

## Darifenacin (Emselex<sup>®</sup> 7,5 mg/15 mg Retardtabletten)

Darifenacin bringt für die Behandlung der überaktiven Blase im Vergleich zu kostengünstigeren Anticholinergika (z. B. Oxybutynin) keinen erkennbaren zusätzlichen Nutzen.

### Indikation

- Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase (overactive bladder = OAB-Syndrom) auftreten kann.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei den Symptomen einer überaktiven Blase geht eine hausärztliche Diagnostik in der allgemeinärztlichen Praxis jeder Therapie und Entscheidung zu speziellen, invasiven oder kostspieligen Untersuchungen voran. Abhängig von der hausärztlichen Untersuchung sollte eine fachärztliche Vorstellung erfolgen (Urologe, Gynäkologe). Hier sollten auslösende Faktoren wie Harnblasentumoren, eine Urolithiasis, Fremdkörper und Infektionen abgeklärt und eine infravesikale Obstruktion ausgeschlossen werden. Die Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt durch eine Blasendruckmessung, wobei zu beachten ist, dass > 30 % aller Patienten/innen Mischformen der Inkontinenz aufweisen (1).
- Erst wenn konservative Behandlungsmaßnahmen wie Wahrnehmungsschulung, Training des Trinkverhaltens, Miktions- und Beckenbodentraining bei der überaktiven Blase keinen Behandlungserfolg zeigen oder aufgrund der Patientencompliance nicht erfolgversprechend erscheinen, sollte eine spezifische Pharmakotherapie erfolgen (1).
- In erster Linie sollten Anticholinergika bei der symptomatischen medikamentösen Therapie der überaktiven Blase eingesetzt werden (2), auch dann, wenn urodynamisch das OAB-Syndrom mit anderen Harninkontinenzformen kombiniert auftritt.
- Mittel der ersten Wahl sind die kostengünstigen Anticholinergika Oxybutynin und Trosipiumchlorid. Nur wenn diese nicht toleriert werden, kann Darifenacin als Mittel der zweiten Wahl (Reserve) eingesetzt werden (2).
- Die für die Anticholinergika typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Mundtrockenheit, Obstipation und Tachykardie treten auch bei Darifenacin auf (3;4). Der Nachweis für ein günstigeres UAW-Profil fehlt ebenso wie der für eine bessere Wirksamkeit.
- Eine langfristige Behandlung (> 3 Monate) der überaktiven Blase mit Anticholinergika sollte nur bei eindeutiger Verbesserung der klinischen Symptomatik erfolgen, um Patienten nicht unnötigerweise deutlichen UAW auszusetzen.

### Wirkungsweise

Darifenacin ist ein Muskarin-M3-Rezeptor-Antagonist, der eine geringe oder keine Affinität zu verschiedenen anderen untersuchten Rezeptoren und Ionenkanälen aufweist. Der Muskarin-M3-Rezeptor steuert die Harnblasenkontraktion, aber auch die Darmmotorik und die Speichelbildung. Darifenacin wirkt bei überaktiver Blase, indem es die Muskarinrezeptoren am Detrusor blockiert. Dadurch wird bei Patienten mit unwillkürlicher Blasenkontraktion eine Zunahme der Blasenkapazität und eine erhöhte Volumen-

schwelle für instabile Kontraktionen erreicht. Nach Resorption werden maximale Plasmaspiegel etwa sieben Stunden nach Einnahme erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 15 bis 19 %. Darifenacin wird in der Darmwand und in der Leber über CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 13 bis 19 Stunden. Die Metaboliten von Darifenacin werden im Verhältnis 60:40 über Urin und Fäzes ausgeschieden (3–6).

