier, welches einen journalseitigen, unabhängigen Peer-Review-Prozess durchlaufen hat, detailliert beschrieben und publiziert [15].

Jede Empfehlung wurde im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation (AWMF-Leitlinienberater oder vergleichbare Qualifikation) diskutiert und abgestimmt. Es wurden formale Konsensus Techniken (Delphi-Verfahren und Konsensuskonferenz) genutzt.

Detektion von Risiksignalen und Priorisierung bei der Arzneimitteltherapie

Hinweise auf vermeidbare Risikokonstellationen wurden durch die beteiligten Fachgesellschaften und durch die Recherche wissenschaftlicher Quellen geliefert. Suchstrategien orientierten 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 Arzneimittel-bedingten vermeidbaren Risiken ist nicht etabliert. Daher erfolgte eine Orientierung an hierfür beschriebenen Empfehlungen [17-19]. Unter Berücksichtigung publizierter Hinweise zur Evidenzsuche zu Arzneimittelinteraktionen wurde strukturiert für jedes potenzielle Risiko nach publizierter Evidenz gesucht [20, 21]. Die Auswahl und Priorisierung von vermeidbaren Risiken für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen orientierte sich dann an der Relevanz des Risikos, die durch drei 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 (WHO-UMC) am weitesten verbreitet sind. Diese wurden in einem 2018 publizierten Review verglichen [22]. Für die Bewertung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Multimorbidität ist der Algorithmus der WHO-UMC am besten geeignet. Dieser 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 [23]. Im Gegensatz zum Naranjo Algorithmus ist der WHO-UMC Algorithmus insbesondere auch zur Einschätzung von Organtoxizität, von Nebenwirkungen bei Überdosierung und von Arzneimittel-Wechselwirkungen geeignet [24, 25].

WHO-Uppsala Monitoring Center Algorithmus nach [23]

<i>Causality term</i>	<i>Assessment criteria*</i>
Certain	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

Als Kriterien für die Bewertung von Fallbeschreibungen zu Arzneimittelinteraktionen werden die Kriterien der DIPS (Drug Interaction Probability Scale) herangezogen [26].

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 Re-Exposition?
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) [27]. 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 nicht randomisierten Studien. Diese Risikosignale können dennoch plausibel sein und starke Empfehlung zum Schutz vor diesem Risiko rechtfertigen, wie zum Beispiel 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“ [28]. Good Practice Statements ermöglichen starke Empfehlungen auch beim Fehlen von randomisierten Studien, sofern indirekte Evidenz die Empfehlung zweifelsfrei unterstützt und weitere Kriterien erfüllt sind [28]. 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 [28]. In Orientierung an die genannten Publikationen werden in der vorliegenden Leitlinie immer dann, wenn Evidenz aus kontrollierten Studien fehlt, indirekte Evidenz aber vorliegt, werden Empfehlungen daher als Good Practice Statements getroffen und als solche kenntlich gemacht.

Methode der Konsensfindung

Die Diskussion und Verabschiedung der entwickelten Handlungsempfehlungen erfolgte im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen mit strukturierter Konsensfindungstechnik unter neutraler Moderation, ergänzt durch Delphi-Technik, eingesetzt als 2stufige nicht anonymisierte Methode zur Konsensfindung durch stark strukturierte Gruppeninteraktion [29], wobei folgende Schritte erfolgten:

- a) Die Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation wie folgt abgestimmt:
- b) Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die A
- c) Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen
- d) Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge
- e) Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Beide Methoden haben sich bei der Entwicklung von klinischen Leitlinien und bei der Bewertung der klinischen Relevanz von Arzneimittelinteraktionen bewährt [30] und können in Kombination eingesetzt werden, um in Ergänzung zu den schriftlichen Bewertungen eine Diskussion zwischen den Experten zu ermöglichen [30].

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 [31]. Die Delphi-Technik wurde für die vorliegende Leitlinie als 2-stufiges Verfahren eingesetzt. Die Bewertung erfolgt auf einer 9-Punkt Likert-Skala. Ergänzende Anmerkungen als Freitext waren möglich [32, 33]. Konsens wurde festgestellt, wenn die Zustimmung $\geq 75\%$ betrug. Bei einer Zustimmung $< 50\%$ wurde die Empfehlung abgelehnt (kein Konsens) [32]. Empfehlungen konnten grundsätzlich abgelehnt oder zur Überarbeitung zurückverwiesen werden.

Einteilung der Konsensstärke

Konsens	Zustimmung (%)
Starker Konsens	>95
Konsens	>75-95
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75
Kein Konsens	<50

Formulierung und Graduierung von Empfehlungen

Die Vergabe von Empfehlungsgraden dient der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber den negativen Konsequenzen überwiegen. Evidenzgrade und Empfehlungsgrade können somit voneinander abweichen. Die Verabschiedung und Feststellung der Stärke der Empfehlungen im Bestandteil des formalen Konsensusverfahrens. Da vor allem hoch relevante vermeidbare Risiken für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen ausgewählt werden, bei denen ein starker Konsens zur Notwendigkeit, zur Möglichkeit und zur Strategie zur Vermeidung besteht wird in den meisten Fällen eine starke Empfehlung („soll“) gegeben.

Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle mandatierten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen legten als Voraussetzung für ihre Teilhabe an der strukturierten Konsensfindung zu Empfehlungen materielle und immaterielle Interessenkonflikte (Conflict of Interest, COI) gegenüber dem Leitlinienkoordinator in Form einer standardisierten Erklärung (AWMF-Formblatt) oder das Webportal der AWMF Interessenerklärung Online offen. Interessensekonflikte werden in 2jährigem Abstand erneut abgefragt.

Als hoher Interessenkonflikt wurden Eigentümerinteressen und Aktien, Beraterverträge oder Honorare für Vorträge oder andere Aufträge von Herstellern der zu bewertenden Produkte gewertet, außerdem private Partnerbeziehungen zu Mitarbeitern des Herstellers. Eine Forschungstätigkeit für den Hersteller wurde als (moderater Interessenkonflikt gewertet, auch ohne, dass persönliche Honorare entgegengenommen wurden.

Erklärungen zu Interessenkonflikten wurden durch den Koordinator gesichtet und bewertet. Die COI des Koordinators wurden durch Dr. Gamstätter, DGIM, bewertet.

Hierbei wurden die nachfolgend dargestellten Kriterien der AWMF angewandt. Die Definition von Interessenkonflikt und die Diskussion über den Umgang mit Interessenkonflikten wurde während der Kick-Off Veranstaltung, sowie während mehrerer Konsensuskonferenzen besprochen.

Kriterien für die Bewertung der Interessenkonflikte gemäß Empfehlungen der AWMF der abgeleitete Umgang wurden wie nachfolgend dargestellt definiert. Der Umgang mit den deklarierten Interessenkonflikten erfolgte in Anlehnung an das AWMF-Regelwerk [34] in Form einer mehrstufigen Bewertung, die sich auf die Berechtigung der Teilhabe der Vertreter am Abstimmungsverfahren auswirkte. Als geringfügig eingestufte COI blieben ohne Konsequenz, moderate COI bewirkten eine Stimmenthaltung und hochgradige COI führten zum Ausschuss von Diskussion und Abstimmungen.

Relevanz des Col	Bewertungskriterien	Umgang mit vorhandenen Col
Keine = K	Keine potentiellen Interessenskonflikte oder Keine Relevanz	
Gering = G	<ul style="list-style-type: none"> Vortragshonorar aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Thema der LL Drittmittel aus staatlicher Förderung (z.B. DFG, BMBF, EU) zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird 	Keine Einschränkung
Moderat = M	<ul style="list-style-type: none"> Mitglied in einem Advisory Board der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird Drittmittel aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird 	Stimmhaltung bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird
Hoch = H	<ul style="list-style-type: none"> Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, persönliche Beziehungen zu einer Firma betreffend, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird 	Ausschluss aus den Beratungen, bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird

Col = Conflict of interest

Alle mitwirkenden Mandatsträger der Leitliniengruppe arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich. Um das Risiko der Beeinflussung von Leitlinieninhalten durch Interessenkonflikte zu vermeiden, erfolgte eine interdisziplinäre und multi-professionelle Erstellung der Empfehlungen und ein strukturiertes Konsensverfahren mit unabhängiger Moderation.

Interessenkonflikte der Mitgliedern der Leitliniengruppe

Eine detaillierte Aufstellung und Einstufung der Interessenkonflikte findet sich im Anhang der Leitlinie. Die federführenden Autoren sind frei von Interessenkonflikten. Sieben Mitglieder der Leitliniengruppe haben geringe COI und enthielten sich der Abstimmung zu vom COI betroffenen Empfehlungen.

Externe Begutachtung der Leitlinie

Als weiteres Verfahren zur Verringerung des Verzerrungsrisikos bei den Empfehlungen erfolgte eine externe Begutachtung durch Experten für Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität ohne Interessenkonflikte, die ordentliche Mitglieder der AkdÄ sind und an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt waren. Hierfür konnten Frau Prof. Dr. Petra Thürmann, Wuppertal, und Dr. Ulrich Rosien, Hamburg, gewonnen werden, denen für die ehrenamtliche externe Begutachtung der Leitlinie ausdrücklich gedankt wird.

Kommentare der externen Gutachter wurden allen Autoren der Leitlinie kommuniziert und Abweichungen bzgl. der Empfehlungen in einem einstufigen DELPHI Verfahren konsentiert und berücksichtigt.

Kommentierungsverfahren

Es erfolgte eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Konsultationsfassung durch und auf der Webseite der AWMF zur öffentlichen Kommentierung für einen Zeitraum von 4 Wochen (15.09.-15.10.2022). Die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung und

Kommentierung der Konsultationsfassung wurde angewandt, um das Verzerrungsrisiko bei den Empfehlungen zu minimieren. Rückmeldungen wurden allen Autoren kommuniziert und abgeleitete Anpassungen in einem einstufigen DELPHI Verfahren konsentiert und berücksichtigt.

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften / Organisationen

Die nach externer Begutachtung und öffentlichem Kommentierungsverfahren überarbeitete Leitlinie wurde durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften beschlossen. Die Information und Beantragung des Beschlusses erfolgte durch die mandatierten Vertreter der Fachgesellschaften.

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 [32]. Auch eine hohe Spezifität der Warnung, z.B. durch Benennung besonders betroffener Patientengruppen oder Dosierungen, verstärkt ihre Wirksamkeit [33].

