14. Oktober 2022

Diese Kombinationen sollten vermieden werden

6 No-Gos bei Medikamentengabe

Im Rahmen der „Klug entscheiden"-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) wurden neben den fachgebietsspezifischen Handlungsempfehlungen auch einige No-Gos bei Medikamentenkombinationen formuliert.

Lesedauer: ca. 6 Minuten

Der folgende Beitrag basiert auf den Empfehlungen der „Klug entscheiden"-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Alle Empfehlungen finden Sie hier >> | Redaktion: Marina Urbanietz

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. Im Jahr 2011 wurde die Kombination von Citalopram/Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, in 2 Rote-Hand-Briefen als kontraindiziert eingestuft.[1,2]

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. [3] 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. [4]

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. [3] Insbesondere ältere Patienten sind gefährdet, da die Toleranz gegenüber Citalopram/Escitalopram im Alter herabgesetzt ist.

Risikofaktoren wie Bradykardie, Long-QT-Syndrom oder Elektrolytstörungen erhöhen die Gefahr schwerer ventrikulärer Arrhythmien durch QT-Verlängerung. Im Kontext von Multimorbidität besteht daneben ein erhöhtes Risiko einer Ko-Verordnung von QTc-Intervallverlängernden 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. [5]

Harte kardiovaskuläre Endpunkte zwischen der Ramipril- und der Telmisartan-Gruppe unterschieden sich nicht. Auch die Kombinationstherapie Telmisartan plus Ramipril brachte keinen Vorteil gegenüber 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.[6] 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 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.

Hierbei bestehen zwischen den einzelnen Wirkstoffen innerhalb der Substanzklasse der NSAR keine signifikanten Unterschiede (ausgenommen hiervon: niedrig dosiertes ASS). 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. [7]

Besonders riskant ist die Dreifachkombination von RAS-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika (engl. „triple whammy"). Hierunter verdoppelt sich das absolute Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens gegenüber der Zweifachkombination nochmals (NNH 1 : 158). [7] 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. 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-Kalium innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn bestimmt wird.[8]

Alternativen: 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.

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. Starke Inhibitoren dieses Isoenzyms, darunter das mit am meisten verwendete Makrolid Clarithromycin, können die Opioidblutspiegel klinisch relevant erhöhen bis hin zu bedrohlichen Intoxikationen mit schwerer Atemdepression, Delir und Myoklonl führen. Die Kombination solcher Opioide mit Enzyminduktoren kann hingegen zu Wirkverlusten führen.

Diese Interaktionen sind sowohl zu 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.

5. Rifampicin soll 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. Die Substanz ist bakterizid, gut gewebegängig und wird nach oraler Gabe zu > 90 % resorbiert. Rifampicin ist zudem ein potenter Induktor für CYP-Isoenzyme, UDPGlucuronosyltransferasen 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.

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. Jedoch sollte beachtet werden, dass die Enzyminduktion noch bis zu zwei Wochen nach Absetzen des Rifampicins anhält. Bei anderen Substanzen besteht jedoch eine klare Kontraindikation für die gleichzeitige Verabreichung, etwa weil keine Effektparameter gemessen werden können wie bei den NOAKs. Dies gilt es vor der Gabe von Rifampicin zu beachten, um den Patienten nicht einem iatrogenen Risiko auszusetzen.

CAVE: 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. Allerdings sollte nur bei Risikofaktoren für ein NSAR-Ulkus (zum Beispiel Ulkusanamnese oder Antikoagulation) präventiv ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) verordnet werden.

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. [9] Dies bestätigt frühere Studien, die ein 9-fach erhöhtes Risiko in kleineren Patientenkollektiven fanden, vor allem bei Patienten über 60 Jahren. [9-11]

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.

Waren Ihnen die Gefahren dieser Kombinationen bewusst?

- Ja
- Teilweise
- Nein

Abstimmen & Ergebnis anzeigen