

Formulierung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Polypharmazie in der Urologie

Urologische Onkologie wurde außer Acht gelassen.

Erläuterungen zur Terminologie:

Darf nicht = laut Fachinformation kontraindiziert

Soll nicht = auf der Grundlage prospektiver klinischer Studien

Sollte nicht = auf der Grundlage retrospektiver klinischer Studien

1. Empfehlung
2. Begründung
3. Management-Hinweis (ggf. Risiko, Ausnahme, etc.)
4. Hinweis für Patienten
5. Referenzen

Negativ-Hinweis

α -Blocker sollen nicht mit Verapamil kombiniert werden.

Begründung:

In therapeutisch wirksamen Konzentrationen ist Verapamil ein direkter Antagonist an α 1-Adrenozeptoren (Motulsky, Snavely, Hughes, & Insel, 1983). Die gleichzeitige Anwendung von urologisch eingesetzten α -Blockern (konkret gezeigt für Tamsulosin) verdreifachte die Häufigkeit beobachteter UAW in einer Phase IIIb Studie (OR 3,17 [CI 1,52; 6,58]); dies entspricht der Risikoerhöhung, die in derselben Studie für Komedikation mit einem anderen α -Blocker beobachtet worden war (OR 3,87 [CI 1,52; 9,58]) (Michel, Bressel, Goepel, & Rübber, 2001). Weder die direkte Interaktion mit α 1-Adrenozeptoren noch eine ähnliche Risikoerhöhung in klinischen Studien wurde mit anderen Ca-Antagonisten beobachtet.

Management-Hinweis:

Wenn Ca-Antagonist indiziert, Verapamil durch anderen Vertreter der Wirkstoffklasse ersetzen.

Hinweis für Patienten:

Die Kombination von α -Blockern (z.B. Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin, Silodosin) mit Verapamil soll vermieden werden, da es zu vermehrten Nebenwirkungen kommen kann.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Negativ-Hinweis

Der gleichzeitige Einsatz von Muskarinrezeptor-Antagonisten zur Behandlung der überaktiven Harnblase und von nicht-urologischen Medikamenten mit anti-cholinergen Eigenschaften soll vermieden werden.

Muskarinrezeptor-Antagonisten können die kognitiven Funktionen beeinträchtigen (Fox et al., 2014; Müderrisoglu, Becher, Madersbacher, & Michel, 2019); Ausnahme ist Tropicium, das von allen Muskarinrezeptor-Antagonisten die Blut-Hirn-Schranke am wenigsten überwindet (Staskin et al., 2010). Zahlreiche nicht-urologische Arzneimittel (z.B. Anti-Allergika, Anti-Emetika, Mittel zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, Magen-Darm-Mittel, Anti-Parkinson-Mittel und Psychopharmaka) haben ebenfalls anticholinerge Eigenschaften; die Summe dieser Medikationen bildet die anti-cholinerge Last (Ancelin et al., 2006; Dmochowski et al., 2021; Fox et al., 2014). Die Auftretenwahrscheinlichkeit von kognitiven Störungen hängt von der anti-cholinergen Gesamtlast ab. Auch bei Arzneimitteln mit geringer Penetration der Blut-Hirn-Schranke soll im Alter immer auf zentrale Nebenwirkungen geachtet werden, da die Blut-Hirn-Schranke im Alter weniger effektiv sein kann (Farrall & Wardlaw, 2009).

Management-Hinweis:

ZNS-gängige, aus urologischer Sicht indizierte Muskarinrezeptor-Antagonisten ersetzen durch einen β_3 -Adrenozeptoragonisten, falls nicht möglich Tropicium erwägen.

Hinweis für Patienten:

Die Kombination von urologischen und anderen Arzneimitteln mit Wirkung auf Muskarinrezeptoren soll vermieden werden, da es sonst vermehrt zur Einschränkungen des Gedächtnisses kommen kann.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Negativ-Hinweis

Der bei der Behandlung der überaktiven Blase eingesetzte Muskarinrezeptorantagonist Darifenacin soll nicht zusammen mit potenten CYP3A4 Hemmstoffen eingesetzt werden.

Begründung:

Darifenacin wird sowohl durch CYP2D6 als auch CYP3A4 verstoffwechselt. Komedikationen mit dem potenten CYP3A4 Hemmstoff Ketoconazol (400 mg) steigerte die Exposition (sowohl AUC als auch maximale Plasmakonzentrationen) auf das ca. 10-fache (Skerjanec, 2006). Unter Komedikation mit Erythromycin (500 mg) oder Fluconazol (initial 200 mg, dann 100 mg) kam es zu einer Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Darifenacin (Skerjanec, 2006).

