

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Anticholinerge Therapie der OAB

Hampel C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Österreich), 27-28

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 26-27

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. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Anticholinerge Therapie der OAB

C. Hampel

Kenntnisse über Differentialdiagnostik und Pathophysiologie des Blasenüberaktivitäts-Syndroms sind essentiell für eine erfolgreiche Therapie. Obwohl Verhaltenstraining und Elektrostimulation ihre Wirksamkeit bei OAB bewiesen haben, ist die Therapie der ersten Wahl nach wie vor die anticholinerge Behandlung. Dessen ungeachtet ist die Einnahmetreue der Patienten unbefriedigend, was in der letzten Zeit zu verschiedenen Medikamentenentwicklungen mit verbesserter Verträglichkeit bei gleichbleibend hoher Effektivität geführt hat. Retard-Formulierungen, extraenterale Applikationswege und Rezeptor-Subselektivität sind hierbei die Prinzipien, welche die Behandlungsakzeptanz und Patientenzufriedenheit steigern sollen.

*Knowledge of differential diagnosis and pathophysiology of the Overactive Bladder syndrome is crucial for successful treatment of OAB patients. Although behavioural therapy and electrostimulation have proven efficacy in OAB treatment, anticholinergics are still the favoured treatment of first choice, since the other options are time consuming and require high patient motivation. However, patient persistence with anticholinergic therapy is disappointing, recently leading to new drug developments with improved tolerability and maintained efficacy. Extended release formulations, different ways of drug application and receptor subselectivity are the principles used to improve patient persistence and satisfaction. **J Urol Urogynäkol 2007; 14 (1): 27–28.***

Grundvoraussetzung der medikamentösen Therapie der Blasenüberaktivität ist die differentialdiagnostische Kenntnis der verschiedenen Ätiologien. Da eine De-novo-Dranginkontinenz nach einer Belastungsinkontinenz-Operation eine andere Therapie als die Interstitielle Zystitis (IC) erfordert, ist schon aus Gründen der Gesundheitsökonomie eine probatorische Einheitstherapie jeder Patientin mit imperativem Harndrang indiskutabel, zumal mit steigendem Lebensalter die verschiedenen Ätiologien (Östrogendefizit, Operationen im kleinen Becken, Bestrahlungen, Tumore, IC etc.) in ihrer relativen Häufigkeit stark schwanken und eine lediglich wahrscheinlichkeitsorientierte Diagnosestellung praktisch unmöglich machen. Vielmehr sollte eine verantwortungsvolle Behandlung nicht nur der Krankheitsätiologie, sondern auch der Verhältnismäßigkeit der diagnostischen und therapeutischen Mittel durch Abwägung von zu erwartendem Nutzen und möglichen Nebenwirkungen Rechnung tragen. Aus solchen Überlegungen ergeben sich nach Invasivität und Patientenbelastung gestaffelte Therapiealgorithmen für die jeweilige Drangätiologie.

An vorderster Stelle dieser Therapiealgorithmen stehen immer physikalische Maßnahmen (Elektrostimulation, Bio-Feedback) und Verhaltensmodifikationen (Trinkmengenregulierung, Toilettentraining, Gewichtsreduktion, Defäkationsoptimierung, Beckenbodengymnastik). Erst nach Ausschöpfung dieser für Arzt und Patient zugegebenermaßen zeit- und motivationsintensiven Behandlungsoptionen sollte die Pharmakotherapie in Erwägung gezogen werden. Der rasche Griff zum Rezeptblock kommt aber sowohl den Bequemlichkeitswünschen des Patienten als auch dem Zeitdruck des praktizierenden Arztes entgegen und konterkariert nur allzuoft die empfohlenen Behandlungsprinzipien.

Prinzipielle Angriffspunkte einer spezifischen Pharmakotherapie sind die Rezeptoren humoraler (in erster Linie Sexualhormone, aber auch ADH) sowie zentral- und peripherenervöser Regelkreise der Blasenfunktion. Aus der Kenntnis dieser pathophysiologisch bedeutsamen Regelkreise lassen sich verschiedene pharmakologische Ansatzpunkte zur Wiederherstellung einer normalen Speicher- und Entleerungsfunktion der Blase ableiten – im wesentli-

chen geht es bei der Therapie der Dranginkontinenz um eine Blasenberuhigung.

Antagonisten muskarinischer Acetylcholinrezeptoren sind nach wie vor die am häufigsten verordneten Substanzen zur Behandlung der Blasenüberaktivität und Dranginkontinenz und wirken über eine postsynaptische Rezeptorblockade. Muskarinische Rezeptoren gehören wie auch die Adrenozeptoren zur Gruppe der G-Proteingekoppelten Zellmembran-Rezeptoren. Bisher wurden 5 verschiedene Subtypen (M_1 – M_5) identifiziert, deren mRNS-Transkripte von 5 verschiedenen Genen kodiert sind. Alle fünf Isoformen sind nicht nur molekularbiologisch, sondern auch pharmakologisch distinkt.

Auf menschlichen Detrusorzellen wurden Muskarinrezeptoren vom Typ M_2 (80 %) und M_3 (20 %) nachgewiesen, von denen aber nur die M_3 -Isoformen für die Detrusorkontraktion unmittelbar verantwortlich sind. Die Aufgabe der M_2 -Subtypen könnte in einer Verstärkung der M_2 -induzierten Detrusorkontraktion über die Hemmung inhibitorischer β -adrenerger Impulse (Adenylatcyclase-Inhibition), Kalium-Kanal-Blockade oder Aktivierung unspezifischer Kationen-Kanäle bestehen.

