

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Klinisch relevante

**Arzneimittelinteraktionen in der
Urologie**

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2016; 23 (Sonderheft
1) (Ausgabe für Österreich), 6-8*

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P . b . b . 0 2 2 0 3 1 1 6 M , V e r l a g s p o s t a m t : 3 0 0 2 P u r k e r s d o r f , E r s c h e i n u n g s o r t : 3 0 0 3 G a b l i t z

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen in der Urologie

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhlir

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der intensivierten medizinischen Betreuung steigt die Polymedikation vor allem bei älteren Patienten. Einer umfangreichen Literaturanalyse zufolge verursachen 6 Substanzen bzw. Substanzklassen 47 % der schweren Arzneimittelnebenwirkungen bis hin zu Todesfällen: Methotrexat, Warfarin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Digoxin, Opioide und Betablocker [1]. Dariüber hinaus sind bei zahlreichen in der Urologie häufig eingesetzten Medikamenten Interaktionen wie auch spezifische Nebenwirkungen zu beachten, um die Sicherheit dieser Arzneimittel zu gewährleisten.

■ Antiandrogene Therapien

Antiandrogene Therapien erhöhen das Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung, da sie den Testosteronspiegel deutlich senken. Vorsicht ist daher geboten bei Kombination mit weiteren QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten (Tab. 1). Dazu zählen so häufig eingesetzte Wirkstoffe wie Amiodaron und manche Antidepressiva. Citalopram darf gemäß Fachinformation nicht mit anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln kombiniert werden. Auch Vardenafil und Chinolone, aber auch eine Dauertherapie mit Pantoprazol 40 mg, können die QTc-Zeit verlängern.

Hypomagnesiämie, Hypokaliämie sowie Hypokalzämien, Hypoglykämien (*cave*: Chinolone vor allem in Kombination mit Sulfonylharnstoffen), Bradykardie, chronischer Alkoholkonsum, koronare Herzerkrankung und chronische Herzinsuffizienz erhöhen generell das Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung. Einen Überblick über das QTc-Zeit-verlängernde Potenzial von Medikamenten gibt www.crediblemeds.org.

Tabelle 1: Wirkstoffe, die zu einer QTc-Zeit-Verlängerung führen können (Auswahl). Quelle: Haverkamp 2002; Roden 2004; Thürmann 2004; Newcomer 2005.

Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, ...
Antibiotika	Makrolide, Chinolone, Cotrimoxazol
Antimykotika	Ketoconazol, Fluconazol, Amphotericin
Antihistaminika	Terfenadin, Astemizol
Antipsychotika	Haloperidol, atypische Antipsychotika
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva, SSRI, Trazodon, Venlafaxin
Lokalanästhetika	
Andere	Amantadin, Lithium, Triptane, Methadon, Domperidon (> 30 mg/Tag), Tizanidin, ...

Zusammenfassung eines Workshops von Mag. pharm. Martina Anditsch, aHPh, klinische Pharmazeutin, Leitung der Apotheke des AKH Wien, im Rahmen des Takeda UROcyclicum 2015

Vorsicht ist bei der Kombination von antihormonalen Therapien mit Statinen geboten, da dies das Nebenwirkungsrisiko der Statine erhöht. Simvastatin sollte durch einen Lipidsenker ersetzt werden, der weniger stark über Cytochrome (CYP) 3A4 (Tab. 2) metabolisiert wird, wie z. B. Rosuvastatin (*cave*: Kontraindikation Niereninsuffizienz) oder Pravastatin. Statine können darüber hinaus den Testosteronspiegel senken. Die Inzidenz erhöhter Testosteronspiegel und von Hypogonadismus war bei Patienten mit erktiller Dysfunktion verdoppelt [2].

Abirateronacetat ist ein Substrat von CYP3A4 und sollte nicht mit Induktoren von CYP3A4 wie Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut kombiniert werden, da diese den Abbau von Abirateronacetat beschleunigen. Umgekehrt hemmt Abirateronacetat die Wirkung von Codein, Oxycodon und Tramadol, da es CYP2D6 hemmt, das zur Aktivierung dieser Analgetika erforderlich ist. Weitere Inhibitoren von CYP2D6 sind Antipsychotika, Methadon, Paroxetin, Fluoxetin, Clomipramin, Celecoxib, Amiodaron, Cimetidin, Moclobemid, Bupropion und Venlafaxin.

Enzalutamid ist ein Induktor von CYP3A4 und beschleunigt den Abbau anderer Substanzen.

Bicalutamid führt zu einem Anstieg der VKA-Spiegel. Eine Woche nach Therapiebeginn sollte der INR-Wert kontrolliert und die VKA-Dosis angepasst werden. Diese Interaktion ist auch bei Neueinstellung auf einen VKA zu berücksichtigen.

■ PDE-5-Hemmer

PDE-5-Hemmer wie Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollten nicht gemeinsam mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da Grapefruitsaft 3 Tage lang zu einer Hemmung der Ver-

Tabelle 2: CYP P450 3A4. Quelle: M. Anditsch, 2015.

