

Hyperaktive Blase Darifenacin zeigt keine kognitive Beeinträchtigung

Patienten mit hyperaktiver Blase sind zumeist im fortgeschrittenen Alter. Ihre Behandlung mit Anticholinergika kann unter Umständen die kognitiven Fähigkeiten beeinflussen. Studien belegen, dass der selektive Muskarin-M₃-Rezeptorantagonist Darifenacin (Emselex®) bei der Behandlung der hyperaktiven Blase die Gedächtnisleistung im Vergleich zu Oxybutynin ER nicht beeinträchtigt (1). Die kürzlich veröffentlichten ersten Langzeitdaten einer offenen Zwei-Jahres-Studie zeigen darüber hinaus, dass Darifenacin nicht nur wirksam ist, sondern auch ein gutes Sicherheitsprofil besitzt (2).

Gerade bei älteren Patienten ist eine Komorbidität gehäuft anzutreffen. Die Behandlung dieser Altersgruppe muss daher auf die erhöhte Komorbidität Rücksicht nehmen. Das Gleiche gilt auch für die häufig auftretende Polypharmazie mit mehreren anticholinerg wirkenden Substanzen und der

stärker durchlässigen Blut-Hirn-Schranke. Das Augenmerk sollte vor allem auf die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen gerichtet sein. Die Ursache für die Symptome der hyperaktiven Blase ist auf die Überaktivität des Detrusormuskels zurückzuführen. Sie geht auf die Acetylcholin-

induzierte Stimulation des muskarinen M₃-Rezeptors in der Blase zurück (3). Eine selektive Blockierung der M₃-Rezeptoren führt daher zu geringerer Kontraktion der Blase. Darifenacin wirkt hochspezifisch auf den M₃-Rezeptor und ist dadurch blasenselektiv (4). Da die anderen Muskarinrezeptor-Subtypen, z.B. die M₁-Rezeptoren im Gehirn oder die M₂-Rezeptoren im Herz lokalisiert sind, können weniger spezifische antimuskariner Medikamente zu einer Beeinträchtigung sowohl der kognitiven Fähigkeiten als auch der kardialen Funktion (Tachykardie) führen. Das Kurzzeitgedächtnis scheint dabei besonders empfindlich auf nichtselektive Anticholinergika zu reagieren (5).

«Selektivität ist wichtig, um kognitive Beeinträchtigungen zu vermeiden.»



Interview mit
Prof. Bernhard Schüssler,
Chefarzt Neue Frauenklinik,
Kantonsspital Luzern

Warum ist die Therapie älterer Patientinnen mit hyperaktiver Blase schwieriger als bei jüngeren?

Prof. Schüssler: Prinzipiell ist es nicht zwingend schwieriger, ältere Patientinnen zu behandeln. Unabhängig vom Alter sind die Medikamente besonders attraktiv, die einerseits eine gute Wirkung, andererseits möglichst wenige Nebenwirkungen haben. Genau da liegt aber das Problem. Es wird nämlich

häufig übersehen, dass Anticholinergika nicht nur die typischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Verstopfung verursachen, sondern durchaus auch auf das zentrale Nervensystem einwirken können, und zwar mit Störungen der Gedächtnisleistung (5). Der Patient bemerkt dies meist nicht. Der Effekt auf das zentrale Nervensystem kann durch weitere Medikamente mit anticholinergischer Wirkung, welche vielen Medikamentengruppen eigen ist, verstärkt werden. Fazit: Wer viele Medikamente einnimmt – und da sind wir bei den älteren Patienten –, ist mit den Medikamenten gegen eine hyperaktive Blase zusätzlich gefährdet.

Welchen Einfluss hat die erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei älteren Menschen auf die Wahl des Medikamentes zur Behandlung der hyperaktiven Blase?

Prof. Schüssler: Grundsätzlich gilt: Je älter der Patient, desto grösser wird die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. M₃-spezifische Medikamente wie Darifenacin zeigen keine Wirkung auf die M₁-Rezeptoren, die überwiegend im Zentralnervensystem sitzen. Sie beeinträchtigen dadurch die kognitiven Fähigkeiten nicht. Darifenacin ist zusätzlich noch ein relativ grosses, polares Molekül, das aus diesem Grund nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passiert. Dies trägt ebenfalls zu einer

geringeren kognitiven Beeinträchtigung bei.

Welches sind die häufigsten kognitiven Einschränkungen, die bei der Behandlung mit Anticholinergika auftreten?

