

The Journal Club

Einfluss von Medikamenten auf urologische Krankheiten

Arzneistoffe können als Nebenwirkungen urologische Symptome verursachen

z.B.

- Stressinkontinenz durch α -Rezeptorenblocker
- Dranginkontinenz durch SSRI
- Impotenz

Patientenseitige Faktoren, die solche Nebenwirkungen beeinflussen:

- Alter
- Komorbiditäten
- Multimorbidität
- altersspezifische Pharmakokinetik und -dynamik
- Medikamente, die nicht vom Urologen verordnet wurden

Unerwünschte Wirkungen machen sich im Alter eher bemerkbar, da Gegenregulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der Homöostase schwächer werden.[1,2,3]

Arzneimittelinduzierte Störungen der Harnblasenfunktion

betreffen die Fähigkeit der Blase zur

- Urinspeicherung
- kontrollierten Entleerung

Grundlage ist das Zusammenspiel von

- M. Detrusor, M. Sphincter urethrae internus und externus
- N. pelvicus
- N. hypogastricus
- N. pudendus [4,5]

Arzneimittel, die die Blasenfunktion tangieren:

Vermittlung der Arzneimittelwirkungen über Rezeptoren

z.B. α_1 , β_3 – Rezeptoren

Arzneimittel, die Inkontinenz begünstigen:

α - Blocker: Doxazosin, Terazosin, Prazosin

- Einsatz als Antihypertensivum
- oft bei Männern mit BPH zur Herabsetzung des Urethraldruckes \Rightarrow Stressinkontinenz möglich
- weitere Pharmaka Tab. 1 [8,9]

- Duale SSRI / SNRI
- (Ausnahme: Duloxetin wird bei Stressinkontinenz erfolgreich eingesetzt)
- Postmenopausale Einnahme von Östrogen + Gestagen steigert das Risiko sowohl für Urge- als auch für Stressinkontinenz [8,11,12]
- Diuretika: Steigerung des Urinvolumens ⇒ Nykturie [6,7,8]

Tab. 1 Medikamente, die eine Blaseninkontinenz begünstigen oder verursachen können [6, 7, 8]

Wirkstoffklasse	Einzelstoffe
Antihypertensiva	α_1 -Blocker wie z. B. Doxazosin, α -Methyldopa und Reserpin ACE-Hemmer: Hustenreiz führt zu Urinabgang
Neuroleptika	Chlorpromazin, Clozapin, Thioridazin, Haloperidol, Quetiapin, Risperidon
Benzodiazepine	Bewirken eine muskuläre Relaxation
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Citalopram, Venlafaxin u. a. SSRI
Hormonersatztherapie	Verschiedene Estrogen/Gestagen-Kombinationen

Arzneimittelinduzierte Harnretention

Prinzipiell durch alle antimuskarinartig wirkenden Arzneistoffe:

- Trizyklische Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antimuscarinica zur Therapie chronisch.obstruktiver Atemwegserkrankungen (Tab.2) [6,14]
- α -Rezeptor-Agonisten bei orthostatischer Hypotonie oder Erkältungskrankheiten erhöhen den Tonus des M. sphinkter urethrae internus \Rightarrow Harnverhalt

Tab. 2 Arzneistoffe, die zu einer Harnretention beitragen können. (Nach [6, 7, 14])

Stoffklasse	Wirkstoffe
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Nortriptylin
SNRI	Reboxetin
Neuroleptika	Chlorpromazin, Thioridazin, Chlorprotixen
Antihistaminika	Hydroxyzin, Clemastin, Dimetinden, Diphenhydramin
Ophtalmika	Atropin-Augentropfen
Bronchodilatoren	Ipratropium, Tiotropium, Aclidinium auch bei inhalativer Anwendung
Antiarrhythmika	Flecainid, Disopyramid
Parkinson-Medikation	Biperiden (Anticholinergikum)
Analgetika	Opiate (insbesondere postoperativer Harnverhalt)
Lokalanästhetika	Bupivacain, Lidocain bei Spinalanästhesie
α_1 -Adrenozeptor-Agonisten	Behandlung der Hypotonie: Ephedrin, Etilefrin, Midodrin Behandlung der Rhinitis: Tripolidin, Xylometazolin