Bei der Formulierung der Handlungsempfehlungen wurden die von einer Expertengruppe erarbeiteten Empfehlungen zu Informationsinhalten von Interaktionswarnungen berücksichtigt [35]. Neben Angaben zu unerwünschten Wirkungen einer Arzneimittelkombination wurden prädisponierende und Risiko minimierende Patientenfaktoren, die Inzidenz der unerwünschten Wirkungen und das Evidenzniveau für das Interaktionsrisiko benannt. Pharmakologische Plausibilität und der Mechanismus der Interaktion wurden dargestellt und Managementoptionen aufgezeigt. Insbesondere erfolgten Hinweise auf gleichwertige therapeutische Alternativen und auf empfohlene Überwachungsmaßnahmen für den Fall der Beibehaltung der Arzneimittelkombination. In die Ausgestaltung und Präsentation der Empfehlungen flossen Erkenntnisse eines iterativen Prozesses mit Anwendern ein, der in den folgenden Punkten zusammengefasst ist.

Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen

Die Praxistauglichkeit der Empfehlungen für die Optimierung der Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Multimorbidität wurde im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projektes AdAM (Anwendung digital unterstützten Arzneitherapie Managements) [36] in hausärztlichen Praxen im Bereich der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe evaluiert. Hierbei erfolgte eine strukturierte Erfassung von Verständlichkeit, Nachvollziehbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen.

Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung

Die Leitlinie wird als Leitlinie der Entwicklungsstufe S2k im AWMF-Register publiziert und folgt den von der AWMF 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 kontinuierliche Ergänzung erforderlich. Die Leitlinie wird daher als „living guideline“ konzipiert und kontinuierlich weiterentwickelt.

Konsentierete Empfehlungen werden in jährlichem Abstand nach der Publikation inhaltlich überprüft und ggf. angepasst. Das Datum der initialen Publikation und der letztmaligen turnusmäßig jährlich erfolgenden inhaltlichen Überprüfung wird für jede Empfehlung angegeben. Sollte neue Evidenz zwischenzeitlich die Notwendigkeit der inhaltlichen Überprüfung einer Empfehlung begründen, wird die Empfehlung bis zum Abschluss der inhaltlichen Prüfung als „in Überprüfung befindlich“ gekennzeichnet und die begründende Evidenz angeführt. Perspektivisch wird die Einbindung der Leitlinieninhalte in das Digitalisierungskonzept der AWMF angestrebt.

Verantwortlich für die Fortschreibung und Aktualisierung der Leitlinie ist Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Saarbrücken (email@danielgrandt.de)

Implementierung und weitergehende Evaluation

Neben der standardmäßigen Dissemination der Leitlinie über das AWMF-Register sowie Fachmedien der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, sollen die entwickelten Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie in zwei, über den Innovationsfonds des G-BA finanzierten, cluster-randomisiert kontrollierten Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei Multimorbidität [36, 37] und in darauf aufbauenden selektivvertraglichen Versorgungsangeboten als Teil einer multifaktoriellen, digital-gestützten Intervention teilnehmenden Ärzten verfügbar gemacht und auf ihre Praxistauglichkeit hin untersucht werden. Für eine ausführliche Darstellung der neuen Versorgungsform wird auf die diesbezüglichen Publikationen zu den beiden Innovationsfondsprojekten in den Arzneimittelreporten der BARMER 2018 und 2020 verwiesen.

Im Projekt AdAM (Anwendung digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungsmanagement) [36] werden die Empfehlungen für teilnehmende Hausärzte für eingeschriebene Patienten mit Polypharmazie zur Information des Arztes verfügbar gemacht. Die Studie beinhaltet ein detailliertes Evaluationskonzept durch unabhängige Einrichtungen (Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Prof. Dr. F. Gerlach mit Prof. Dr. W. Greiner (Universität Bielefeld), Dr. I. Schubert (PMV Forschungsgruppe Universität Köln), Prof. Dr. H.-J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum)). Im Projekt TOP (Transsektorale Optimierung der Patientensicherheit) [37]

wird der im Rahmen des Projekts AdAM entwickelte Prozess auf die transsektorale Behandlung erweitert. Am TOP Projekt nehmen zwei Pilotkliniken und 12 Interventionskliniken in 6 Bundesländern teil. Im Projekt TOP werden auch multimediale Schulungsmodulare für teilnehmende Ärzte etabliert, die eine tiefere Verbreitung des Leitlinienwissens im Rahmen der Intervention befördern sollen. Die Studie beinhaltet ein detailliertes Evaluationskonzept durch unabhängige Einrichtungen (Univ. Wuppertal, Kompetenzzentrum Gesundheitsökonomik & Versorgungsforschung, Prof. Köberlein-Neu (verantwortlich); Prof. W. Greiner (Univ. Bielefeld), Dr. Schubert (Univ. Köln)).

Aus der Evaluation der angeführten Studien und den Erfahrungen des Einsatzes der Empfehlungen in selektivvertraglichen Versorgungsangeboten, welche auf der in AdAM/TOP entwickelten neuen, digital unterstützten Versorgungsform beruhen, wird eine abgeleitete Beurteilung der Wirksamkeit der implementierten Leitlinienempfehlungen erwartet, die eine iterative Optimierung der Empfehlungen (z.B. unter den Aspekten Umsetzbarkeit und patientenrelevanter Zusatznutzen) unterstützen soll.

Partizipative Entscheidungsfindung

Die Empfehlungen der Leitlinie soll die partizipative Entscheidungsfindung von Arzt und Patient unterstützen, indem zu jeder Empfehlung für den Arzt eine korrespondierende laienverständliche Erklärung und Begründung der Therapieänderung formuliert wird.

Geschlechtsneutrale Formulierung

Auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise wird zum Zweck der besseren Lesbarkeit verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind geschlechtsneutral zu verstehen.

Weitere redaktionelle Hinweise

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess. Alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, können nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Leitlinie entsprechen. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Anwender der Leitlinie aufgefordert, Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Es wird gebeten, Unklarheiten und inhaltlich uneindeutige oder möglicherweise fehlerhafte Aussagen sollen der Leitlinienadministration mitzuteilen, die eine Überprüfung und ggf. Anpassung oder Klarstellung vornimmt. Der Leser und der die Leitlinie anwendende Arzt bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Entscheidung, insbesondere zu Auswahl, Kombination und Dosierung von Arzneimitteln.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGIM unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet. Ausgenommen hiervon ist die zuvor unter „Implementierung und weitergehende Evaluation“ beschriebene Nutzung.

Empfehlungen

Einteilung der Empfehlungen

Da die entwickelten Empfehlungen häufig die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln unterschiedlicher Wirkstoffklassen zur Behandlung von koexistierenden Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme betreffen, ist weder eine Strukturierung der Empfehlungen nach Fachgebieten noch nach Organsystemen oder nach Wirkstoffklassen ohne Dopplungen möglich. Es wurde daher die nachfolgende Einteilung gewählt, welche eine eindeutige Zuordnung von Empfehlungen ermöglicht.

Kategorien der Empfehlungen:

- I. **Positiv-Empfehlungen:** Diese empfehlen den Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe bei bereits erfolgender Behandlung mit anderen Arzneimittelwirkstoffen, ggf. bei spezifizierten Patientengruppen, um ein als relevant eingestuftes Risiko vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen zu verringern.
- II. **Negativ-Empfehlungen:** Diese raten von dem Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe bei bestimmten Erkrankungen wegen eines ungünstigen Risiko/Nutzen-Verhältnisses, z.B. wegen hohem Risiko relevanter Nebenwirkungen, oder ungünstiger Wirkung auf die Erkrankung ab. Auch Empfehlungen, welche auf das Vermeiden von nicht indiziertem Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen abzielen, werden hier eingeordnet.
- III. **Risiko-Hinweise:** Diese beziehen sich auf die Bewertung von Kombinationen von Arzneimitteln mit vermeidbarem, relevantem Risiko für alle, oder für einen benannten Teil behandelter Patienten. In Abhängigkeit von Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Risikos für exponierte Patienten, der Dringlichkeit der Behandlung, der Verfügbarkeit gleichwertiger therapeutischer Alternativen und der Kontrollierbarkeit des Risikos durch vorausschauendes Risikomanagement können diese Empfehlungen entweder grundsätzlich von der Verordnung der Arzneimittel in benannter Kombination abraten, oder eine Verordnung unter angegebenen risikominimierenden Maßnahmen im Einzelfall als vertretbar bewerten.

Innerhalb der drei Kategorien der Empfehlungen richtet sich die Reihenfolge der Empfehlungen nach der Reihenfolge der Erarbeitung und Beschlussfassung. Kategorien werden mit römischen Ziffern, Empfehlungen innerhalb der Kategorien mit arabischen Ziffern fortlaufend nummeriert.

Kennzeichnung der Aktualisierung der Empfehlungen

Für jede Empfehlung wird das Datum der Erstpublikation und Datum der letzten Überprüfung - soweit bereits erfolgt – monatsgenau angegeben [MM/JJJJ]. In Überprüfung befindliche Empfehlungen werden gekennzeichnet.

I. Positiv-Empfehlungen

Empfehlungen für den Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen bei bereits erfolgender Behandlung mit einem oder mehreren anderen Arzneimittelwirkstoffen, oder bei einer spezifischen Erkrankungskonstellation, um das Risiko des Auftretens vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen oder einer Verschlechterung der Erkrankung zu verringern.

I-1 **Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen regelhaft ein PPI verordnet werden.**

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Die Kombination von TAH mit NSAR, einschließlich COX2-selektiver NSAR, erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit diesen Wirkstoffen (Incidence Rate Ratio für nicht-selektive NSAR 6,77, 95%-KI 6,09-7,53; IRR für COX2-Hemmer 7,49, 95%-KI 6,22-9,02). Durch eine begleitende Behandlung mit PPI kann das Risiko für gastroduodenale Blutungen bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und einem nicht-steroidalen Antirheumatikum effektiv reduziert werden [38].

Das Risiko für NSAR-bedingte Ulcera und Blutungen des mittleren und unteren Gastrointestinaltraktes wird durch PPI allerdings nicht reduziert [39].

Management-Hinweis:

Verordnung eines PPI bei Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in Kombination mit einem NSAR.

Hinweis für Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer („Plättchenhemmer“) wie ASS und einem Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Diclofenac, oder anderen sogenannten „nichtsteroidalen Antirheumatika,“ sollte begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.

Datum der Publikation: 02/2023

I-2 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulans soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Das Risiko für gastroduodenale Blutungen ist unter einer Kombinationstherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulanz deutlich erhöht (Incidence Rate Ratio 6,94, 95%-KI 5,86-8,22)[38].

Management-Hinweis:

Verordnung eines PPI in Standarddosierung bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulans.