Management-Hinweis:

Darifenacin kann ersetzt werden durch Muskarinrezeptorantagonisten, die nicht relevant durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Trospium) (Witte, Mulder, de la Rosette, & Michel, 2009) oder β_3 -Adrenozeptoragonisten (z.B. Mirabegron). Andere Muskarinrezeptorantagonisten (z.B. Solifenacin) werden weniger stark durch CYP3A4 metabolisiert, haben aber dennoch Einschränkungen des Einsatzes.

Hinweis für Patienten:

Der bei der Behandlung einer überaktiven Harnblase eingesetzte Wirkstoff Darifenacin soll nicht zusammen mit Wirkstoffen eingesetzt werden, die potent die Verstoffwechslung in der Leber hemmen, da es sonst zu vermehrten Nebenwirkungen kommen kann.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Negativ-Hinweis

Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) dürfen nicht mit NO-Donatoren (Nitraten, z.B. Nitroglycerin, Glyceryltrinitrat, Isosorbid-dinitrat) oder Stimulatoren der Guanylylzyklase (z.B. Riociguat) kombiniert werden.

Begründung:

Hemmstoffe der Phosphodiesterase Typ 5 wurden primär für die Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen, einige Vertreter der Gruppe inzwischen aber auch für die Behandlung des benignen Prostatasyndroms (Tadalafil) oder der pulmonalen Hypertonie (Sildenafil). Phosphodiesterase Typ 5 inaktiviert den intrazellulären Botenstoff cGMP. cGMP wird durch das Enzym Guanylylzyklase gebildet, das durch NO aktiviert wird. Eine Kombination von Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen und NO Donatoren führt zu exzessiven intrazellulären Konzentrationen von cGMP, was erhebliche Relaxation glatter Muskeln und damit einen erheblichen Blutdruckabfall bewirken

kann (Schwartz & Kloner, 2010). Dies gilt auch für Amylnitrat („Poppers“), dass v.a. im Bereich der Prostitution zur Luststeigerung eingesetzt wird. Eine ähnliche Interaktion besteht, wenn statt mit einem NO Donator mit einem Hemmstoff der Guanylylzyklase kombiniert wird.

Management:

Die genannten Kombinationen müssen vermieden werden. In Abhängigkeit von der Indikation ist zu entscheiden, auf welche der Komedikationen am ehesten verzichtet werden kann. Patienten, die einen Phosphodiesterase-5-Hemmstoff erhalten, müssen über die Gefahren einer gleichzeitigen Einnahme von Poppers aufgeklärt werden.

Hinweis für Patienten:

Arzneimittel zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) dürfen nicht Arzneimitteln kombiniert werden, die Stickstoffmonoxid abgeben oder dessen Wirkung verstärken, da es sonst zu starken Blutdruckabfällen kommen kann. Auch die zur Luststeigerung zuweilen eingesetzten „Poppers“ greifen in das Stickstoffmonoxid-System ein.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A. M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *British Medical Journal*, 332(7539), 455-458.
doi:10.1136/bmj.38740.439664.DE
- Dmochowski, R. R., Thai, S., Iglay, K., Enemchukwu, E., Tee, S., Varano, S., ... Poole, C. (2021). Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*, 40(1), 28-37.
doi:10.1002/nau.24536
- Farrall, A. J., & Wardlaw, J. M. (2009). Blood-brain-barrier: ageing and microvascular disease: systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 30(3), 337-352.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
- Fox, C., Smith, T., Maidment, I., Chan, W. Y., Bua, N., Myint, P. K., ... Campbell, N. (2014). Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*, 43(5), 604-615.
doi:10.1093/ageing/afu096
- Michel, M. C., Bressel, H. U., Goepel, M., & Rübber, H. (2001). A 6-months large-scale study into the safety of tamsulosin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 51, 609-614.
doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01388.x
- Motulsky, H. J., Snively, M. D., Hughes, R. J., & Insel, P. A. (1983). Interaction of verapamil and other calcium channel blockers with α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. *Circulation Research*, 52, 226-231. doi:10.1161/01.res.52.2.226
- Müdderrisoglu, A. E., Becher, K. F., Madersbacher, S., & Michel, M. C. (2019). Cognitive and mood side effects of lower urinary tract medication. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(10), 915-923.
doi:10.1080/14740338.2019.1652269
- Schwartz, B. G., & Kloner, R. A. (2010). Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation*, 122(1), 88-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.944603
- Skerjanec, A. (2006). The clinical pharmacokinetics of darifenacin. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(4), 325-350. doi:10.2165/00003088-200645040-00001
- Staskin, D., Kay, G., Tannenbaum, C., Goldman, H. B., Bhashi, K., Ling, J., & Oefelein, M. G. (2010). Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(8), 1618-1619. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02988.x
- Witte, L. P. W., Mulder, W. M. C., de la Rosette, J. J. M. C. H., & Michel, M. C. (2009). Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Current Opinion in Urology*, 19(1), 13-19. doi:10.1097/MOU.0b013e32831a6ff3.