Inhibitoren von CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Ketoconazol, Itraconazol - Amiodaron, Dronedaron, Verapamil, Diltiazem - Erythromycin, Clarithromycin - Fluvoxamin, Fluoxetin - Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren - Cimetidin, Grapefruitsaft
Induktoren von CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Barbiturate - Carbamazepin - Phenytoin - Johanniskraut - Rifampicin
Substrate von CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Simvastatin

stoffwechselung von Substanzen führt, die ebenfalls über das CYP-P450-System abgebaut werden.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von PDE-5-Hemmern mit Alphablockern wie Doxazosin, Terazosin oder Urapidil (Hypotoniegefahr). Tadalafil darf nicht mit Doxazosin kombiniert werden. Generell sollten PDE-5-Hemmer nur bei stabil auf Alphablocker eingestellten Patienten und in reduzierter Dosis angewendet werden. Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich (Information unter www.dosing.de).

Achtsamkeit ist auch nötig bei der Kombination von Vardenafil mit QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten (erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen). Die Kombination von Vardenafil und Amiodaron sollte vermieden werden, die Kombination von Vardenafil mit Dronedaron ist kontraindiziert. In Kombination von PDE-5-Hemmern mit Gabapentin und Pregabalin kann die Krampfneigung steigen (Einzelberichte).

Bei der Kombination von PDE-5-Hemmern mit Statinen ist aufgrund des potenziell erhöhten Myopathierisikos Vorsicht angebracht (Bericht einer Rhabdomyolyse unter Rosuvastatin plus Simvastatin). Tadalafil und Simvastatin sollten nicht kombiniert werden. Spontane Meldungen von erktiller Dysfunktion waren unter Statintherapie zudem 10× häufiger als unter anderen Therapien (nach Absetzen bei 50 % der Patienten reversibel) [3].

Die Kombination von Sildenafil und Vardenafil mit den Proteaseinhibitoren Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert (Erhöhung der Gesamtexposition um bis zu 1000 %), die Dosis von Tadalafil muss reduziert werden.

■ Analgetika

Auf NSAR sollte aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen und aufgrund der Nephrotoxizität nach Möglichkeit verzichtet werden, auch wenn sie eine gute antiphlogistische Wirkung aufweisen.

Metamizol und Paracetamol sind weit weniger nephro- und thrombotoxisch als NSAR. Aufgrund der Wirkdauer von 4–6 Stunden ist die Gabe von Metamizol 1 g 4–5× täglich sinnvoller als die Gabe von 2,5 g 2× täglich.

Diclofenac hat eine gute antiphlogistische Wirkung, ist aber kontraindiziert bei Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und Herzinsuffizienz NYHA-Klasse 2–4. Wenn ein Einsatz bei einem Patienten mit einer dieser Komorbiditäten unverzichtbar ist, müssen aus forensischen Gründen in der Patientenakte unbedingt die kurze Therapiedauer (z. B. 3 Tage) und das Fehlen einer therapeutischen Alternative dokumentiert werden, denn es handelt sich um eine Anwendung trotz Kontraindikation. Prinzipiell wäre Lornoxicam eine zugelassene Alternative zu Diclofenac. Dies erscheint pharmakologisch allerdings paradox, da Lornoxicam ein noch stärkerer COX-2-Hemmer ist als Diclofenac.

Naproxen hat nahezu keine Kardiotoxizität und ist das Mittel der Wahl bei Patienten nach Schlaganfall bzw. nach Myokardinfarkt.

Opiode kommen zum Einsatz, wenn Analgetika der ersten Stufe der WHO-Schmerztherapie nicht ausreichen. Manche Opioide, wie Fentanyl und Oxycontin, führen aufgrund ihrer starken anticholinergen Wirkung zu Mundtrockenheit, Miktionsbeschwerden und Palpitationen. Besonders problematisch ist eine Kombination z. B. mit Anticholinergika. Im Hinblick auf Leber- und Nierenverträglichkeit ist Hydromorphone das Opioid der ersten Wahl und Buprenorphin dem Fentanyl-Pflaster vorzuziehen.

Tramadol, ein schwaches Opioid, hat lediglich ein Zehntel der Wirksamkeit eines Morphins, führt aber bei i.v.-Gabe wie auch in Tropfenform bei einem großen Teil der Patienten zu Übelkeit und Erbrechen. Die Gabe von Tramadol bei bereits hohen Serotonin-Ausgangsspiegeln kann ein Serotonin-Syndrom auslösen.

Piritramid, ein stark wirksames Opioid, kann bei kachektischen Menschen analog zu Morphin eine Atemdepression auslösen. Piritramid s.c. sollte nur im Palliativbereich angewendet werden (schlechte Steuerbarkeit).

■ Interaktionen, die die Resorption behindern

Die perorale Einnahme von Kalzium, Magnesium und auch von Eisen verhindert eine Wirkung von Chinolonen (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin) sowie von Tetrazyklinen (z. B. Doxycyclin, Minocyclin) durch Bildung eines nicht resorbierbaren Komplexes. Die Eisensubstitution sollte bereits 4 Tage vor der Einnahme eines Chinolons pausiert werden.