Hinweis für den Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer („Plättchenhemmer“) wie ASS und einem gerinnungshemmenden Arzneimittel sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

I-3 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Die Kombination von niedrig dosiertem ASS oder einem Nicht-ASS-TAH mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid geht mit einer relevanten Risikoerhöhung für eine obere gastrointestinale Blutung einher (Incidence Rate Ratio 8,37, 95%-KI 7,14-9,81) [38].

Management-Hinweis:

Bei Notwendigkeit der Ko-Verordnung Begleitverordnung eines PPI da hierdurch effektive Reduktion des Risikos [39].

Hinweis für Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer („Plättchenhemmer“) wie ASS und Cortison sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

I-4 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.

Konsensstärk: starker Konsens

Begründung

In einer Metaanalyse epidemiologischer Studien fand sich unter einer gleichzeitigen Therapie mit TAH und SSRI ein erhöhtes Risiko für obere gastrointestinale Blutungen (OR 5,00, 95%-KI, 3,49–7,17) [40]. Auch eine gleichzeitige Therapie mit einem NSAR und einem SSRI war in Metaanalysen epidemiologischer Studien mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden (OR 6,33, 95%-KI 4,40 – 11,8 [41] [39], OR 4,25, 95 %-KI 2,82-6,42 [40], OR 4,02 95%-KI 2,89-5,15 [42]).

In aktuellen Leitlinien wird für die gleichzeitige Behandlung mit einem TAH und einem SSRI eine Wirksamkeit für PPI in der Verhinderung oberer gastrointestinaler Blutungen angenommen [40].

Management-Hinweis:

Bei Notwendigkeit der Ko-Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Begleitverordnung eines PPI.

Hinweis für Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer („Plättchenhemmer“) wie ASS und bestimmten Antidepressiva wie z.B. Citalopram und anderen SSRI sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

I-5 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid basierend auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen[39, 43].

Risiko: Patienten, die gleichzeitig NSAR und orale Glukokortikoide einnahmen, wiesen in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie ein 15-fach erhöhtes Risiko für ein peptisches Ulkus auf im Vergleich zu denen, die weder NSAR noch Glukokortikoide einnahmen[44].

Eine europäische Studie, die 114.835 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Glukokortikoiden ein relatives Risiko von 12,8 (95%-KI 11,17–14,72)[38].

Hinweis für Patienten

Wenn Schmerzmittel wie Ibuprofen, Diclofenac oder andere sogenannte „nichtsteroidale Antirheumatika“ zusammen mit Arzneimitteln die Kortison enthalten regelmäßig eingenommen werden erhöht dies das Risiko für ein Magengeschwür und eine Magenblutung. Dies kann und sollte durch die begleitende Einnahme eines Mittels zur Verminderung der Magensäurebildung wie z.B. Omeprazol oder Pantoprazol oder andere sogenannte PPI verhindert werden.

Datum der Publikation: 02/2023

I-6 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanz soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanz basierend auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen[43].

Risiko: Eine Fallserie, die 114,835 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Antikoagulantien ein relatives Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung von 8.69 (95%-KI 7,39–10,35)[38]. In einer retrospektiven Kohortenstudie reduzierte eine begleitende PPI-Medikation das

Risiko, wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung hospitalisiert zu werden, bei Patienten, die Warfarin zusammen mit einem TAH oder einem NSAR einnahmen, um 45 % [45].

Hinweis für Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Diclofenac oder anderen sogenannten „nichtsteroidalen Antirheumatika“ und einem gerinnungshemmenden Arzneimittel sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

I-7 Nach Stenting der Arteria carotis soll nach initialer dualer Therapie ab dem 2. Monat nach Intervention sowie nach Endarteriektomie der A. carotis (CEA) eine dauerhafte Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Aktuelle Leitlinien empfehlen in Analogie zur Behandlung nach Koronarstenting eine periinterventionelle Behandlung mit ASS und Clopidogrel für Patienten mit Stenting der A. carotis (CAS). Durch eine duale Therapie wird das Risiko einer postinterventionellen TIA ohne Erhöhung des Blutungsrisikos gesenkt, wozu (s. I-8) begleitend ein PPI verordnet werden soll [46]. Die Behandlung sollte postinterventionell für mindestens 4 Wochen fortgeführt werden [47]. Der Nutzen einer längerfristigen dualen Therapie ist nicht untersucht.

Für alle Patienten nach Carotis-Endarteriektomie (CEA) eine Dauertherapie mit niedrig dosiertem ASS zur Reduktion von Mortalität und Morbidität empfohlen [47, 48].

Im Intervall zwischen neurologischem Indexereignis und CEA einer symptomatischen Carotisstenose kann die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (100mg) und Clopidogrel (75mg) erwogen werden, um das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie zu verringern [47].

Hinweis für Patienten

Wenn eine Operation wegen Verengung („Stenose“) eines das Gehirn versorgenden Blutgefäßes erfolgt ist, sollte lebenslang ein sogenannter „Thrombozytenaggregationshemmer“ wie ASS eingenommen werden, um die Bildung von Blutgerinnseln und einen Schlaganfall zu verhindern. Das gilt auch wenn zur Behandlung der Engstellung eine Gefäßstütze („Stent“) eingesetzt worden ist.

Datum der Publikation: 11/2021

I-8 Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von niedrig dosiertem ASS und Clopidogrel bzw. TAH das Risiko für gastroduodenale Blutungen deutlich erhöht. (OR 7.4, 95%-KI 3.5-15)[49]; Incidence Rate Ratio 5.49, 95%-KI 4,71-6,41)[38, 50].

Durch eine begleitende Behandlung mit PPI kann das Risiko für gastroduodenale Blutungen bei Patienten unter dualer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern effektiv reduziert werden [38, 49].

Hinweis für den Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern reduziert eine begleitende Therapie mit PPI effektiv das Risiko für Magenblutungen.

Datum der Publikation: 02/2023

I-9 Patienten mit symptomatischer pAVK sollen mit Clopidogrel oder ASS behandelt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Thrombozytenaggregationshemmer reduzieren die Mortalität sowie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer pAVK [51].

Clopidogrel zeigte in der CAPRIE Studie bei Patienten mit symptomatischer pAVK gegenüber dem ebenfalls wirksamen ASS eine signifikant stärkere Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall [52]. Die Kombination von ASS und Clopidogrel verringert das Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall gegenüber der jeweiligen Monotherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, einschließlich Patienten mit pAVK, geht jedoch mit einer Erhöhung des Risikos für schwere und leicht Blutungsereignisse einher[53].

In der VOYAGER PAD Studie erhöhte additives Rivaroxaban zu ASS signifikant das Risiko für große Blutungsereignisse, senkte aber additiv zu ASS nach perkutaner Intervention der unteren Extremität die Inzidenz vaskulärer Ereignisse [54, 55].

Hinweis für den Patienten

Die Behandlung mit ASS oder Clopidogrel verringert bei Engstellen der Schlagadern an Beinen und Armen die Symptome und das Risiko zu versterben.

Datum der Publikation: 02/2023

I-10 Alle Patienten mit pAVK sollen einen Lipidsenker erhalten.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Statine reduzieren die Mortalität sowie die Rate an vaskulären, kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit pAVK [56]. Sie verbessern die Symptomatik und Verlängern die maximale Gehstrecke [57].

Für den Einsatz von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse fand sich kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo [58]. Aktuelle Leitlinien sprechen eine starke Empfehlung für den Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention bei Patienten mit pAVK aus [59].

Hinweis für den Patienten

Statine verbessern bei Patienten mit pAVK das Überleben und die Lebensqualität ohne dabei die Rate an Nebenwirkungen zu erhöhen.

Datum der Publikation: 02/2023

I-11 Nach Bypass-Operation bei pAVK der unteren Extremität soll eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens – **Aktuell in Überprüfung befindlich**

Begründung

Die medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer nach peripherer Bypass-Operation reduziert kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität sowie das Risiko eines Bypassverschlusses [59, 60].

Zur Frage des Stellenwerts einer dualen Therapie mit ASS und Clopidogrel nach peripherer Bypass-Operation ist keine hinlängliche Evidenz vorhanden [59]. Für den Einsatz von niedrig dosiertem ASS nach Bypass-Operation konnte keine Erhöhung des Risikos für Nebenwirkungen gegenüber Placebo gefunden werden [60].

Anlass der Überprüfung der Empfehlung:

Im der doppelblinden, prospektiv-randomisierten VOYAGER Studie zeigte Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/Tag zusätzlich zu ASS im Vergleich zu ASS + Plazebo einen signifikanten Vorteil bezüglich eines kombinierten patientenrelevanten Endpunktes. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse und ihre Bedeutung für die Empfehlung wird analysiert und bewertet werden [61-66].

Hinweis für den Patienten

Thrombozytenaggregationshemmer verbessern bei Patienten nach peripherer Bypass-Operation das Überleben, und die Lebensqualität und die Funktionsfähigkeit des Bypasses, ohne dabei die Rate an Nebenwirkungen zu erhöhen.

II. Negativ-Empfehlungen

Empfehlungen, die von dem Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe bei bestimmten Erkrankungen wegen des als relevant eingestuften Risikos des Auftretens vermeidbarer Nebenwirkungen des Arzneimittels oder der Verschlechterung der Erkrankung abraten. Auch Empfehlungen, welche auf das Vermeiden von nicht indiziertem Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen abzielen, werden hier ebenfalls eingeordnet.

II-1 Bei Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid ist eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht indiziert.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Metaanalysen zeigten kein erhöhtes Risiko für gastroduodenale Ulzera bei Patienten unter Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid gegenüber Kontrollen [67, 68]. Für die Begleitverordnung eines Protonenpumpeninhibitors konnte kein Vorteil gezeigt werden [67].

Hinweis für Patienten:

Wenn man ein Arzneimittel mit Kortison einnimmt, aber keine weiteren Arzneimittel, die zu Magengeschwüren oder Magenblutung führen können, ist die Einnahme eines Arzneimittels zur Hemmung der Magensäuresekretion nicht erforderlich.

Datum der Publikation: 02/2023

II-2 Bei Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (niedrig dosiertes ASS oder Nicht-ASS-TAH) soll nicht regelhaft die Verordnung eines PPI erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Die Erhöhung des Blutungsrisikos durch niedrig dosierte ASS-Langzeittherapie ist gering. Eine PPI-Gabe ist daher nicht bei allen Patienten indiziert, sondern nur bei Patienten, bei denen mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkusblutung vorliegt.

Als Risikofaktoren gelten z.B. Alter ≥ 65 Jahren, Ulkusanamnese, eine gleichzeitige Einnahme blutungsinduzierender Medikamente, ein schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung (z.B. Typ-2-Diabetes), Rauchen, oder eine H. pylori-Infektion [39, 43].