Prof. Schüssler: Das Kurzzeitgedächtnis wird durch Anticholinergika besonders beeinträchtigt. Tests, mit denen dies nachgewiesen werden konnte, umfassen z.B. das Namensgedächtnis und die Wiedererkennung bzw. die Assoziation von Gesichtern und Namen. Eine Studie, die Darifenacin gegenüber Oxybutynin ER verglich, zeigte ein eindeutiges, positives Ergebnis für Darifenacin (1). Es wurden insgesamt 150 gesunde Probanden zwischen 60 und 83 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre) über 3 Wochen hinweg anhand der Assoziation von Gesicht und Namen getestet. Die Probanden erhielten randomisiert entweder Darifenacin (7,5 mg in Woche 1 und 2, 15 mg in Woche 3), Oxybutynin ER (10 mg in Woche 1; 15 mg in Woche 2; 30 mg in Woche 3) oder Plazebo. Im Vergleich zu Oxybutynin ER, welches in Woche 2 und 3 die Gedächtnisleistung der Probanden bereits deutlich einschränkte, zeigte sich für die beiden Tagesdosen von Darifenacin kein signifikanter Unterschied in der Gedächtnisleistung im Vergleich zu Plazebo. Der Effekt von Oxybutynin ER auf die Gedächtnisleistung entsprach dabei einer Alterung des Gehirns um 10 Jahre!

Wie beurteilen Sie das gute kognitive Sicherheitsprofil von Darifenacin?

Prof. Schüssler: Grundsätzlich wird das Thema der kognitiven Einschränkung bei anticholinerg wirkenden Medikamenten komplett unterschätzt. Auf die Bedeutung dieses Themas wurde kürzlich in einer Studie im «British Medical Journal» aufmerksam gemacht (6). In dieser longitudinalen Kohorten-

studie in Südfrankreich konnte gezeigt werden, dass bei Patienten ab 60 Jahren, die mehrere anticholinerge Substanzen einnahmen, die kognitiven Fähigkeiten deutlich schlechter waren als bei denjenigen, die keine solchen Medikamente einnahmen. Die meisten Ärzte sind bisher mit diesem Thema nicht vertraut, und der Patient wiederum merkt oftmals selbst gar nicht, dass sich sein Gedächtnis verschlechtert. Somit befindet sich das Thema der kognitiven Einschränkungen im «Graubereich». Ich glaube aber, dass die Bedeutung dieses Problems den behandelnden Ärzten sehr schnell vertraut werden wird. Entsprechend werden sie ihre Wahl an Anticholinergika – insbesondere im Inkontinenzbereich – treffen. Anticholinergika, die über kein gutes kognitives Sicherheitsprofil verfügen, werden es in Zukunft schwer haben.

Wie beurteilen Sie die Ergebnisse der Langzeitstudie von Haab et al., welche die Behandlung von 716 Patienten mit Darifenacin über 2 Jahre untersuchte?

Prof. Schüssler: Ich denke, gute Langzeitergebnisse zu erreichen, sollte das primäre Anliegen für alle Anticholinergika sein, die auf den Markt kommen. Denn die Behandlung der hyperaktiven Blase ist eindeutig eine symptomatische Behandlung. Das heisst, man

muss versuchen, die Patienten «bei der Stange» zu halten. Das funktioniert natürlich nur, wenn das eingesetzte Medikament möglichst schnell seine Wirkung entfaltet und dabei einerseits über eine möglichst niedrige Nebenwirkungsrate verfügt und andererseits die Möglichkeit besitzt, die Dosis individuell anpassen zu können. Dies ist für Darifenacin gegeben. Diese Dinge werden entscheidend sein, wenn es um Langzeitakzeptanz geht.

Das Interview mit Prof. Bernhard Schüssler wurde von Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag (Baar), geführt.

Referenzen:

1. Kay G et al. Differential effects of the antimuscarinic agents Darifenacin and Oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50(2): 317–326.
2. Haab F et al. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. *BJU Int* 2006; 98: 1025–1032.
3. Fetscher C et al. M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 641–644.
4. Jha S et al. Treatment of overactive bladder in the aging population: focus on darifenacin. *Clin Interv ag*, 2006; 1(4): 1–8.
5. Kay G et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients *JAGS* 2005; 53: 2195–2201.
6. Ancelin ML et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455–459.

Weitere Informationen bei
Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Tel. 044-465 81 11
www.bayer.ch

und
Novartis Pharma Schweiz AG
Monbijoustrasse 118
Postfach
3001 Bern
Tel. 031-377 51 11
www.novartispharma.ch

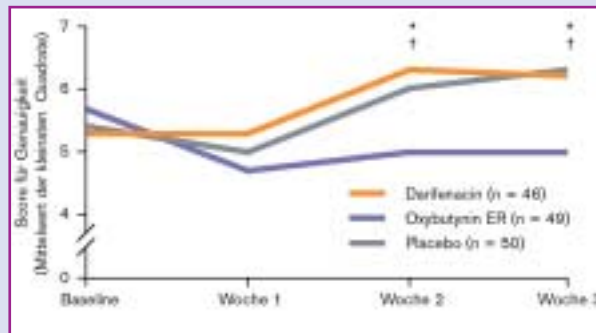


Abbildung: Die Gedächtnisleistung, gemessen anhand der Genauigkeit bei der Assoziation von Namen und Gesichtern, wird durch Darifenacin nicht beeinträchtigt (*p < 0,05 vs. Plazebo; †p < 0,05 vs. Darifenacin) (1).