



Klug entscheiden

No-Gos bei Medikamentenkombis

Arzneimittelkombinationen stellen eine stetige Herausforderung für den verordnenden Arzt dar. Dabei sind einige Kombinationen besonders heikel, wie anhand wichtiger Risikokonstellationen verdeutlicht werden soll.



Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen können mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehen und waren bereits vor einem Jahrzehnt an mehr als 10 % aller stationären Krankenhausaufnahmen beteiligt (1). Nicht selten verlaufen sie tödlich. Die Problematik nimmt mit dem Lebensalter der Patienten und vermehrter Polypharmazie zu. Das Interaktionsrisiko bei der Verordnung von Medikamenten zu hinterfragen, ist daher eine der wichtigsten ärztlichen Aufgaben. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) möchte daher anhand von wenigen, aber besonders kritischen Medikamenteninteraktionen auf dieses wichtige Thema aufmerksam machen. Diese betreffen sowohl pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Interaktionen mit potenziell tödlichem Ausgang und stellten somit No-Gos in der Arzneimitteltherapie dar.



Negativ-Empfehlungen

1. Eine Kombinationstherapie von Citalopram/Escitalopram und Makroliden soll nicht durchgeführt werden.

Citalopram und Escitalopram verlängern dosisabhängig das QTc-Intervall und können zu ventrikulären Tachykardien, Torsade-de-pointes-Tachykardien und plötzlichem Herztod führen (2). Im Jahr 2011 wurde die Kombination von Citalopram/Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlän-

gern, in 2 Rote-Hand-Briefen als kontraindiziert eingestuft (3, 4).

Daten aus dem klinischen Alltag in Deutschland zeigen jedoch, dass der kombinierte Einsatz von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln, etwa die Kombination von Citalopram/Escitalopram und Makrolid-Antibiotika in der Praxis weiterhin verbreitet ist (5). Fast 40 % aller Patienten, die mit einem QTc-Intervall-verlängernden Mittel wie Citalopram oder Escitalopram behandelt werden, erhalten im Laufe ihrer Therapie einen zusätzlichen Wirkstoff mit dieser unerwünschten Wirkung und werden hierdurch einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt (6).

Insgesamt 209 242 Versicherten der BARMER wurden 2016 mindestens einmal Citalopram/Escitalopram verordnet. Von diesen erhielten 2,1 % (n = 4 357) und 1,2 % (n = 2 455) gleichzeitig kontraindizierte Verordnungen von Azithromycin oder Clarithromycin (5). Insbesondere ältere Patienten sind gefährdet, da die Toleranz gegenüber Citalopram/Escitalopram im Alter herabgesetzt ist (7). Risikofaktoren wie Bradykardie, Long-QT-Syndrom oder Elektrolytstörungen erhöhen die Gefahr schwerer ventrikulärer Arrhythmien durch QT-Verlängerung (6, 8). Im Kontext von Multimorbidität besteht daneben ein erhöhtes Risiko einer Ko-Verordnung von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln, zum Beispiel beim leichtfertigen Einsatz von Makrolid-Antibiotika im Rahmen der Therapie einer Atemwegsinfektion oder einer Eradikation von *Helicobacter pylori*.

2. ACE-Hemmer und Sartane sollen nicht miteinander oder mit Renin-Inhibitoren kombiniert werden.

Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) spielen zur Blutdruckkontrolle sowie zur Organprotektion eine herausragende Rolle. Zur RAS-Blockade stehen seit den 1980er-Jahren ACE-Hemmer zur Verfügung, in den 1990er-Jahren kamen als Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten die Sartane dazu, seit etwa 2000 schließlich die direkten Renininhibitoren, in Deutschland vertreten durch Aliskiren.

Anfänglich wurden große Hoffnungen in die Kombinationstherapie gesetzt – etwa ACE-Hemmer plus Sartan. Dies gründete auf theoretischen Überlegungen und kleineren Studien mit Surrogatparametern als Endpunkten. Große kontrollierte Studien brachten allerdings ernüchternde Ergebnisse. Die größte Untersuchung zur Kombinationstherapie von einem ACE-Hemmer plus Sartan war die ONTARGET-Studie, die den direkten Vergleich ACE-Hemmer versus Sartan und die Kombination ACE-Hemmer plus Sartan im Vergleich zu ACE-Hemmer alleine bei einer Hochrisikopopulation untersuchte (9).