Hinweis für Patienten

Patienten die mit einem Arzneimittel zur Verhinderung des Verklumpens von Blutplättchen – einem sogenannten Thrombozytenaggregationshemmer oder „Plättchenhemmer“ wie z.B. ASS – behandelt werden, brauchen in der Regel kein zusätzliches Arzneimittel zum Schutz des Magens. Sollten aber zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Magengeschwür und Magenblutung vorliegen, sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

II-3 Bei Monotherapie mit einem NSAR soll eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht regelhaft erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung empfehlen aktuelle Leitlinien keine Therapie mit PPI bei Patienten unter Monotherapie mit einem NSAR [43].

Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung bei Patienten unter Monotherapie mit NSAR sind gemäß aktuellen Leitlinien z.B. Alter ≥ 65 Jahren, Ulkusanamnese, eine gleichzeitige Einnahme gerinnungsaktiver Medikamente, ein schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung (z.B. Typ-2-Diabetes), Rauchen oder eine H. pylori-Infektion [43].

Hinweis für den Patienten

Patienten die mit einem Arzneimittel zur Verhinderung des Verklumpens von Blutplättchen – einem sogenannten Thrombozytenaggregationshemmer oder „Plättchenhemmer“ wie z.B. ASS – behandelt werden, brauchen in der Regel kein zusätzliches Arzneimittel zum Schutz des Magens. Sollten aber zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Magengeschwür und Magenblutung vorliegen, sollte begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der

Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

Datum der Publikation: 02/2023

II-4 Allopurinol und auch Febuxostat sind bei Patienten ohne Gichtanfall in der Vorgeschichte, chronische Arthritis urica oder gesicherte Tophi nicht indiziert.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Nur wenige Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln entwickeln im Verlauf eine manifeste Gicht [69]. Selbst bei Patienten mit einem Harnsäurespiegel >10 mg/dl kommt es innerhalb von 15 Jahren nur bei jedem zweiten zu einem Gichtanfall [70].

Es gibt keinen Beleg für den Nutzen von Harnsäure senkenden Arzneimitteln einer Primärprophylaxe der Gicht. Auch ein ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Hyperurikämie und der Entwicklung klinischer Endpunkte wie z.B. kardiovaskulären oder renalen Komplikationen ist nicht belegt [71]. Auch gibt es keinen Nutzenbeleg für Allopurinol zur Verbesserung krankheitsbezogener Endpunkte bei Patienten mit Hyperurikämie bei Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz [72-74].

Andererseits ist Allopurinol der häufigste Auslöser lebensbedrohlicher kutaner Nebenwirkungen wie Stevens-Johnson Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse [75].

Ausnahme: Eine gerechtfertigte Indikation für den Einsatz von Allopurinol stellen seltene angeborene Störungen des Purin-Stoffwechsels (z.B. Lesch-Nyhan-Syndrom) sowie das Tumorlyse-Syndrom dar.

Hinweis für Patienten

Nur bei Menschen, die einen Gichtanfall gehabt haben, sollte ein erhöhter Harnsäurespiegel im Blut medikamentös behandelt werden. Bei Patienten ohne Gichtanfall ist eine Behandlung nicht erforderlich. Die Therapie bringt hier keinen Vorteil, ist aber mit dem Risiko von gefährlichen Nebenwirkungen des Arzneimittels verbunden.

Datum der Publikation: 02/2023

II-5 Ältere Patienten sollen wegen des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen nicht mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Bei einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva sind Patienten im Alter >65 Jahre sowie multimorbide Patienten einem erhöhten Risiko für unerwünschte anticholinerge Wirkungen ausgesetzt.

Ältere Patienten mit anticholinerg wirkenden Arzneimitteln haben ein um 20% erhöhtes Risiko einer Krankenhausaufnahme sowie ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Sturzverletzungen [76, 77]. Ein Einsatz von Anticholinergika ist mit einem vermehrten Auftreten kognitiver Störungen und dementieller Syndrome assoziiert [78-80].

Auch gemeinhin als milde erachtete periphere anticholinerge Nebenwirkungen wie reduzierte Drüsensekretion, Sehstörungen oder gastrointestinale Hypomotilität können im Alter Anlass zu weitreichenden Problemen wie Atemwegsinfektionen, erhöhtem Sturzrisiko und Malnutrition sein [80].

Hinweis für Patienten

Eine bestimmte Gruppe von Antidepressiva, die sogenannten „trizyklischen Antidepressiva“ führen bei älteren Menschen häufiger zu schweren Nebenwirkungen und Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung. Ab dem 65. Lebensjahr sollten diese Arzneimittel daher vermieden werden.

Datum der Publikation: 02/2023

II-6 Amantadin soll wegen des Risikos ausgeprägter Nebenwirkungen einschließlich des Delirs nicht zur Behandlung des Morbus Parkinson bei älteren Patienten eingesetzt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Bei älteren Patienten ist die Clearance von Amantadin reduziert. Unter Standarddosierung sind die Plasma-Konzentrationen erhöht, was das Risiko für neuropsychiatrische Nebenwirkungen erhöht. Eine Therapie mit Amantadin bei älteren Patienten kann zu bedeutsamen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führen, wie z.B. Halluzinationen, Verwirrheitszuständen und Depressionen [81-83].

Aufgrund mangelnder Evidenz ist unklar, ob Amantadin eine wirksame Therapie für Levodopa-induzierte Dyskinesien bei Patienten mit Parkinson-Syndrom darstellt [81].

Hinweis für Patienten

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Amantadin sollten bei älteren Menschen nicht zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden. Sie sind bei älteren Menschen weniger oder nicht mehr wirksam, aber mit einem hohen Risiko für schwere Nebenwirkungen verbunden.

Datum der Publikation: 02/2023

II-7 Patienten mit asymptomatischer pAVK sollen nicht mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Für Patienten mit asymptomatischer pAVK (entsprechend einem erniedrigten Knöchel-Arm-Index $\leq 0,95$) wird keine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen, denn hier konnte kein Nutzen für eine Thrombozytenaggregationshemmung gezeigt werden [84, 85].

Nebenwirkungen treten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern häufiger auf als unter Placebo. Das Risiko für schwere Blutungsereignisse zeigt sich jedoch nicht statistisch signifikant erhöht [51].

Gemäß aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit symptomatischer pAVK sowie Patienten nach perkutaner Revaskularisation der unteren Extremität Clopidogrel oder ASS erhalten[84].

Hinweis für den Patienten

Engstellungen der Arterien der Arme und Beine ohne dadurch verursachte Beschwerden sollten nicht medikamentös behandelt werden, da dies keine Vorteile, wohl aber das Risiko von Nebenwirkungen bewirkt.

Datum der Publikation: 02/2023

III. Risiko-Hinweise

Empfehlungen, welche die Bewertung von Kombinationen von Arzneimitteln mit relevantem Risiko bei benannten Patientengruppen. In Abhängigkeit von Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Risikos für exponierte Patienten, der Dringlichkeit der Behandlung, der Verfügbarkeit gleichwertiger therapeutischer Alternativen und der Kontrollierbarkeit des Risikos durch vorausschauendes Risikomanagement können diese Empfehlungen grundsätzlich von der Arzneimittelkombination abraten, oder aber eine Verordnung unter spezifizierten risikominimierenden Maßnahmen im Einzelfall als vertretbar bewerten.

III-1 **ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollen wegen fehlenden Nutzens der Kombination bei erhöhten Nebenwirkungsrisiken nicht kombiniert werden.**

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Patienten mit Indikation zur Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker profitieren nicht von einer Kombinationstherapie mehrerer Wirkstoffe aus diesen Arzneimittelklassen bzgl. Gesamt mortalität oder kardiovaskuläre Mortalität [86, 87].

Die Kombination geht aber mit vermehrtem Auftreten von Hyperkaliämie, Hypotonie und Therapieabbrüchen aufgrund therapieassoziierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher [88].

Management-Hinweis:

Kombination von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blockern vermeiden.

Hinweis für Patienten

Die gleichzeitige Behandlung mit einem sogenannten „ACE-Hemmer“ und einem sogenannten „Angiotensin-Rezeptor-Blocker“ hat keinen Vorteil im Vergleich zu Behandlung mit nur einem dieser Arzneimittel. Gleichzeitig ist Kombination mit einem deutlich höheren Risiko von Nebenwirkungen im Vergleich zur Einfachtherapie verbunden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-2 **Eine gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol oder Febuxostat soll aufgrund des erhöhten Risikos hämatologischer Toxizität und damit schwerwiegender, potenziell tödlicher Nebenwirkungen nicht erfolgen.**

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Allopurinol erhöht die Serumspiegel von Azathioprin und seiner Metabolite über die Hemmung der Xanthinoxidase um das 4- bis 5-fache [89], so dass eine langanhaltende Knochenmarksuppression droht [90-93]. Das Risiko einer Panzytopenie gilt vermutlich ebenso für die Kombination von Azathioprin mit dem Xanthinoxidase-Inhibitor Febuxostat [94].

Management-Hinweis:

Kombination von Azathioprin mit Allopurinol oder Febuxostat vermeiden [93].

Ist dies nicht möglich, muss eine 75-prozentige Dosisreduktion von Azathioprin bei einer Kombination mit Allopurinol erfolgen [89, 95].

Die Kombination niedrig-dosierter Allopurinolgabe mit Azathioprin zur therapeutischen Augmentation bei „thiopurin hypermethylators“, bei denen Standarddosierungen typischerweise unwirksam sind, ist mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden und nicht ausreichend durch Studien abgesichert [96, 97]. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann die Sicherheit der Kombination von Allopurinol mit Thiopurinen bei Patienten mit CED nicht beurteilt werden.

Hinweis für Patienten

Die gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol kann zu einer lebensbedrohlichen Schädigung des Knochenmarks und der Blutbildung führen und sollte daher vermieden werden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-3 Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll wegen erhöhten Risikos für Hyperkaliämie und plötzlichen Herztod nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Die Kombination von Trimethoprim und ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten war mit einem siebenfach höheren Risiko notfallmäßiger Krankenhausaufnahme wegen Hyperkaliämie verbunden und geht mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einher [98, 99]. Das Risiko steigt erheblich, wenn bei dieser Kombination gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

Verglichen mit Amoxicillin war eine Trimethoprim-Sulfamethoxazol Gabe in einer Beobachtungsstudie bei älteren Teilnehmern unter Vorbehandlung mit Spironolacton mit einem mehr als doppelt erhöhten Risiko für einen plötzlichen Tod assoziiert [98, 100].

