

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**SCOPE - Auswirkungen von
Solifenacin auf die
Wahrnehmungsfunktion**

Madersbacher H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2009; 16 (Sonderheft

5) (Ausgabe für Österreich), 14-16

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

SCOPE – Auswirkungen von Solifenacin auf die Wahrnehmungsfunktion

H. Madersbacher

Ein „gutes“ Anticholinergikum – exakter Antimuskarinikum – sollte wirksam, verträglich, sicher und ökonomisch sein. In Österreich stehen uns folgende antimuskarinerge Substanzen zur Verfügung: Oxybutynin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid. Sind nun alle diese Anticholinergika gleich oder gibt es Unterschiede und wenn ja, welche?

Chapple et al. [1] kommen aufgrund einer durchgeführten Metaanalyse von 56 Studien, die sich mit Wirkung und Nebenwirkungen der verschiedenen Anticholinergika beschäftigen, zum Schluss, dass sich die modernen Antimuskarinika in erster Linie durch ihre Verträglichkeit und Sicherheit unterscheiden, dass diese Unterschiede aber klinisch signifikant sind.

■ Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der Anticholinergika

Da keines der heute verfügbaren Anticholinergika „harnblasenspezifisch“ ist, sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die verschiedenen Anticholinergika unterscheiden sich einmal in ihrer Rezeptoraffinität für die einzelnen Muskarinrezeptoren (M_1 – M_3). Da diese auch in anderen Organen wie z. B. in den Speicheldrüsen, im Verdauungstrakt, am Auge (Ziliarmuskel) und im Herz vorkommen, kommt es zu den bekannten Nebenwirkungen dieser Substanzen. Dabei führt Mundtrockenheit als Hauptnebenwirkung am häufigsten zu einem frühzeitigen Therapieabbruch und zu einem Nachlassen der Patientencompliance.

Auch Unterschiede in ihrer Pharmakokinetik und in ihrer Pharmakodynamik sind dafür verantwortlich, dass das Nebenwirkungsprofil der Antimuskarinika bei ein und derselben Substanz bei verschiedenen Formulierungen (oral, intravesikal, transdermal) unterschiedlich ist.

■ Welche Anticholinergika verursachen ZNS-Nebenwirkungen?

Wenig beachtet wurde bisher die Möglichkeit von zentralnervösen Nebenwirkungen, die in erster Linie davon abhängen, ob die antimuskarinerge Substanz die Blut-Liquor-Schranke durchdringt bzw. ob und in welchem Ausmaß sie im Hirn an die in vorrangig für die kognitiven Funktionen verantwortlichen M_1 -Rezeptoren gebunden wird. Das Spektrum beobachteter und auch in der Literatur berichteter Nebenwirkungen reicht von Schläfrigkeit und Konzentrationsschwäche über Gedächtnisstörung bis zu Halluzination und Delirium. Dass darüber lange Zeit nicht berichtet wurde, mag auch daran liegen, dass Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem – vor allem eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung, insbesondere bei älteren Betroffenen – irrtümlich als altersbedingt gedeutet wurden. Ob ein Antimuskarinikum in das Gehirn gelangt, hängt primär von der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke ab, die durch aktive und passive Mechanismen geregelt wird. Lipophilität, Polarität und Molekulargröße sind vorrangig für den passiven Transport entscheidend. Die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke ist aber keine konstante Größe, da die Durchlässigkeit offensichtlich mit dem Alter zunimmt und Erkrankungen wie z. B. Typ II-Diabetes oder Multiple Sklerose diese verändern. Obwohl in der Literatur in zahlreichen Berichten über ZNS-Nebenwirkungen, primär von Oxybutynin [2–4], aber auch bei geriatrischen Patienten, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Cholinesterasehemmern bei Tolterodin [5–7] berichtet wurde, gibt es vergleichsweise nur wenig placebokontrollierte Studien über den Einfluss der Antimuskarinika auf die Kognition.