Harte kardiovaskuläre Endpunkte zwischen der Ramipril- und der Telmisartan-Gruppe unterschieden sich nicht. Auch die Kombinationstherapie Telmisartan plus Ramipril brachte keinen Vorteil gegenüber

Foto: bystudio/stock.adobe.com

der Ramipril-Therapie alleine. Allerdings war die Nebenwirkungsrate der Kombinationstherapie höher – mit klarem Nachteil in den renalen Endpunkten gegenüber der jeweiligen Einzeltherapie mit Ramipril oder Telmisartan.

Im Prinzip ähnliche Resultate zeigte die ALTITUDE-Studie, die an über 8 000 Patienten (mit koronarer Herzerkrankung und/oder diabetischer Nephropathie, vorbehandelt mit ACE-Hemmer oder Sartan) den Effekt einer On-top-Gabe von Aliskiren auf kardiovaskuläre und renale Komplikationen untersuchte (10). Sie wurde Ende 2011 vorzeitig abgebrochen, da unter Aliskiren die Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Hypotonie, ANV) deutlich anstiegen. Die doppelte Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems sollte daher vermieden werden.

3. Unter einer Kombinationstherapie von Diuretika und RAS-Blockern sollen NSAR wegen des erhöhten Risikos für ein ANV nicht eingesetzt werden.

Das akute Nierenversagen (ANV), ausgelöst durch inadäquate Kombination von Arzneimitteln ist häufig. Diuretika, Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden oft gemeinsam als Doppel- oder Triple-Therapie bei einem Patienten eingesetzt. Jede einzelne dieser Medikamentenklassen ist unter bestimmten Umständen in der Lage, ein medikamentös induziertes ANV auszulösen (11). Hierbei bestehen zwischen den einzelnen Wirkstoffen innerhalb der Substanzklasse der NSAR keine signifikanten Unterschiede (ausgenommen hiervon: niedrig dosiertes ASS) (12, 13).

Die Kombination von NSAR mit RAS-blockierenden Arzneimitteln wie ACE-Hemmern oder Sartanen erhöht das nephrotoxische Potenzial von NSAR. Bei kombiniertem Einsatz (engl. „double whammy“) liegt die number needed to harm (NNH) nach einem Jahr bei 1 : 300 Patienten (14).

Besonders riskant ist die Dreifachkombination von RAS-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und

Diuretika (engl. „triple whammy“) (15, 16). Hierunter verdoppelt sich das absolute Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens gegenüber der Zweifachkombination nochmals (NNH 1 : 158) (14).

In besonderem Maß gefährdet sind Patienten jenseits des 75. Lebensjahres sowie solche mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung. Dabei ist das Risiko für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion am höchsten innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Kombinationstherapie (15, 17).

Die Nierenfunktion von Patienten unter der Dreifachkombination wird in der Praxis nur nachlässig überwacht. Eine französische Untersuchung konnte zeigen, dass bei nicht einmal 11 % aller Betroffenen das Serum-Kreatinin oder Serum-

4. Bestimmte Opioide sollen nicht mit Clarithromycin und anderen Hemmern von Cytochrom 3A4 kombiniert werden.

Einige Opioide (WHO Stufe 2 und 3 wie Oxycodon, Fentanyl und Tramadol) werden wesentlich über Cytochrom 3A4 (CYP 3A4) verstoffwechselt, etwa das vielfach verordnete Oxycodon (Tabelle). Starke Inhibitoren dieses Isoenzym, darunter das mit am meisten verwendete Makrolid Clarithromycin, können die Opioidblutspiegel klinisch relevant erhöhen bis hin zu bedrohlichen Intoxikationen mit schwerer Atemdepression, Delir und Myokloni führen (20–25). Die Kombination solcher Opioide mit Enzyminduktoren kann hingegen zu Wirkverlusten führen (26). Diese Interaktionen sind sowohl zu

TABELLE		
Palliativmedizinisch relevante Substrate, Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom 3A4 (Quelle: 46–48)		
Opioide (CYP 3A4-Substrat)	CYP 3A4-Inhibitoren	CYP 3A4-Induktoren
Buprenorphin Fentanyl Oxycodon	Makrolidantibiotika • Clarithromycin • Erythromycin	Carbamazepin Phenytoin Rifampicin
Tramadol	Triazol-Antimykotika • Itraconazol • Voriconazol	

Kalium innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn bestimmt wird (18).