Da muskarinische Rezeptoren nicht nur auf der Blase, sondern praktisch ubiquitär vorkommen, ist eine effektive Inhibition der Blasenüberaktivität oft mit unangenehmen Nebenwirkungen vergesellschaftet (in erster Linie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, ZNS-Nebenwirkungen und Obstipation), welche eine Dosisescalation limitieren.

Obwohl die Wirksamkeit der Antimuskarinika bei der Therapie der Blasenüberaktivität und insbesondere der Dranginkontinenz in unzähligen Studien zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte, stehen pharmakologische Effizienz und langfristige Patienten-Compliance in einem bemerkenswerten Gegensatz – und das unabhängig vom verordneten Präparat. Nach 12 Monaten Therapiezeit nehmen nur noch weniger als 20 % der Drang-Patienten ihr Medikament regelmäßig ein. Um diesem Dilemma zu entkommen, wurden in letzter Zeit verstärkte Anstrengungen unternommen, durch veränderte galenische Aufbereitung (Entwicklung von Retard-Präparaten), verschiedene Verabreichungswege (intravesikale Instillation, transdermale Systeme) und Entwicklung Rezeptor-subselektiver Antimuskarinika die Medikamentenverträglichkeit bei gleichbleibend hoher Wirksamkeit zu optimieren und damit die

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Christian Hampel, Urologische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-55101 Mainz, Langenbeckstraße 1, E-Mail: hampel@urologie.klinik.uni-mainz.de

letztendlich entscheidende Langzeit-Compliance der Patienten zu steigern.

Die Wirksamkeitsdaten der Zulassungsstudien sämtlicher Antimuskarinika offenbaren allerdings zwei grundsätzlich problematische Aspekte dieser Stoffgruppe: den hohen Placebo-Effekt und die mögliche Inkongruenz von statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz.

Vor unkritischer vergleichender Gegenüberstellung unterschiedlicher Zulassungsstudien diverser Antimuskarinika zum Behuf des Über- oder Unterlegenheitsbeweises eines Präparates sei gewarnt. Unabdingbare Voraussetzungen einer objektiven komparativen Bewertung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen verschiedener Antimuskarinika sind direkte Vergleichsstudien. Erfolgs- und Nebenwirkungsraten unterliegen nämlich einer substanziellen Beeinflussung durch Ausgangswerte, Definitionen, verwendete Meßinstrumente und Protokolldesign der jeweiligen Studie, und diese können von Studie zu Studie erheblich variieren.

Im Senium steigt die Inzidenz der Dranginkontinenz gleichermaßen kontinuierlich, wie kognitive Fähigkeiten nachlassen. Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen sind daher in dieser Patientengruppe eine besonders belastende und M₁-Rezeptor-vermittelte Antimuskarinika-Ne-

benwirkung. Für das M₃-subselektive Antimuskarinikum Darifenacin konnte in kognitiven klinischen Studien gezeigt werden, daß ältere Dranginkontinenzpatientinnen mit dem Medikament nicht mehr ZNS-Nebenwirkungen aufwiesen als Placebo-Probandinnen. Da die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit dem Alter ebenfalls zunimmt, ist keinesfalls sicher, daß eine quarternäre und damit polare Ammonium-Verbindung wie das rezeptor-unspezifische Antimuskarinikum Trosipiumchlorid auch beim alten Menschen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann.

Inwieweit sich diese pharmakologischen Verträglichkeitsvorteile eines Rezeptor-subselektiven Antimuskarinikums auch in eine verbesserte Patientencompliance und -zufriedenheit umsetzen lassen, muß der klinische Routineeinsatz des 2005 zugelassenen Präparates erweisen. Insbesondere kann in künftigen Phase-III-Studien bei Risikopopulationen wie Alten und Gebrechlichen (> 75 Jahre), aber auch bei Kindern, welche im Lernprozeß besonderen kognitiven Belastungssituationen ausgesetzt sind, auf die Testung kognitiver Leistungen wie Konzentrations- und Merkfähigkeit nicht mehr verzichtet werden (das alleinige Erfragen unspezifischer ZNS-Nebenwirkungen wie Verwirrtheit oder Benommenheit reicht diesbezüglich nicht aus).

Literatur: beim Verfasser



PD Dr. Christian Hampel

Geboren 1966 in Berlin-Wilmersdorf. 1986–1993 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. 1993–1995 AIP-Zeit in der THG-Chirurgie der Städt. Kliniken Dortmund (Direktor: Prof. M. J. Polonius). Ärztliche Approbation am 01.02.1995. 1995–1996 Wissenschaftlicher Assistent in der Urologischen und Kinderurologischen Klinik Wuppertal Barmen (Universität Witten-Herdecke, Direktor: Prof. J.W. Thüroff). Promotion zum Dr. med. „magna cum laude“ an der Freien Universität Berlin am 12.06.1996. 1997–1998 Wissenschaftlicher Assistent der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktoren: Prof. R. Hohenfellner, Prof. J.W. Thüroff). 1998–2000 DFG-Forschungsstipendium an der Urologischen Klinik des Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA (Direktor: Prof. D. Paulson). 2000–2002 Wissenschaftlicher Assistent der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. J.W. Thüroff). Facharztanerkennung (Bezirksärztekammer Rheinhessen) am 25.04.2001. Eugen-Rehfishch-Preis des Forum Urodynamicum 2001. Seit 15.11.2002 Oberarzt der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. J.W. Thüroff). Mitglied des Arbeitskreises Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der Akademie der Deutschen Urologen seit 2003. Maximilian-Nitze-Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2004. Habilitation und Erteilung der Venia legendi im Fachbereich Urologie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz am 12.01.2006

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](#)