■ Oxybutynin verschlechtert das Gedächtnis

Eine 2006 publizierte prospektive kontrollierte Studie [8] bestätigt die klinische Erfahrung, dass Oxybutynin im Vergleich zu Placebo und zu Darifenacin nach 6-wöchiger Anwendung zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses führt, die nach Meinung der Psychiater einer Hirnalterung von etwa 10 Jahren entspricht. Trosipiumchlorid als quaternäre Ammoniumbase passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht, dementsprechend sind keine klinischen Beobachtungen über ZNS-Nebenwirkungen beschrieben. Eine placebokontrollierte Studie attestiert der Substanz, dass sie keine Schläfrigkeit induziert [8].

Trotzdem kann man vor allem bei älteren multimorbiden Betroffenen auch bei Trosipiumchlorid aus den oben erwähnten Gründen zentralnervöse Nebenwirkungen nicht ausschließen.

■ Solifenacin – die SCOPE-Studie

Darifenacin (in Österreich nicht am Markt) sowie Solifenacin diffundieren zwar in das Gehirn, werden aber offensichtlich dort deutlich weniger als andere Anticholinergika an die für die Kognition wichtigen M_1 -Rezeptoren gebunden. In der SCOPE-Studie [9] (Solifenacin COgnitive function Pilot Exploratory Study) wurden in einer doppelblinden und randomisierten Studie Solifenacin, Oxybutynin und Placebo bei gesunden älteren Probanden in Hinblick auf verschiedene Gedächtnisleistungen (Speed of Memory, Quality of Wording Memory, Special Wording Memory ...) verglichen. Mit Solifenacin kam es zu keiner Veränderung der kognitiven Fähigkeiten, während diese unter Oxybutynin deutlich abnahmen. Die Befun-

de sprechen dafür, dass eine kognitive Beeinflussung durch Solifenacin auch bei älteren Menschen (Durchschnittsalter der Probanden war 69 Jahre) nicht gegeben ist. Da gerade mit zunehmendem Alter sowohl die Symptome der überaktiven Blase als auch Gedächtnisstörungen zunehmen, sollte man bei älteren Patienten ein Antimuskarinikum verordnen, das in adäquaten Studien vor allem bei älteren Personen getestet wurde.

■ Anticholinergika und Cholinesterasehemmer

Besonders kritisch ist die Situation, wenn es sich um Patienten handelt, die bereits wegen Gedächtnisstörungen Acetylcholinesterasehemmer einnehmen: Antimuskarinika, die die Blut-Hirn-Schranke passieren und stark an die M_1 -Rezeptoren im Gehirn gebunden werden, bewirken, dass der gewünschte Effekt der Cholinesterasehemmer – Anreicherung von Acetylcholin zur Aktivierung der M_1 -Rezeptoren – neutrali-

siert wird und zu einer dramatischen Verschlechterung der kognitiven Funktionen bis zum Delirium führen kann.

Zusammenfassend unterscheiden sich die Antimuskarinika in erster Linie durch ihr Nebenwirkungsprofil: Solche, die nicht oder wenig in das ZNS penetrieren und in geringerem Ausmaß an M_1 -Rezeptoren gebunden werden, haben diesbezüglich Vorteile. Sie führen, wie placebokontrollierte Studien gezeigt haben, zu keiner Verschlechterung der Gedächtnisleistung. Sie sind diesbezüglich sicher und sollten insbesondere bei jenen älteren Personen gegeben werden, die bereits unter Gedächtnisstörung leiden oder deshalb mit Cholinesterasehemmern behandelt werden.

Literatur:

1. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 5–26.
2. Katz IR, Sands LP, Bilker W. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 8–13.

3. t'Veld BA, Kwee-Zuiderwijk WJ, van Puijenbroek EP. Neuropsychiatric adverse effects attributed to use of oxybutynin. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998; 142: 590–2.
4. Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol* 2003; 60: 771–3.
5. Tsao J, Heilmann KM. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. *N Engl J Med* 2003; 349: 2274–5.
6. Edwards KR, O'Connor JT. Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1165–6.
7. Kay G, Crook T, Rebeda L. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50: 317–26.
8. Staskin DR, Harnett MD. Effect of trospium chloride on somnolence and sleepiness in patients with overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 423–6.
9. Wesnes et al. ICS 2008 – International Continence Society. 38th Annual Meeting, 20–24 October 2008.

Korrespondenzadresse:

HR Univ.-Prof.

Dr. Helmut Madersbacher

LKH, Universitätsklinik Innsbruck

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: helmut.madersbacher@uki.at

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](#)