Krankenkassendaten zufolge ist rund jeder 10. Patient unter ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblocker dem Risiko eines „triple whammy“ ausgesetzt. 222 936 Versicherte der BARMER wurden 2016 mit der Dreifachkombination behandelt, darunter fast 17 000 (7,51 %) mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung mit einer GFR < 60 ml/min (hiervon 3 233 < 30 ml/min) (19). Als alternative Schmerztherapie zu NSAR bieten sich etwa Novaminsulfon, Tilidin oder Tramadol an; bei entzündlichen muskuloskelettalen Beschwerden gegebenenfalls in Kombination mit kurzzeitig verordneten Glukokortikoiden, deren spezifische Risiken ebenfalls zu beachten sind.

Beginn als auch am Ende der Therapie mit solch einem Enzyminduktor oder -inhibitor zu berücksichtigen. Die Effekte können mit zeitlicher Latenz auftreten. Da in der Regel die Opioiddosis am Effekt titriert wird, sind diese Interaktionen oftmals nur von untergeordneter Relevanz, solange am Arzneimittelregime abgesehen von der Opioiddosis nichts verändert wird. Wenn jedoch vor allem im Bereich der starken Inhibitoren Antiinfektiva wie Clarithromycin nur vorübergehend eingesetzt werden, ist der Patient engmaschig auf toxische Opioideffekte zu überwachen und die Dosis entsprechend der Klinik zu korrigieren. Das Benzodiazepin Midazolam ist von Interaktionen mit CYP 3A4-Inhibitoren ebenfalls in klinisch relevantem Ausmaß betroffen (27).

5. Rifampicin interagiert mit vielen Medikamenten. Es soll vor allem nicht gleichzeitig mit NOAKs verabreicht werden.

Außer bei Tuberkulose wird Rifampicin insbesondere eingesetzt, wenn Fremdmaterialien und Biofilme eine Rolle spielen – dann in Form einer Kombinationstherapie (28–30). Die Substanz ist bakterizid, gut gewebe­gängig (auch in Biofilme) und wird nach oraler Gabe zu > 90 % resorbiert. Rifampicin ist zudem ein potenter Induktor für CYP-Isoenzyme, UDP-Glucuronosyltransferasen und für aktive Transmembrantransporter wie p-Glycoproteine.

Infolgedessen lässt die gleichzeitige Gabe mit vielen anderen Substanzen deren Plasmaspiegel sinken, weil diese dann schneller metabolisiert und ausgeschieden werden. Hierzu zählen Antikoagulantien, Immunsuppressiva, Psychopharmaka, hormonelle Kontrazeptiva und antiretrovirale Medikamente (31, 32).

In seltenen Fällen kann die Wirkung durch vermehrte Bildung aktiver Metaboliten verstärkt werden, etwa bei Clopidogrel. Bei einem Teil der Substanzen lassen sich Plasmaspiegel (Immunsuppressiva) oder Effektparameter (Quick/INR) bestimmen, was ein Monitoring ermöglicht (33). Jedoch sollte beachtet werden, dass die Enzyminduktion noch bis zu zwei Wochen nach Absetzen des Rifampicins anhält (34).

Bei anderen Substanzen besteht jedoch eine klare Kontraindikation für die gleichzeitige Verabreichung, etwa weil keine Effektparameter gemessen werden können wie bei den NOAKs (35). Dies gilt es vor der Gabe von Rifampicin zu beachten, um den Patienten nicht einem iatrogenen Risiko auszusetzen.

Deswegen muss vor der Gabe von Rifampicin immer ein Interaktionscheck durchgeführt werden. Bei der Nutzung von Fachinformationen zur Überprüfung auf Interaktionsrisiken ist zu beachten, dass Wechselwirkungen zum Teil nur bei dem zuletzt zugelassenen Arzneimittel aufgeführt sind.

6. Die Kombination aus NSAR und systemisch wirksamen Glukokortikoiden soll nicht ohne PPI-Schutz erfolgen.

NSAR sind mit einem erhöhten Ulkusrisiko und dessen Komplikationen verbunden, während Glukokortikoide allein kein relevant erhöhtes Risiko hierfür darstellen (36, 37). Allerdings sollte nur bei Risikofaktoren für ein NSAR-Ulkus (zum Beispiel Ulkusanamnese oder Antikoagulation) präventiv ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) verordnet werden (38–40). Patienten, die gleichzeitig NSAR und orale Glukokortikoide einnahmen, zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein peptisches Ulkus im Vergleich zu denen, die nur NSAR erhielten. In einer europäischen Studie, die 114 835 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, war das Blutungsrisiko unter einer Komedikation von NSAR und Glukokortikoiden relativ um das 13-fache erhöht (41). Dies bestätigt frühere Studien, die ein 9-fach erhöhtes Risiko in kleineren Patientenkollektiven fanden, vor allem bei Patienten über 60 Jahren (41–43).