Eine Dauergabe von Protonenpumpenhemmern (PPI; z. B. Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) erhöht den pH-Wert auf 3,5–4, was die Resorption von Cefuroxim auf ein Viertel reduziert. Dies schränkt die Wirkung deutlich ein und erhöht das Resistenzrisiko. Dies gilt nicht für Fosfomycin-Trometamol und nicht für Ciprofloxacin.

Die Resorption von Sildenafil und Vardenafil wird durch fettreiche Nahrung beeinträchtigt.

■ Problemkreis Hyponatriämie

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Medikamenten, die eine Hyponatriämie auslösen. Dazu zählen Thiazide, manche Antidepressiva, NSAR und Antikonvulsiva. Da Thiazide häufige Komponenten von blutdrucksenkenden Fixkombinationen sind, besteht das Risiko einer Doppelverordnung. Furosemid löst hingegen keine Hyponatriämien aus.

Ein besonders hohes Hyponatriämierisiko weisen Carbamazepin und Oxcarbazepin auf (ca. 60 %).

Tabelle 3: Informationen zu Arzneimittelinteraktionen im Internet. Quelle: M. Anditsch, 2015.

www.medis.at
 www.arznei-telegramm.de
 www.akdae.de
 www.drug-interactions.com
 www.medscape.com
 www.abda.de/ABDA
 www.medicine.iupui.edu/flockhart
 www.mediq.ch
 www.psiac.de
 www.clinicalpharmacology.com
 www.dosing.de
 www.fda.gov
 www.neuro24.de
 www.pei.de
 www.emea.europa.eu
 www.abda-amk.de
 www.awmf.org

Demnächst wird mit Idarucizumab ein Antidot zu Dabigatran verfügbar sein.

Ein Überblick über wichtige Informationsquellen im Internet zu Arzneimittelinteraktionen findet sich in Tabelle 3.

Literatur:

1. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 637–45.
2. Corona G, Boddy V, Balercia G, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 1547–56.
3. Drug Safety, July 1, 2009.

Korrespondenzadresse:

Mag. pharm. Martina Anditsch, aHPh
Leiterin der Anstaltsapotheke
Allgemeines Krankenhaus Wien –
Universitätscampus
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: martina.anditsch@akhwien.at



■ Orale Antikoagulation (OAK)

Das Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und unter NOAK (Non-Vitamin-K orale Antikoagulanzien; Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) ist bei Kombination mit NSAR (10-fach) sowie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und bei Niereninsuffizienz erhöht.

Arzneimittelinteraktionen in der Urologie: Das Wichtigste im Kurzüberblick

Antiandrogene Therapien

- Nicht mit anderen Medikamenten kombinieren, die ebenfalls die QTc-Zeit verlängern
- Vorsicht bei Kombination mit Statinen: erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, Simvastatin vermeiden
- Abirateronacetat nicht mit Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut kombinieren (beschleunigter Abbau von Abirateronacetat)
- Abirateronacetat hemmt die Wirkung von Codein, Oxycodon und Tramadol
- Enzalutamid beschleunigt den Abbau von Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden
- Bicalutamid erhöht die Spiegel von Vitamin-K-Antagonisten (Spiegelbestimmung nach einer Woche)

PDE-5-Hemmer

- Keine Einnahme mit Grapefruitsaft (Hemmung der Verstoffwechselung von PDE-5-Hemmern für 3 Tage)
- Caveats bei der gemeinsamen Anwendung mit Alphablockern beachten!
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten! Kombination von Vardenafil und Amiodaron vermeiden, Kombination von Vardenafil mit Dronedaron kontraindiziert
- Bei Kombination mit Statinen erhöhtes Myopathierisiko; erhöhte Prävalenz von erektiler Dysfunktion unter Statintherapie
- Kombination von Sildenafil und Vardenafil mit den Proteaseinhibitoren Ritonavir und Indinavir kontraindiziert (Erhöhung der Gesamtexposition um bis zu 1000 %); Dosis von Tadalafil reduzieren

Resorptionsprobleme

- Kalzium, Magnesium und Eisen verhindern bei peroraler Gabe die Wirkung von Chinolonen und Tetrazyklinen
- Dauergabe von Protonenpumpenhemmern reduziert die Resorption von Cefuroxim auf ein Viertel
- Resorption von Sildenafil und Vardenafil wird durch fettriche Nahrung beeinträchtigt

Weitere wichtige Interaktionen

- Vorsicht bei der Kombination von Medikamenten, die eine Hyponatriämie auslösen (Thiazide, manche Antidepressiva, NSAR, Antikonvulsiva, Carbamazepin und Oxcarbazepin)
- Keine Kombination von oralen Antikoagulanzien mit NSAR und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI): deutlich erhöhtes Blutungsrisiko

Quelle: M. Anditsch, 2015

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)