SNRI selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Arzneimittelinduzierte Nephrolithiasis

Nephrolithiasis:

- 5-10% der Bevölkerung
- 1-2% arzneimittelinduziert [16,17,18]

2 Mechanismen:

- Arzneimittel selbst oder Metaboliten bilden kristalline Matrix
- Metabolische Effekte der Arzneistoffe
z.B. begünstigen Ca^{2+} und Vit. D_3 die Lithogenese

Nachweis:

- Laboranalyse des Urins bzw. der Steine [16,17]
- Ultraschall [18]

Harnsteinbildende Arzneimittel

Patientenseitige Risikofaktoren:

- Nierensteine in der Anamnese
- Prostatahyperplasie
- Harnwegsinfektionen
- Hydronephrose
- sehr hoher oder niedriger Urin-pH
- Hyperkalzurie
- Dehydratation/Diarrhoe
- Hepatitis C

Medikamente:

- Mindestens 10% der Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt werden [18,19]
- Sulfonamide
- Aciclovir
- Calcium
 - Hydrochlorthiazid gegen Hypercalciurie
- Acetazolamid ⇒ Blockade der Rückresorption von Bicarbonat: Präzipitation von Ca-Phosphat [10]

Tab. 3 Arzneimittel, welche die Entstehung einer Urolithiasis begünstigen können [18, 19]

Arzneistoffklasse	Wirkstoffe
Sulfonamidantibiotika	Sulfamethoxazol
Aminopenicilline	Ampicillin, Amoxicillin
Cephalosporine	Ceftriaxon
Chinolone	Ciprofloxacin, Norfloxacin
Furane	Nitrofurantoin
Proteaseinhibitoren	Indinavir, Atazanavir, Darunavir Selten: Nelfinavir, Amprenavir, Saquinavir, Ritonavir
Diuretika	Triamteren
Antazida	Magnesiumtrisilikat, Aluminiumhydroxid
Immunsuppressiva	Methotrexat, Sulfasalazin
Antiepileptika	Primidon
Harnsäuresenker	Allopurinol

Tab. 4 Arzneistoffe, welche eine Urolithiasis durch ihre metabolischen Effekte begünstigen können. (Nach [18, 19])

Arzneistoffe	Zusammensetzung der Steine
Kalzium/Vitamin D	Kalziumoxalat, Kalziumphosphat
Carboanhydraseinhibitor (z. B. Azetazolamid)	Kalziumphosphat, ggf. Kalziumoxalat
Furosemid, ggf. auch Torasemid	Kalziumoxalat, ggf. Kalziumphosphat
Kortikosteroide	Kalziumoxalat, Kalziumphosphat
Antibiotika	Kalziumoxalat
Urikosurika (z. B. Benzbromaron)	Harnsäure

Effekte von Arzneimitteln auf die Farbe des Urins (meist harmlos)

Tab. 5 Arzneistoffe, die zu einer Verfärbung des Urins führen können [8, 20]

Arzneistoffe	Farbveränderung
Nitrofurantoin	Gelb-braun
Levodopa und Kombinationen mit Benserazid bzw. Carbidopa	Rötlich
Sulfasalazin	Orange-gelb
Nefopam	Pink
Rifampicin, Rifabutin	Orange-rot
Triamteren	Blau
Propofol	Hell- bis dunkelgrün (dosisabhängig)

Arzneimittelinduzierte sexuelle Dysfunktion

Die Sexualfunktion ist abhängig vom

- ZNS
 - peripheren Nervensystem
 - Hormonen
-
- Neurotransmitter [21]:
 - Dopamin
 - Serotonin
-
- Cave M. Parkinson:
 - Dopaminagonisten führen öfters zu sexueller Übererregbarkeit
 - 80% der Männer haben durch Methyldopa eine ED [21]

Tab. 6 Arzneimittel, welche die sexuelle Funktion beeinträchtigen. (Nach [21, 22, 23, 24, 25, 26])