Daher ist bei einer Therapie mit einem NSAR plus einem systemisch wirksamen Glukokortikoid insbesondere im höheren Lebensalter eine PPI-Gabe in halber oder voller Standarddosis zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen regelhaft indiziert. Nur bei jüngeren Patienten kann aufgrund der insgesamt geringen Blutungsinzidenz auf eine PPI-Prophylaxe individuell verzichtet werden (41).



Diskussion

Klug entscheiden ist eine DGIM-Initiative zur Identifikation von Über- und Unterversorgung. Entsprechende Empfehlungen werden von den 12 internistischen Schwerpunkten und assoziierten Fachgesellschaften erarbeitet und von einer multidisziplinären Konsensus-Kommission in einem strukturierten Prozess bewertet und abgelehnt oder konsentiert (44). Klug-entscheiden-Empfehlungen (KEE) sollen bei der Indikation von Diagnosemaßnahmen und The-

rapie helfen. Sie ersetzen nicht individuelle Entscheidungen. So kann selbst bei den hier genannten No-Gos der Arzneimittelkombination im Ausnahmefall und bei entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen eine solche Kombination ärztlich indiziert werden (45).

Die No-Go-Beispiele repräsentieren wichtige pharmakodynamische und pharmakokinetische Pathomechanismen: Potenzierung der Verzögerung der kardialen Erregungsrückbildung (QT-Zeit-Verlängerung), additive Effekte auf renale Hämodynamik und Transportprozesse und im Hinblick auf gastrointestinales Blutungsrisiko, Medikamentenakkumulation durch Inhibition der Metabolisierung sowie ineffektive Wirkspiegel durch Enzyminduktion.

Dabei scheint das Risiko des Medikationsfehlers immer am größten zu sein, wenn zu einer bestehenden Dauermedikation aufgrund einer akuten Erkrankung ein weiteres Medikament zusätzlich verordnet wird. Ein typisches Beispiel ist die kurzfristige Antibiose mit Makroliden bei einem Patienten unter Dauertherapie mit Escitalopram oder Citalopram. Jede Zusatzmedikation kritisch zu hinterfragen, ist daher ein wichtiger Aspekt für mehr Arzneimittelsicherheit. Die aufgeführten No-Gos stellen natürlich nur einige besonders wichtige Beispiele für potenziell schwerwiegende Interaktionen dar. Sie sollen auf die Problematik aufmerksam machen und dazu anregen, sich immer wieder mit diesem wichtigen Aspekt der Medikamententherapie auseinanderzusetzen.

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Dr. med. Thomas Gamstätter, Prof. Dr. med. Norma Jung, Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping, Prof. Dr. med. Jan Galle, Prof. Dr. med. Herbert Koop für die Konsensus-Kommission Klug entscheiden der DGIM
Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Dr. med. Constanze Rémi für die Kommission Arzneimitteltherapie-Management & Arzneimittelsicherheit der DGIM.

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Der Artikel unterliegt keinem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1221
oder über QR-Code.



No-Gos bei Medikamentenkombis

Arzneimittelkombinationen stellen eine stetige Herausforderung für den verordnenden Arzt dar. Dabei sind einige Kombinationen besonders heikel, wie anhand wichtiger Risikokonstellationen verdeutlicht werden soll.