Management-Hinweis:

Kombination von Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern vermeiden.

Hinweis für Patienten

Es wurden vermehrt plötzliche Todesfälle beobachtet, wenn Patienten, die mit sogenannten ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten behandelt bei einer bakteriellen Infektion die Antibiotika Trimethoprim oder Cotrimoxazol erhalten haben. Diese Arzneimittelkombinationen sollten daher vermieden werden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-4 Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern soll wegen Erhöhung der Mortalität nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Die gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern ist mit einem erhöhten Risiko für eine Vorstellung in der Notaufnahme oder einer stationären Aufnahme wegen einer Überdosierung, missbräuchliche und süchtige Verwendung und erhöhter Mortalität assoziiert [101-104]. In einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie an Seniorenheimbewohnern waren die Todesraten auf Grund von Überdosierungen unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen 10mal höher als unter Opioiden alleine [101].

Management-Hinweis:

In Übereinstimmung mit nationaler und internationalen Leitlinien wird empfohlen, Hypnotika und andere Tranquilizer vor Beginn einer Therapie mit opioidhaltigen Arzneimitteln, insbesondere bei älteren Patienten, zu reduzieren oder abzusetzen [105, 106]. Ausgenommen sind palliativmedizinische und -intensivmedizinische Anwendung.

Hinweis für den Patienten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken Schmerzmitteln, sogenannten Opioiden, und beruhigenden Arzneimitteln, sogenannten Tranquilizern wie Benzodiazepinen oder Z-Substanzen wie Zolpidem kommt es gehäuft zu schweren Nebenwirkungen, der Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung und vermehrten Todesfällen. Vor dem Beginn einer Therapie mit Opioiden sollte eine Einnahme mit Tranquilizern daher, wenn möglich beendet werden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-5 Eine gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut und Substraten des CYP3A4-Systems mit enger therapeutischer Breite soll nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Das im Johanniskraut enthaltene Hyperforin ist ein Induktor von CYP450 und von P-Glykoprotein. Der Metabolismus der Substrate wird beschleunigt und die Wirkung der Substrate vermindert [107-109]: In Kombination mit Protease-Inhibitoren besteht das Risiko des Therapieversagens. Auch die Wirkung von oralen Antikoagulanzen kann abgeschwächt werden und die Serumkonzentration des Immunsuppressivums Tacrolimus bei Patienten nach Nierentransplantation wurde um 58% reduziert mit dem Risiko der Transplantatabstoßung [110].

Management-Hinweis:

Die Anwendung von Johanniskraut haltigen Arzneimitteln ist bei gleichzeitiger Therapie mit von CYP450 und von P-Glykoprotein verstoffwechselten Arzneimitteln wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Indinavir, Amprenavir und Irinotecan, sowie Amitriptylin, Nortriptylin, Digoxin, oralen Kontrazeptiva und oralen Antikoagulanzen wie Warfarin kontraindiziert [111, 112].

Hinweis für Patienten

Johanniskraut kann die Wirksamkeit von zahlreichen Arzneimitteln abschwächen oder aufheben. Wenn Arzneimittel verordnet wurden, deren Wirksamkeit durch eine gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut beeinträchtigt würde, sollen Johanniskrauthaltige Arzneimittel nicht eingenommen werden. Vor Einnahme von Johanniskraut sollte die Ungefährlichkeit der Kombinierbarkeit mit verordneten Arzneimittel geprüft werden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-6 Citalopram und Escitalopram sollen wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QTc-Intervall verlängern.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Citalopram und Escitalopram verursachen eine dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls und können zu ventrikulären Tachykardien, Torsade-de-pointes-Tachykardien und plötzlichem Herztod führen [113]. Im Jahr 2011 wurde die Kombination von Citalopram/Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern (z.B. Amiodaron, Fluconazol, Terfenadin, Sotalol), in zwei „Rote-Hand-Briefen“ als kontraindiziert eingestuft [114, 115].

Management-Hinweis:

Die Kombination von Citalopram/Escitalopram mit anderen das QT Intervall verlängernden Arzneimittels sollte vermieden werden. Die tägliche Maximaldosis ist im Alter >65 Jahre auf 20 mg für Citalopram respektive 10 mg für Escitalopram zu begrenzen. EKG Kontrollen sind indiziert.

Hinweis für Patienten

Citalopram und Escitalopram erhöhen das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Sie sollen nicht mit anderen Arzneimittel kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Datum der Publikation: 02/2023

III-7 Die Dreifach-Kombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple Whammy“) soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Die Dreifachkombination von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika (engl. „triple whammy“) geht mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens einher (NNH 1:158) [116].

Besonders gefährdet sind Patienten jenseits des 75. Lebensjahres sowie solche mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung. Das Risiko für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion ist am höchsten innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Kombinationstherapie [117].

Management-Hinweis:

Die Kombination von ACE-Hemmer, Diuretika und NSAR soll vermieden werden.

Hinweis für Patienten

Bestimmte, auch auf die Nierendurchblutung wirkende Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck der Herzmuskelschwäche (z.B. ACE-Hemmer) werden häufig und mit wassertreibenden Arzneimitteln („Diuretika“) kombiniert. Bei diesen Patienten sollten keine Schmerzmittel von NSAR-Typ (wie z.B. Ibuprofen oder Diclofenac) eingesetzt werden, weil dies zu einem akuten Nierenversagen führen kann.

Datum der Publikation: 02/2023

III-8 Während einer Therapie mit Fluorochinolonen sollen keine multivalenten Kationen eingenommen werden, da dies die Aufnahme der Antibiotika und damit ihre Wirkung verhindern kann sowie eine Fluorchinolon-Resistenz begünstigt.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Orale Zubereitungen, die polyvalente Kationen (z.B. Calcium, Eisen, Magnesium oder Zinken) enthalten, können durch Bildung eines Chelatkomplexes die gastrointestinale Resorption und damit die Wirkung von Fluorchinolonen verringern [118, 119].

Die Chelatbildung des Fluorchinolons mit polyvalenten Kationen reduziert die Bioverfügbarkeit und antibiotische Wirksamkeit und begünstigt das Auftreten resistenter Bakterienstämme [120].

Management-Hinweis:

Während einer Therapie mit oralen Fluorchinolonen sollte, auf die Einnahme von polyvalenten Kationen verzichtet, oder auf einen größtmöglicher Einnahmeabstand eingehalten werden. Eine intravenöse Verabreichung des Fluorchinolons ist ohne Interaktion möglich.

Hinweis für Patienten:

Bei Behandlung mit bestimmten Antibiotika, sogenannten Fluorchinolonen wie z.B. Ciprofloxacin sollten nicht gleichzeitig mit Calcium, Eisen, Magnesium oder Zink eingenommen werden, weil dies die Aufnahme und Wirksamkeit der Fluorchinolone beeinträchtigen oder aufheben kann. Das gilt auch für Milchprodukte wegen des hohen Calciumgehalts. Eine um mindestens 2 Stunden zeitversetzte Einnahme ist möglich.

Datum der Publikation: 02/2023

III-9 Eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin mit hormonellen Kontrazeptiva soll wegen Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Hormonelle Kontrazeptiva wie Östrogene werden u.a. durch das Cytochrom P450-Isoenzym (CYP) 3A4 metabolisiert. Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP3A4 und führt hierdurch zu einem beschleunigten Metabolismus hormoneller Kontrazeptiva. Rifampicin erhöhte in zwei Studien die Häufigkeit der Ovulation unter Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva [121, 122]. Die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und hormonellen Kontrazeptiva kann die Plasmakonzentration und hierdurch möglicherweise die Wirkung der hormonellen Kontrazeptiva reduzieren [123].

Management-Hinweis:

Orale Kontrazeptiva sollten bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampin durch ein weitere Verhütungsmethode ergänzt werden.

Hinweis für den Patienten:

Frauen welche hormonelle Kontrazeptive („die Pille“) einnehmen sollten, wenn eine Behandlung mit dem Antibiotikum Rifampicin erforderlich ist, eine weitere Verhütungsmethode anwenden, weil dies Rifampicin Wirkung der Pille beeinträchtigen kann.

Datum der Publikation: 02/2023

III-10 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen, weil hierdurch die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban aufgehoben werden kann.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Rifampicin fungiert als starker Induktor sowohl des CYP 3A4 als auch des P-Glykoproteins und kann durch einen beschleunigten Abbau signifikant die Plasmakonzentration und somit die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban reduzieren [124]. Bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin und Apixaban kann es aufgrund einer Reduktion der antikoagulatorischen Wirksamkeit zum Auftreten von thrombembolischen Ereignissen kommen [125].

Management-Hinweis:

Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen. Auch Vitamin-K Antagonisten interagieren mit Rifampicin [126, 127]. Die vorübergehende Behandlung mit Heparin kann erwogen werden [128].

Hinweis für Patienten:

Das Antibiotikum Rifampicin kann die Wirkung von Apixaban abschwächen oder aufheben. Wenn eine Behandlung mit Rifampicin erforderlich ist, sollte erwogen werden, ein anderes Arzneimittel als Apixaban zur Verhinderung von Gefäßverschlüssen einzusetzen.

Datum der Publikation: 02/2023

III-11 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) soll nicht erfolgen, da bei Kombination der Abbau von VKA beschleunigt wird und nach Absetzen von Rifampicin eine überschießende Antikoagulation auftreten kann.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Rifampicin kann als Induktor des Cytochrom P450-Isoenzym (CYP) 3A4 durch eine Beschleunigung des Abbaus die Plasmakonzentration und damit den antikoagulatorischen Effekt des CYP 3A4-Substrates Warfarin sowie anderer Vitamin-K-Antagonisten reduzieren und zu thrombembolischen Ereignissen führen. Zudem kann bei Absetzen oder Dosisreduktion von Rifampicin und VKA-Einnahme eine überschießende Antikoagulation auftreten, wodurch die Gefahr von Blutungskomplikationen erhöht wird [129, 130].

Hinweis für Patienten

Das Antibiotikum Rifampicin sollte nicht gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten zur Blutverdünnung eingenommen werden. Die Wirkung der Blutverdünnung wird zunächst abgeschwächt, so dass es zu Thrombosen kommen kann. Bei Beendigung der Rifampicin Therapie können dann gefährliche Blutungen auftreten. Vor Beginn der Therapie mit Rifampicin sollte die Umstellung auf ein anderes blutverdünnendes Mittel erfolgen.