Arzneistoffklasse	Wirkstoffe	Vermuteter Wirkmechanismus und Einfluss auf die Sexualfunktion
Betablocker	Metoprolol, Atenolol, Acebutolol	Hemmung des sympathischen Nervensystems und damit Störung der Erektion, Ejakulation, verminderte Testosteronfreisetzung; auch bei Frauen negative Beeinflussung der Sexualfunktion
Diuretika	1: Hydrochlorothiazid 2: Spironolakton	1: Vermindertes Ansprechen auf Katecholamine 2: Bindung an Testosteron- und Progesteronrezeptoren
SSRI	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin u. a.	Möglicherweise zentrale Hemmung der dopaminergen Transmission
Neuroleptika	Haloperidol, Risperidon, Amisulprid	Haloperidol, Risperidon u. a. steigern die Prolaktinsekretion

SSRI selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Antihypertensiva

Senkung des intrakavernösen Druckes → ED

- Betablocker
- zentral wirksame Antihypertensiva.: Reserpin
- Diuretika
- Spironolacton

hemmt Bindung von Hydrotestosteron an den Testosteronrezeptor

→ Gynäkomastie, Libidomangel bei Männern und Frauen,
Herabsetzung der Lubrifikation [21,27,28]

Cave: ACE-Hemmer machen **keine ED**

Störungen der Sexualfunktion sind häufig die Ursache für Non-Compliance bei antihypertensiver Therapie [27]

Psychopharmaka

Bei vielen Psychopharmaka besteht eine der *dosisabhängigen* Nebenwirkungen in einer Störung der Sexualfunktion.

SSRI

- Störung der Libido
- der Erektion
- der Ejakulation
- Anorgasmie
- Verlust der vaginalen Sensibilität

Therapie:

- Dosisreduktion
- Drug-holidays
- PDE-5-Hemmer (auch bei Frauen)

Neuroleptika

z.B.

- Haloperidol
- Chlorpromazin
- Risperidon

machen eine erhebliche Beeinflussung der Sexualfunktion [21,24]

- Libidoverlust
- ED

- Mechanismus:

- Hemmung der dopaminergen Transmission
- Steigerung der Prolaktinsekretion [25]

- Therapiemöglichkeiten:

Umstellung der Medikation auf z.B.

Quetiapin, Olanzapin, Sildenafil, ein prolaktinneutrales Neuroleptikum

Antiepileptika

Die **Sexualfunktion wird herabgesetzt** durch Steigerung der SHBG-Serumkonzentration mit Abfall des freien Testosterons, z.B.

- Carbamazepin
- Phenytoin
- Phenobarbital
- Oxcarbazepin

Arzneistoffe mit α – adrenergem Antagonismus

- α_1 -Blocker (Hypertonie, obstruktive BPH)
- Bestimmte Neuroleptika mit α -Adrenorezeptor-blockierender Wirkung
→ **Priapismus** [31]

Fazit für die Praxis

- Gerade bei älteren, multimorbiden Patienten sollte stets nach einem Medikationsplan gefragt werden, um mögliche Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie zu erkennen.
 - Eine Harninkontinenz wird besonders häufig durch Antihypertensiva (v. a. Alpha₁-Blocker), Antidepressiva (v. a. SSRI wie Citalopram und Fluoxetin) sowie Estrogengabe verschlechtert.
 - Einige Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Doxepin begünstigen eine Harnretention.
 - Bei den seltenen arzneimittelinduzierten Harnsteinen kommen neben Kalziumsupplementation (Osteoporose) v. a. das Diuretikum Triamteren sowie Proteaseinhibitoren in Betracht.
 - Mit Störungen der Sexualfunktion ist besonders bei einer antidepressiven Therapie mit SSRI und antihypertensiver Behandlung mit Betarezeptorenblockern zu rechnen.
-