Literatur

- Cascorbi I: Arzneimittelinteraktionen. Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. *Dtsch Arztebl.* 2012; 109 (44–34): 546–56.
- Tampi RR, Balderas M, Carter KV, et al.: Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. *Psychosomatics* 2015; 56 (1): 36–43.
- Lundbeck GmbH. Rote Hand Brief: Zusammenhang von CIPRAMIL (Citalopramhydrobromid/Citalopram-hydrochlorid) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. 2011; (4089127861): 2–4.
- Lundbeck GmbH. Rote Hand Brief: Zusammenhang von Escitalopram (Cipralext) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. 2011; (4089127861): 1–3.
- Grandt D, Lappe V: Arzneimittelreport 2018 Schriftenreihe Zur Gesundheitsanalyse. 2018.
- Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al.: Torsade de Pointes Due to Noncardiac Drugs. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82 (4): 282–90.
- Pollock BG: Citalopram: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2 (4): 681–98.
- Roden DM : Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *NEJM* 2004; 350 (10): 1013–22.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547–59.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.: Baseline characteristics in the Alikiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 387–93.
- Krüger B, Benck U, Singer T, Krämer B: Nierenfunktionsstörungen durch Medikamente. *DMW* 2012; 137: 1873–7.
- Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al.: Analgesics and the kidney: Summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 162–5.
- Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, et al.: Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 285–91.
- Dreischulte T, Morales DR, Bell S, 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 Int* 2015; 88: 396–403.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, 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* 2013; 346: e8525.
- Loboz KK, Shenfield GM: Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 239–43.
- Gutthann SP, Rodríguez LAG, Raiford DS, et al.: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Hospitalization for Acute Renal Failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2433–9.
- Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al.: Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Cohort Study. *Burdmann EA (Hrsg.): PLoS ONE* 2012; 7: e34187.
- Grandt D, Lappe V: Arzneimittelreport 2018 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. 2018.
- Kern WV: Antibiotika und antibakterielle Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paf-frath D, Ludwig WD, Klauber J, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 435–59.
- Hallberg P, Marten L, Wadelius M: Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62 (6): 491–2.
- Horton R, Barber C: Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37 (6): e2–5.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P: Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (3): 284–6.
- Cronnelly B, Pegrum H: Fentanyl-clarithromycin interaction. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012.
- Liukas A, Hagelberg NM, Kuusniemi K, et al.: Inhibition of cytochrome P450 3A by clarithromycin uniformly affects the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31 (3): 302–8.
- Tempelhoff R, Modica PA, Spitznagel EL, Jr: Anticonvulsant therapy increases fentanyl requirements during anaesthesia for craniotomy. *Can J Anaesth* 1990; 37 (3): 327–32.
- Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H: Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochromes P450. *Current drug metabolism* 2014; 15 (7): 651–79.
- AWMF: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. 2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-019_S2k_Tuberkulose_im_Erwachsenenalter_2017-11.pdf.
- WHO: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/.
- Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al.: ESCMID Guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *CMI* 2015; 21 (S1): S1–25.
- Eijjaaly K, Alshehri S, Bhattacharjee S, et al.: Contraindicated drug-drug interactions associated with oral antimicrobial agents prescribed in the ambulatory care setting in the United States. *CMI* 2019; 25: 620–22.
- Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz A, et al.: Rifampin and Rifabutin Drug Interactions – An Update. *JAMA* 2002; 162: 985–92.
- Kim KY, Epplen K, Foruhari F, et al.: Update on the interaction of rifampicin and warfarin. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007; 22 (2): 97–100.
- Mizera L, Geisler T, Mörike K, et al.: Problems in anticoagulation of a patient with antibiotic treatment for endocarditis: interaction of rifampicin and vitamin K antagonists. *BMJ Case Reports* 2018: bcr2016215155.
- Rogers KC, Neu DW, Jaeger MC, et al.: An underappreciated and prolonged drug interaction leads to ineffective anticoagulation. *South Med J* 2019; 112 (2): 125–9.
- Narum S, Westergren T, Klemp M: Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMC Open* 2014; 4: e004587.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR et al.: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–40.
- Fischbach WPM, Lynen Jansen P, Bolten W, et al.: S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 53: 327–63.
- Koop H, Labenz J: Ulkuserkrankheit – Update. *Gastroenterol up2date* 2016; 12: 193–206.
- Scarpinato C, Gatta L, Zullo A, 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 Med* 2016; 14: 179.
41. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al.: Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147: 784–92.
 42. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz S: The risk of upper gastrointestinal complications associated with anti-inflammatory drugs, corticosteroids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001; 3: 96–101.
 43. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, et al.: Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27–31.
 44. Hasenfuß G, Fölsch UR: Klug entscheiden: Rationale, Umsetzung, Evaluation. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen ZEFQ; Volume 129, Dezember 2017, 37–40
 45. Hasenfuß G, Märker-Herrmann E, Halle M, et al.: Gegen Unter- und Überversorgung. *Dtsch Arztebl* 2016; 113 (13) (Sonderdruck).
 46. Wilcock A, Thomas J, Frisby J, et al.: Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicentre audit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 60 (3): 326–9.
 47. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, et al.: Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-sectional Study of 2282 Patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48 (6): 1145–59.
 48. YouScript [Internet]. 2020 [cited 22 July 2020]. Available from: www.youscript.com.