Datum der Publikation: 02/2023

III-12 Eine gleichzeitige Behandlung mit Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin – und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern soll wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Makrolid Antibiotika können das QT-Intervall verlängern und sind mit dem Risiko für gefährliche Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod assoziiert [131]. Azithromycin ist wegen seiner QT-Intervall verlängernden Wirkung und langer Halbwertszeit besonders problematisch [132, 133]. Die Kombination dieser Antibiotika mit weiteren QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln erhöht das Risiko und ist kontraindiziert [132, 134, 135].

Management-Hinweise:

Makrolidantibiotika sollen nicht in Kombination mit anderen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln eingesetzt werden. Falls unvermeidbar sind EKG-Kontrollen und Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypokaliämie angezeigt.

Hinweis für Patienten

Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin – erhöhen das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Sie sollen nicht mit anderen Arzneimittel kombiniert werden,

die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Datum der Publikation: 02/2023

III-13 Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin soll wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung

Gemäß den Fachinformationen von Clarithromycin, Simvastatin und Lovastatin ist die gemeinsame Verabreichung dieser Wirkstoffe aufgrund pharmakokinetischer Überlegungen und eines möglicherweise erhöhten Risikos, z.B. für Myopathien (einschließlich Rhabdomyolyse), kontraindiziert. Beobachtungsstudien lassen eine geringfügige Erhöhung des absoluten Risikos für Rhabdomyolyse und weitere schwergradige Nebenwirkungen vermuten [136, 137].

Management-Hinweis:

Basierend auf pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Untersuchungen stellen Fluvastatin und Rosuvastatin potentiell sichere Kombinationspartner für eine Therapie mit Clarithromycin dar [138]. Für Atorvastatin besteht eine Warnung gegen Dosierungen von mehr als 20 mg täglich bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin.

Hinweis für Patienten:

Simvastatin und Lovastatin sollten während einer antibiotischen Therapie mit Clarithromycin wegen des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen nicht eingenommen werden.

Datum der Publikation: 02/2023

III-14 Eine gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol oder Itraconazol und Vitamin-K-Antagonisten soll nicht erfolgen, da dies das Blutungsrisiko erheblich erhöht.

Konsensstärke: starker Konsens

Begründung:

Gleichzeitige Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und Fluconazol ist mit Blutungskomplikationen einschließlich intraokularer und gastrointestinaler Blutungen und epiduralem Hämatom assoziiert [139-141]. Ursächlich ist die Hemmung von Cytochrom P450-Isoenzymen, die für die Metabolisierung von VKA relevant sind. Itraconazol weist eine vergleichbare, jedoch schwächere hemmende Wirkung als Fluconazol auf.

Management-Hinweis:

Umstellung auf Heparin oder ein nicht interagierendes Antikoagulans sofern Therapie mit Fluconazol oder Itraconazol notwendig.

Hinweis für Patienten:

Wenn man zur Blutverdünnung einen sogenannten Vitamin-K-Antagonisten einnimmt, sollte man nicht gleichzeitig zur Behandlung von Pilzinfektionen Fluconazol oder Itraconazol einnehmen, da dies zu gefährlichen Blutungen führen kann.

Datum der Publikation: 02/2023

III-15 Patienten, die ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, sollen nicht gleichzeitig mit Ibuprofen behandelt werden, da dies die ASS Wirkung aufheben kann.

Begründung:

Die gemeinsame Einnahme von niedrig dosiertem ASS und Ibuprofen könnte die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS reduzieren und damit die kardioprotektiven Effekte bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko reduzieren oder aufheben [50, 142-146].

Im Jahr 2006 hat die amerikanische FDA einen Warnhinweis bezüglich einer gemeinsamen Einnahme von niedrig-dosiertem ASS und Ibuprofen ausgesprochen [71].

Eine Reihe von Beobachtungsstudien deutet auf eine Assoziation zwischen NSAR, insbesondere auch Diclofenac, und dem Risiko für einen akuten Myokardinfarkt hin [50, 144-146].

Management-Hinweis:

Patienten mit ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung sollten nicht mit Ibuprofen behandelt werden. Es ist nicht belegt, dass eine zeitversetzte Einnahme das Risiko vermeidet.

In vitro Daten zeigen, dass Celecoxib diese Interaktion nicht aufweist [147, 148]. In der PRECISION Studie hat sich der Einsatz von Celecoxib bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gegenüber Ibuprofen in Bezug auf gastrointestinale und renale Nebenwirkungen sowie Krankenhausaufnahmen aufgrund hypertensiver Ereignisse als vorteilhaft erwiesen [149, 150]. In der SCOT Studie konnte jedoch kein Vorteil einer Umstellung einer Therapie mit einem nicht-selektiven NSAR auf Celecoxib bezüglich kardiovaskulärer oder weiterer Endpunkte gezeigt werden [151].

Hinweis für Patienten:

Wenn man ASS wegen einer Herz- oder Gefäßerkrankungen einnimmt, sollte man kein Ibuprofen einnehmen, da dies die schützende Wirkung von ASS aufheben kann.

Datum der Publikation: 02/2023

Verzeichnis der Empfehlungen

Positiv-Empfehlungen:

- I-1 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-2 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulans soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-3 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-4 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-5 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-6 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanzen soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-7 Nach Stenting der Arteria carotis soll nach initialer dualer Therapie ab dem 2. Monat nach Intervention sowie nach Endarteriektomie der A. carotis (CEA) eine dauerhafte Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.
- I-8 Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- I-9 Patienten mit symptomatischer pAVK sollen mit Clopidogrel oder ASS behandelt werden.

- I-10 Alle Patienten mit pAVK sollen einen Lipidsenker erhalten.
- I-11 Nach Bypass-Operation bei pAVK der unteren Extremität soll eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.

Negativ-Empfehlungen:

- II-1 Bei Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid ist eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht indiziert.
- II-2 Bei Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (niedrig dosiertes ASS oder Nicht-ASS-TAH) soll keine regelhafte Verordnung eines PPI erfolgen.
- II-3 Bei Monotherapie mit einem NSAR soll eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht regelhaft erfolgen.
- II-4 Allopurinol ist bei Patienten ohne Gichtanfall in der Vorgeschichte, chronische Arthritis urica oder gesicherte Tophi nicht indiziert.
- II-5 Ältere Patienten sollen wegen des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen nicht mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden.
- II-6 Amantadin soll wegen des Risikos ausgeprägter Nebenwirkungen einschließlich des Delirs nicht zur Behandlung des Morbus Parkinson bei älteren Patienten eingesetzt werden.
- II-7 Patienten mit asymptomatischer pAVK sollen nicht mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden.

Risiko-Hinweise:

- III-1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollen wegen fehlenden Nutzens der Kombination bei erhöhten Nebenwirkungsrisiken nicht kombiniert werden.
- III-2 Eine gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol oder Febuxostat soll aufgrund des erhöhten Risikos hämatologischer Toxizität und damit schwerwiegender, potenziell tödlicher Nebenwirkungen nicht erfolgen.
- III-3 Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll wegen erhöhten Risikos für Hyperkaliämie und plötzlichen Herztod nicht erfolgen.

- III-4 Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern soll wegen Erhöhung der Mortalität nicht erfolgen.
- III-5 Eine gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut und Substraten des CYP3A4-Systems mit enger therapeutischer Breite soll nicht erfolgen.
- III-6 Citalopram und Escitalopram sollen wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QTc-Intervall verlängern.
- III-7 Die Dreifach-Kombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple Whammy“) soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt werden.
- III-8 Während einer Therapie mit Fluorochinolonen sollen keine multivalenten Kationen¹ eingenommen werden, da dies die Aufnahme der Antibiotika und damit ihre Wirkung verhindern kann sowie eine Fluorochinolon-Resistenz begünstigt.
- III-9 Eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin mit hormonellen Kontrazeptiva soll wegen Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung nicht erfolgen.
- III-10 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen, weil hierdurch die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban aufgehoben werden kann.
- III-11 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) soll nicht erfolgen, da bei Kombination der Abbau von VKA beschleunigt wird und Absetzen von Rifampicin eine überschießende Antikoagulation auftreten kann.
- III-12 Eine gleichzeitige Behandlung mit Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin – und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern soll wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht erfolgen.
- III-13 Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin soll wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht erfolgen.
- III-14 Eine gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol oder Itraconazol und Vitamin-K-Antagonisten soll nicht erfolgen, da dies das Blutungsrisiko erheblich erhöht.
- III-15 Patienten, die ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, sollen nicht gleichzeitig mit Ibuprofen behandelt werden, da dies die ASS Wirkung aufheben kann.

Stand: Februar 2023

Literaturverzeichnis:

1. Pedrós, C., et al., *Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2016. **72**(2): p. 219-226.
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. 15-19.
3. Endres, H.G., 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): p. e0146811.
4. Bates, D.W. and S.P. Slight, *Medication errors: what is their impact?* Mayo Clin Proc, 2014. **89**(8): p. 1027-9.
5. Grandt, D., H. Friebel, and B. Müller-Oerlinghausen, *Arzneitherapie(un)sicherheit: Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie*. Dtsch Arztebl, 2005. **102**(8): p. 509-515.
6. Payne, R.A., 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): p. 1073-82.
7. Slabaugh, S.L., et al., *Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy*. Drugs Aging, 2010. **27**(12): p. 1019-28.
8. Wauters, M., 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): p. 1382-1392.
9. Schneider, K.L., et al., *Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment*. Drugs Aging, 2018. **35**(6): p. 559-568.
10. Bitter, K., J.F. Schlender, and R. Woltersdorf, *[Drug-drug interactions in the elderly : Which ones really matter?]*. Internist (Berl), 2016. **57**(7): p. 728-34.
11. Johansson, T., et al., *Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 2016. **82**(2): p. 532-48.
12. Kouladjian, L., et al., *Assessing the harms of polypharmacy requires careful interpretation and consistent definitions*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **78**(3): p. 670-1.
13. Dumbreck, S., et al., *Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines*. BMJ, 2015. **350**: p. h949.
14. Hasenfuss, G., et al., *Klug entscheiden: No-Gos bei Medikamentenkombis*. Dtsch Arztebl, 2021. **118**(12): p. A-630.
15. Grandt, D., T. Gamstätter, and U.R. Fölsch, *Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität*. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2020. **145**(20): p. 1504-1508.
16. European Medicines, A., *Good pharmacovigilance practices*, in European Medicines Agency. 2018.
17. Romagnoli, K.M., et al., *Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2017. **17**(1): p. 21.
18. Golder, S., H.M. McIntosh, and Y. Loke, *Identifying systematic reviews of the adverse effects of health care interventions*. BMC Med Res Methodol, 2006. **6**: p. 22.