Literatur

- Knopf H, Grams G (2013) Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 56:868–877
- Thürmann PA (2014) Polypharmazie. Treiben Sie den Teufel nicht mit dem Beelzebub aus! MMW Fortschr Med 156(10):56–61
- Krüger-Brand HE (2015) Arzneimitteltherapie: Medikationsplan für mehr Sicherheit. Dtsch Arztebl 112(35–36):A-1410–A-1414
- Wefer B, Loch A (2014) Harninkontinenz im Erwachsenenalter. In: Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg) Facharztwissen Urologie. Springer, Berlin, S 467–485
- Gust K, Bartsch G, Haferkamp A (2014) Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: Hautmann R, Gschwend JE (Hrsg) Urologie. Springer, Berlin, S 111–130
- Tsakiris P, Oelke M, Michel MC (2008) Drug-induced urinary incontinence. Drugs Aging 25(7):541–549
- Schneider T, Rübben H, Michel MC (2003) Die medikamenteninduzierte Dysfunktion der Harnblase. Urologe 42:1588–1593
- Drake MJ, Nicon PM, Crew JP (1998) Drug-induced bladder and urinary disorders. Drug Saf 19(1):45–55
- Movig KLL, Leufkens HGM, Belitser SV, Lenderink AW, Egberts ACG (2002) Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. Pharmacoepidemiol Drug Saf 11:271–279
- Basu M, Duckett JRA (2009) Update on duloxetine for the management of stress urinary incontinence. Clin Interv Aging 4:25–30
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE et al (2013) The women's health initiative hormone therapy trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. JAMA 310(13):1353–1368
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S (2003) Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003(2):CD001405
- Cody JD, Richardson K, B, Hextall A, Glazener CL (2003) Oestrogen therapy for incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001405
- Verhamme KMC, Sturke MCJM, Stricker BHC, Bosc (2006) Drug-induced urinary retention. Drug Saf 31(5):373–388
- Kaplan SA, Roehrborn CA, ES et al (2006) Tolterodine for treatment of lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. N Engl J Med 355(19):2319–2328
- Knoll T (2014) Urolithiasis. In: Schmelz HU, Sparwasser W (Hrsg) Facharztwissen Urologie. Springer, Berlin, S 122–130
- Pfau A, Eckardt KU, K (2015) Diagnostik und Therapie der Nephrolithiasis. Int J Urol 12(10):1007–1015
- Daudon M, Jungers P (2004) Drug-induced renal calculi. Drugs 64(3):245–275
- Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F (2014) HIV medication-based urolithiasis. Clin Kidney J 7:121–126
- Regensburger M, Huttner HB, Doerfler A, Schwab S, Staykov D (2014) Propofol-related urine discoloration in a patient with fatal atypical intracerebral hemorrhage treated with hypothermia. Springerplus 3:551
- Stadler Th, Bader M, Ückert S, Staehler M, Becker A, Stief CG (2006) Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function. World J Urol 24:623–629
- Baldwin TS, Foong T (2013) Antidepressant drugs and sexual dysfunction. Br J Psychiatr 202:396–397
- Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, Holloway W, Nicholas S, Tseng LJ, Stecher VJ (2006) Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 67:240–246
- Park YW, Kim Y, Lee JH (2012) Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. World J Mens Health 30:153–159
- Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM (2012) Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. Cochrane Database Syst Rev 11:CD003546
- Bauer J, Klingmüller D (2008) Welches Antiepileptikum für den Mann? Kritische Beurteilung aktueller Kenntnisse aus epileptologischer und andrologischer Sicht. Nervenarzt 79:1407–1415
- Nicolai MPJ, Liem SS, Both S, Pelger RCM, Putter H, Schalij MJ, Elzevier HW (2013) What do cardiologists know about the effects of cardiovascular agents on sexual function? A survey among Dutch cardiologists. Part I. Neth Heart J 21:540–544
- Dusing R (2005) Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. Drugs 65(6):773–786
- Dusing R (2003) Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Blood Press Suppl 2003(2):29–34
- Fogari R, Preti P, Zoppi A et al (2004) Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 17(1):77–81
- Andersohn F, Schmedt N, Weidmann S, Willich SN, Garbe E (2010) Priapism associated with antipsychotics: role of alpha1 adrenoceptor affinity. J Clin Psychopharmacol 30:68–71

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. A. Thürmann

Philipp-Klee-Institut für Klinische Pharmakologie, HELIOS Klinikum Wuppertal Wuppertal, Deutschland
petra.thuermann@helios-kliniken.de