## Wirksamkeit

In einer Studie mit 561 Patienten mit seit mindestens sechs Monaten bekannten Symptomen einer überaktiven Blase erhielten diese entweder 3,75 mg, 7,5 mg oder 15 mg Darifenacin oder Placebo über zwölf Wochen, eine signifikante Besserung der Symptome gegenüber Placebo trat unter den Darifenacin-Dosen von 7,5 mg und 15 mg täglich auf. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Inkontinenzepisoden pro Woche (Medianwerte). Innerhalb von zwölf

Wochen konnten diese unter Placebo von 16,6 auf 9,0, unter 3,75 mg Darifenacin täglich von 16,0 auf 7,4, unter 7,5 mg täglich von 16,3 auf 7,3 und unter 15 mg täglich von 17,0 auf 6,6 gesenkt werden. Die mediane Differenz der Inkontinenzepisoden zu Placebo war unter 7,5 mg und 15 mg statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) (7). Valide Vergleichsstudien, die eine Überlegenheit von Darifenacin gegenüber anderen Anticholinergika zeigen, fehlen.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;4;7)

- Nebenwirkungen:
  - Sehr häufig: Mundtrockenheit, Obstipation (Blockade von M3-Rezeptoren),
  - häufig: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, trockene Augen,
  - gelegentlich: Bluthochdruck, Dyspnoe, Durchfall, Hautausschlag, Juckreiz, Harnverhaltung, Harnwegsinfektion, Impotenz, Vaginitis, Sehstörungen, Geschmacksveränderung, unfallbedingte Verletzung, Asthenie, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Schwindel, Ödeme in Form von Gesichts- oder peripheren Ödemen, Transaminasenerhöhung.
- Kontraindikationen:
  - Harnverhaltung, Retention des Mageninhaltes, unbehandeltes oder nicht beherrschbares Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh C), schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megakolon, gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmstoffen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ciclosporin, Verapamil),
  - Kinder unter 18 Jahren,
  - Schwangerschaft und Stillzeit.

## Kosten

Darifenacin erhöht ebenso wie der M3-Rezeptor-Antagonist Solifenacin die Kosten der Pharmakotherapie des OAB-Syndroms gegenüber Oxybutynin und Trospiumchlorid.

Anticholinergika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten 4 Wochen [€] <sup>3</sup>
Darifenacin	Emselex <sup>®</sup> retard	7,5	7,5 - 15	45,47 - 52,41
Solifenacin	Vesikur <sup>®</sup>	5	5 - 10	45,66 - 52,60
Oxybutynin	Dridase <sup>®</sup>	15	7,5 - 20	10,73 - 28,62
Oxybutynin	Generikum	15	7,5 - 20	ab 8,63 - ab 23,00
Trospiumchlorid	Spasmex <sup>®</sup>	40	30 - 45	16,24 - 24,36
Trospiumchlorid	Generikum	40	30 - 45	ab 11,17 - ab 16,76
Tolterodin	Detrusitol <sup>®</sup>	4	4	ab 41,90 <sup>4</sup>

Stand Lauertaxe: 15.04.2008; Packungsgrößen: N3; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt

<sup>1</sup>nach ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt 2008, <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation

<sup>3</sup>Die Kostenangaben beziehen sich auf die niedrigste und höchste angegebene Dosierung und bezeichnen keine Kostenspanne.

<sup>4</sup>Importe vorhanden

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Leitlinie Harninkontinenz. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 053/005, Stand: 2004.
2. National Institute for Clinical Excellence: Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG40fullguideline.pdf>. Stand: Oktober 2006. Zuletzt geprüft: 15. April 2008
3. Bayer: Fachinformation "Emselex<sup>®</sup> 15 mg Retardtabletten". Stand: März 2007.
4. Bayer: Fachinformation "Emselex<sup>®</sup> 7,5 mg Retardtabletten". Stand: März 2007.
5. Hedge SS: Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. Br J Pharmacol 2008; 147: S80-S87.
6. Michel MC, Barendrecht MM, Oelke M: Anticholinergika bei überaktiver Blase. Spielt Subtypselektivität eine Rolle? Urologe A 2006; 45: 826-829.
7. EMEA: Emselex<sup>®</sup>: European Public Assessment Report (scientific discussion, 10.10.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/emselex/12256904en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 15. April 2008.