19. Golder, S., et al., *Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE*. Health Info Libr J, 2006. **23**(1): p. 3-12.
20. Golder, S., G. Peryer, and Y.K. Loke, *Overview: comprehensive and carefully constructed strategies are required when conducting searches for adverse effects data*. Journal of Clinical Epidemiology, 2019. **113**: p. 36-43.
21. Grizzle, A.J., et al., *Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey*. Journal of Medical Internet Research, 2019. **21**(1): p. e11182.
22. Behera, S.K., et al., *Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions*. International Journal of Clinical Pharmacy, 2018. **40**(4): p. 903-910.
23. Meyboom, R.H.B., et al., *Causal or Casual? Drug Safety*, 1997. **17**(6): p. 374-389.
24. Thaker, S.J., et al., *Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance*. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 2016. **7**(1): p. 31-33.
25. Agbabiaka, T.B., J. Savović, and E. Ernst, *Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions*. Drug Safety, 2008. **31**(1): p. 21-37.
26. Horn, J.R., P.D. Hansten, and L.-N. Chan, *Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases*. Annals of Pharmacotherapy, 2007. **41**(4): p. 674-680.
27. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. **64**(4): p. 383-394.
28. Guyatt, G.H., et al., *Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group*. Journal of Clinical Epidemiology, 2016. **80**: p. 3-7.
29. Jones, J. and D. Hunter, *Consensus methods for medical and health services research*. BMJ : British Medical Journal, 1995. **311**(7001): p. 376-380.
30. Fitch, K., et al., *The RAND/UCLA appropriateness method user's manual*. 2001.
31. McMillan, S.S., M. King, and M.P. Tully, *How to use the nominal group and Delphi techniques*. International Journal of Clinical Pharmacy, 2016. **38**(3): p. 655-662.
32. Seidling, H.M., et al., *Factors influencing alert acceptance: a novel approach for predicting the success of clinical decision support*. Journal of the American Medical Informatics Association, 2011. **18**(4): p. 479-484.
33. Heringa, M., et al., *Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care*. International Journal of Medical Informatics, 2018. **109**: p. 96-102.
34. AWMF: AWMF-Regelwerk.
35. Floor-Schreuderling, A., et al., *Checklist for standardized reporting of drug–drug interaction management guidelines*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2014. **70**(3): p. 313-318.
36. AdAM – Anwendung digital-gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management - G-BA Innovationsfonds.
37. TOP – Transsektorale Optimierung der Patientensicherheit - G-BA Innovationsfonds.
38. Masclee, G.M.C., et al., *Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations*. Gastroenterology, 2014. **147**(4): p. 784-792.e9; quiz e13-14.
39. Scarpignato, C., et al., *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression*. BMC medicine, 2016. **14**(1): p. 179.

40. Jiang, H.-Y., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2015. **13**(1): p. 42-50.e3.
41. Loke, Y.K., A.N. Trivedi, and S. Singh, *Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2008. **27**(1): p. 31-40.
42. Oka, Y., et al., *Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2014. **37**(6): p. 947-953.
43. Fischbach, W., et al., *[S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]*. Zeitschrift Fur Gastroenterologie, 2016. **54**(4): p. 327-363.
44. Piper, J.M., et al., *Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Annals of Internal Medicine, 1991. **114**(9): p. 735-740.
45. Ray, W.A., et al., *Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding*. Gastroenterology, 2016. **151**(6): p. 1105-1112.e10.
46. Barkat, M., et al., *Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery, 2017. **53**(1): p. 53-67.
47. Eckstein, H.H., *S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“*. AWMF-Registernummer: 004-028, 2020.
48. Engelter, S. and P. Lyrer, *Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003(3).
49. Hallas, J., et al., *Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study*. BMJ (Clinical research ed.), 2006. **333**(7571): p. 726.
50. Masclee, G.M.C., et al., *Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project*. PloS One, 2018. **13**(11): p. e0204746.
51. Wong, P.F., et al., *Antiplatelet agents for intermittent claudication*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(11).
52. Committee, C.S., *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. The Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-1339.
53. Squizzato, A., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(12).
54. Bonaca, M.P., et al., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(21): p. 1994-2004.
55. Bauersachs, R.M., et al., *Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial*. J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(4): p. 317-326.
56. Heart Protection Study Collaborative, G., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial*. The Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
57. Momsen, A.H., et al., *Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery, 2009. **38**(4): p. 463-474.

58. Taylor, F., et al., *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(1).
59. Lawall, H., et al., *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit*. AWMF-Registernummer 065-003. 30, 2015: p. 125.
60. Bedenis, R., et al., *Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(2): p. CD000535.
61. Zhang, J., S.R. Vallabhaneni, and G.Y.H. Lip, *Low-dose rivaroxaban plus aspirin for elderly patients with symptomatic peripheral artery disease: is it worth the bleeding risk?* Eur Heart J, 2021. **42**(39): p. 4049-4052.
62. George, E.L. and S. Arya, *Of Life and Limb: Addition of Low-Dose Rivaroxaban for Secondary Prevention After Peripheral Artery Disease Surgery*. Circulation, 2021. **144**(14): p. 1117-1119.
63. Ultee, K.H.J., S.L. Steunenberg, and O. Schouten, *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2089-2090.
64. Gremmel, T., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2090.
65. Bonaca, M.P., R.M. Bauersachs, and W.R. Hiatt, *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. Reply*. N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2090-2091.
66. Bonaca, M.P., et al., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. N Engl J Med, 2020. **382**(21): p. 1994-2004.
67. Dorlo, T.P.C., et al., *[Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids]*. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 2013. **157**(19): p. A5540.
68. Conn, H.O. and T. Poynard, *Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy*. Journal of Internal Medicine, 1994. **236**(6): p. 619-632.
69. Campion, E.W., R.J. Glynn, and L.O. DeLabry, *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study*. The American Journal of Medicine, 1987. **82**(3): p. 421-426.
70. Dalbeth, N., et al., *Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. **77**(7): p. 1048-1052.
71. Li, X., et al., *Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies*. BMJ (Clinical research ed.), 2017. **357**: p. j2376.
72. Givertz, M.M., et al., *Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study*. Circulation, 2015. **131**(20): p. 1763-1771.
73. Gois, P.H.F. and E.R.d.M. Souza, *Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017. **4**: p. CD008652.
74. Shekelle, P.G., et al., *Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline*. Annals of Internal Medicine, 2017. **166**(1): p. 37-51.
75. Halevy, S., et al., *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(1): p. 25–32.
76. Fox, C., et al., *Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study*. Journal of the American Geriatrics Society, 2011. **59**(8): p. 1477-1483.
77. Richardson, K., et al., *Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults*. Journal of the American Geriatrics Society, 2015. **63**(8): p. 1561-1569.

78. Gray, S.L., et al., *Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study*. JAMA internal medicine, 2015. **175**(3): p. 401-407.
79. Carrière, I., et al., *Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study*. Archives of Internal Medicine, 2009. **169**(14): p. 1317-1324.
80. Fox, C., et al., *Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review*. Age and Ageing, 2014. **43**(5): p. 604-615.
81. Crosby, N.J., K. Deane, and C.E. Clarke, *Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003(2).
82. Schwab, R.S., et al., *Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease*. JAMA, 1969. **208**(7): p. 1168-1170.
83. Verhagen Metman, L., et al., *Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1323-1326.
84. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. European Heart Journal, 2018. **39**(9): p. 763-816.
85. Fowkes, F.G.R., et al., *Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 841-848.
86. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2018. **71**(6): p. e13-e115.
87. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. European Heart Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
88. Makani, H., et al., *Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials*. BMJ (Clinical research ed.), 2013. **346**: p. f360.
89. Balis, F.M., *Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs*. Clin Pharmacokinet, 1986. **11**(3): p. 223-35.
90. Zazgornik, J., et al., *Increased danger of bone marrow damage in simultaneous azathioprine-allopurinol therapy*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1981. **19**(3): p. 96-7.
91. Greif, J. and E. Erdmann, *[Life-threatening interaction between azathioprine and allopurinol]*. Internist (Berl), 1985. **26**(11): p. 717-9.
92. Boyd, I.W., *Allopurinol-azathioprine interaction*. J Intern Med, 1991. **229**(4): p. 386.
93. Kennedy, D.T., M.S. Hayney, and K.D. Lake, *Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(9): p. 951-4.
94. Jordan, A. and U. Gresser, *Side Effects and Interactions of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2018. **11**(2).
95. Seinen, M.L., et al., *The effect of allopurinol and low-dose thiopurine combination therapy on the activity of three pivotal thiopurine metabolizing enzymes: results from a prospective pharmacological study*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(10): p. 812-9.
96. Friedman, A.B., et al., *Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/mercaptopurine nonresponders (AAA Study)*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2018. **47**(8): p. 1092-1102.

97. Govani, S.M. and P.D.R. Higgins, *Combination of thiopurines and allopurinol: adverse events and clinical benefit in IBD*. Journal of Crohn's & Colitis, 2010. **4**(4): p. 444-449.
98. Antoniou, T., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study*. Archives of Internal Medicine, 2010. **170**(12): p. 1045-1049.
99. Antoniou, T., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone*. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2015. **187**(4): p. E138-E143.
100. Fralick, M., et al., *Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study*. BMJ (Clinical research ed.), 2014. **349**: p. g6196.
101. Park, T.W., et al., *Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study*. BMJ (Clinical research ed.), 2015. **350**: p. h2698.
102. Dasgupta, N., et al., *Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality*. Pain Medicine (United States), 2016. **17**(1): p. 85-98.
103. Marschall, U., et al., *Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany*. European Journal of Pain (United Kingdom), 2016. **20**(5): p. 767-776.
104. Gaither, J.R., et al., *The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality*. Journal of General Internal Medicine, 2016. **31**(5): p. 492-501.
105. Furlan, A.D., et al., *Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline*. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2010. **182**(9): p. 923-930.
106. Häuser, W., *Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“*. Der Schmerz, 2020. **34**.
107. Soleymani, S., et al., *Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017. **13**(10): p. 1047-1062.
108. Chrubasik-Hausmann, S., J. Vlachojannis, and A.J. McLachlan, *Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content*. J Pharm Pharmacol, 2019. **71**(1): p. 129-138.
109. Nicolussi, S., et al., *Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited*. Br J Pharmacol, 2020. **177**(6): p. 1212-1226.
110. Mai, I., et al., *Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients*. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2003. **18**(4): p. 819-822.
111. Cristobal Gutierrez, H., et al., *[Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (Hypericum perforatum) extract sweets]*. Farm Hosp, 2017. **41**(4): p. 565-566.
112. Scholz, I., et al., *Effects of Hypericum perforatum (St John's wort) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in humans*. Br J Clin Pharmacol, 2021. **87**(3): p. 1466-1474.
113. Tampi, R.R., et al., *Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes*. Psychosomatics, 2015. **56**(1): p. 36-43.
114. Pharma, L., *Rote-Hand Brief Citalopram*. 2012.
115. GmbH, L., *Rote-Hand Brief Escitalopram*. 2011.
116. Dreischulte, T., et al., *Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury*. Kidney International, 2015. **88**(2): p. 396-403.

117. Lapi, F., et al., *Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study*. BMJ (Clinical research ed.), 2013. **346**: p. e8525.
118. Pitman, S.K., et al., *Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant?* Antibiotics (Basel, Switzerland), 2019. **8**(3).
119. Lomaestro, B.M. and G.R. Bailie, *Absorption Interactions With Fluoroquinolones*. Drug Safety, 1995. **12**(5): p. 314-333.
120. Cohen, K.A., et al., *Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair absorption: impact on antibiotic resistance*. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2008. **29**(10): p. 975-977.
121. Meyer, B., et al., *A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1990. **47**(6): p. 671-674.
122. Joshi, J., et al., *A Study of Interaction of a Low-Dose Combination Oral Contraceptive With Anti-Tubercular Drugs*, in *Contraception*. 1980.
123. Simmons, K.B., et al., *Drug interactions between rifampin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review*. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2018. **125**(7): p. 804-811.
124. Vakkalagadda, B., et al., *Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa*. American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions, 2016. **16**(2): p. 119-127.
125. Rogers, K.C., et al., *An Underappreciated and Prolonged Drug Interaction Leads to Ineffective Anticoagulation*. Southern Medical Journal, 2019. **112**(2): p. 125-129.
126. Rogers, K.C., et al., *An Underappreciated and Prolonged Drug Interaction Leads to Ineffective Anticoagulation*. South Med J, 2019. **112**(2): p. 125-129.
127. Mizera, L., et al., *Problems in anticoagulation of a patient with antibiotic treatment for endocarditis: interaction of rifampicin and vitamin K antagonists*. BMJ Case Rep, 2018. **2018**.
128. Fiore, M., et al., *Is Anticoagulation with Novel Oral Anticoagulants an Effective Treatment for Tuberculosis Patients not Achieving a Therapeutic Range with Vitamin K Antagonists? A Systematic Review*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2017. **17**(2): p. 105-110.
129. Mizera, L., et al., *Problems in anticoagulation of a patient with antibiotic treatment for endocarditis: interaction of rifampicin and vitamin K antagonists*. BMJ case reports, 2018. **2018**.
130. Martins, M.A.P., et al., *Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report and review of the literature*. BMC pharmacology & toxicology, 2013. **14**: p. 27.
131. Teng, C., et al., *Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System*. Int J Med Sci, 2019. **16**(7): p. 1018-1022.
132. Patel, H., et al., *Prevalence of Cardiac Risk Factors in Patients Prescribed Azithromycin before and after the 2012 FDA Warning on the Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms*. Pharmacotherapy, 2020. **40**(2): p. 107-115.
133. Howard, P.A., *Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death*. Ann Pharmacother, 2013. **47**(11): p. 1547-51.
134. Saint-Gerons, D.M. and R. Tabares-Seisdedos, *Torsade de pointes associated with chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin: a retrospective analysis of individual case safety reports from VigiBase*. Eur J Clin Pharmacol, 2021. **77**(10): p. 1513-1521.

135. Diaz-Arocutipa, C., A. Branez-Condorena, and A.V. Hernandez, *QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021. **30**(6): p. 694-706.
136. Patel, A.M., et al., *Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription*. *Annals of Internal Medicine*, 2013. **158**(12): p. 869.
137. Li, D.Q., et al., *Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4*. *Canadian Medical Association Journal*, 2015. **187**(3): p. 174-180.
138. Hougaard Christensen, M.M., et al., *Interaction potential between clarithromycin and individual statins-A systematic review*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2020. **126**(4): p. 307-317.
139. Allison, E.J., T.J. McKinney, and J.N. Langenberg, *Spinal epidural haematoma as a result of warfarin/fluconazole drug interaction*. *European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*, 2002. **9**(2): p. 175-177.
140. Mootha, V.V., M.L. Schluter, and A. Das, *Intraocular hemorrhages due to warfarin fluconazole drug interaction in a patient with presumed Candida endophthalmitis*. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 2002. **120**(1): p. 94-95.
141. Schelleman, H., et al., *Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008. **84**(5): p. 581-588.
142. Saxena, A., et al., *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. *European Journal of Pharmacology*, 2013. **721**(1-3): p. 215-224.
143. Yokoyama, H., et al., *Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013. **38**(1): p. 12-15.
144. Bally, M., et al., *Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2017. **357**: p. j1909.
145. Schmidt, M., H.T. Sørensen, and L. Pedersen, *Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2018. **362**: p. k3426.
146. Duong, M., et al., *Coronary Events After Dispensing of Ibuprofen: A Propensity Score-Matched Cohort Study Versus Paracetamol in the French Nationwide Claims Database Sample*. *Drug Safety*, 2018. **41**(11): p. 1049-1058.
147. Gladding, P.A., et al., *The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(7): p. 1060-3.
148. Li, X., et al., *Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(47): p. 16830-5.
149. Nissen, S.E., et al., *Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis*. *The New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(26): p. 2519-2529.
150. Reed, G.W., et al., *Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(16): p. 1741-1751.
151. MacDonald, T.M., et al., *Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT)*. *European Heart Journal*, 2017. **38**(23): p. 1843-1850.

Mitglied / Reviewer	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Eigentümer*innen		Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
					Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)			
Binder, Andreas, PD Dr. med.	Nein	BMS, Pfizer, Bayer, Boehringer, Biotest	BMS/Pfizer, Boehringer	Nein	Nein	Daiichi Sankyo; Innovationfond GKV	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Brückner, Andreas, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Cascorbi, Ingolf, Prof. Dr. Dr.	Daichi-Sankyo, Astellas, HMG		UCB Biopharma, Desitinm, Astellas, Pfizer			BMBF	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Draenert, Rika, Prof. Dr. med.	Nein	Eumedica	MSD, Andromedia GmbH, Medupdate GmbH	eigene Arbeitsgruppe	eigene Arbeitsgruppe; B.Braun-Stiftung		keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Dreischulte, Andreas, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Driesel, Simon, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Emons, Günter, Prof. Dr.	Nein	Nein	Frauenklinik München r.d.Isar/Firma TEVA	Nein	DFG, DKH, DKH, DKH, Ferring Arzneimittel GmbH		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften, DMMG	kein Thema (keine), keine
Fiehn, Christof, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Keine
Frieling, Helge Prof. Dr. med.	Recordati Pharma GmbH	Recordati Pharma GmbH, Janssen GmbH	Recordati Pharma, Janssen GmbH, Otsuka GmbH	Recordati	BfArM/BMG, BMBF		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Gamstätter, Thomas, Dr. med.	Nein	DGIM: Dömling Autumn School	DGIM, AkdÄ, Uniklinikum Halle	Nein	AdAM Projekt mit G-BA Innovationsfonds, Konsortialführung BARMER GEK, BMG: Dissolve-Projekt, AWMF, MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, DGAL, DKG, CGS Usergroup		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften Persönliche Beziehung: Ehefrau Assistent des Vorstands der Merck GmbH Co. KG, Darmstadt	Arzneimittel der Merck GmbH Co. KG (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Grandt, Daniel, Prof. Dr. med.	BMG	Nein	Mitglied der Jury des MSD Gesundheitspreis	Arzneimittelberort der BARMER	BARMER, AOK Nordost		Keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften Persönliche Beziehung: Ehefrau, geschäftl. Gesellschafterin RpDoc Solutions GmbH	kein Thema (keine), keine
Häuser, Winfried, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Bioevents	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Jacobs, Andreas, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Pfizer	Nein	Robert Bosch Stiftung		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Jessen, Frank, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Kabitz, Hans-Joachim, PD Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Kasperk, Hans-Christian, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Kern, Winfried V., Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Kielstein, Jan, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Klaas, Christoph, Dr. rer. nat.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Klein-Weigel, Peter, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Loskill, Hannelore	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Maas, Renke, Prof. Dr. med.	BfArM Stiftung Warentest	Nein	Universitätsklinikum Erlangen, Ärztekammern	Nein	BMG, BMBF		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften, AkdÄ	kein Thema (keine), keine
Michel, Martin, Prof. Dr.	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Dr. Willmar Schwabe, Astellas	Nein	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Dr. Willmar Schwabe, Astellas	Nein	Nein		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Niebling, Wilhelm, Prof. Dr. med.	GBA	Nein	Ärztliche Organisationen	Nein	Öffentliche Gelder		Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Nothacker, Monika, Dr. med.	Nein	Versorgungsforschungsprojekt INDQ; QTIG	Berlin School of Public Health	Nein	DKG, g-BA, Netzwerk Universitätsmedizin			Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine

Picksak, Gesine, Dr. rer. nat.	Nein	Nein	Apotheker-kammern	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Rémi, Constanze, Dr. rer. nat.	Nein	Nein	Apotheker-kammern	Zeitschrift Krankenhauspharmazie	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Richling, Ina, Pharm. D. (UFL, USA)	Nein	Deutscher Apotheker Verlag, Tilray	Apotheker-kammern Deutscher Apotheker Verlag, KWHC GmbH, Bionorica ethics, Pfizer	Deutscher Apotheker Verlag, Avodas	Nein	keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Ritter, Christoph, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Rosien, Ulrich, Dr. med.	BfArM, AkdÄ	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Schäfer, Harald, Prof. Dr. med.	Nein	Boehringer Ingelheim, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, AstraZeneca	Novartis, Berlin Chemie, Pfizer, Boehringer, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
von Scheidt, Wolfgang, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Seyfert, Ulrich, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Spranger, Joachim, Prof. Dr. med.	Alexion, Bayer AG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Thiem, Ulrich, Prof. Dr. med.	G-BA BMBF, Langbehn-Stiftung HH	Nein	Novartis, MediConsult GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Thürmann, Petra, Prof. Dr. med.	SVR BMG, AkdÄ	WIKO, Institut für Gesundheitssystemforschung RARMER	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Waltering, Isabel, Dr. rer. nat.	--	Patientenverbände, Projektbeirat MGMB	Apotheker-kammern Deutscher Apothekerverlag, Omnicell, Ategris GmbH	Deutscher Apothekerverlag	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 02/2023

Nächste Überprüfung geplant: 02/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online