

Der selektive Muskarin-M₃-Rezeptorantagonist Emselex® für ältere Patienten geeignet

Darifenacin zeigt gutes kognitives Sicherheitsprofil bei der Behandlung der hyperaktiven Blase

Patienten im fortgeschrittenen Alter leiden besonders häufig unter hyperaktiver Blase. Durch die Behandlung mit Anticholinergika können ihre kognitiven Fähigkeiten allerdings beeinträchtigt werden (1–3). Studien belegen, dass der selektive Muskarin-M₃-Rezeptorantagonist Darifenacin (Emselex®) bei der Therapie der hyperaktiven Blase die Gedächtnisleistung im Vergleich zu Oxybutynin ER nicht beeinträchtigt (4). Darüber hinaus zeigen die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse einer offenen 2-Jahres-Studie, dass Darifenacin nicht nur über lange Zeit wirksam ist, sondern auch ein gutes Sicherheitsprofil besitzt (5).

Die hyperaktive Blase ist eine weitverbreitete, chronische Erkrankung, bei der die Prävalenz mit dem Alter stetig ansteigt (6). Die Acetylcholin-induzierte Stimulation des muskarinen M₃-Rezeptors und eine damit einhergehende Überaktivität des Detrusor-Muskels sind die Ursache für die Symptome der hyperaktiven Blase (7). Eine selektive Blockierung der M₃-Rezeptoren führt zu geringerer Kontraktion der Blase. Darifenacin wirkt hochspezifisch auf den M₃-Rezeptor und ist daher von Vorteil (8). Andere Muskarinrezeptor-Subtypen sind z.B. im Gehirn (M₁-Rezeptoren) oder im Herz (M₂-Rezeptoren) lokalisiert. Weniger spezifische antimuskarine Medikamente können deshalb zu einer Beeinträchtigung sowohl der kognitiven Fähigkeiten als auch der kardialen Funktion (Tachykardie) führen. Gerade bei älteren Patienten ist eine Komorbidität häufiger anzutreffen. Viele Medikamente, die älteren Patienten verabreicht werden, haben anticholinerge Effekte. Diese Tatsache muss bei der Verabreichung der Medikamente berücksichtigt werden. Besonderes Augenmerk gilt vor allem einer möglichen Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen. Das Kurzzeitgedächtnis scheint dabei besonders empfindlich auf nicht-selektive Anticholinergika anzusprechen (9).

Gutes kognitives Sicherheitsprofil

Eine Studie, die Darifenacin gegenüber Oxybutynin ER verglich, zeigte ein eindeutiges, positives Ergebnis für Darifenacin (4). Insgesamt 150 gesunde Probanden zwischen 60 und 83 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre) wurden

über drei Wochen hinweg anhand der Assoziation von Gesicht und Namen getestet. Die Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten 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 Darifenacin, das für beide Tagesdosen keinen signifikanten Unterschied in der Gedächtnisleistung im Vergleich zu Plazebo bei den Probanden bewirkte, schränkte Oxybutynin ER bereits in Woche 2 und 3 die Gedächtnisleistung der Probanden deutlich ein. Der Effekt von Oxybutynin ER auf die Gedächtnisleistung entsprach dabei einer Alterung des Gehirns um 10 Jahre!

Wirksam und gut verträglich in der Langzeitbehandlung

Über einen Zeitraum von zwei Jahren untersuchte eine multizentrische, nicht vergleichende, offene Langzeitstudie mit Darifenacin 716 Patienten mit einer hyperaktiven Blase (5). Die Patienten hatten zuvor eine von zwei randomisierten und plazebokontrollierten Doppelblindstudien beendet (sogenannte «Feeder-Studien»), bei denen sie 12 Wochen lang mit Darifenacin oder Plazebo behandelt wurden. Der Altersdurchschnitt in der Studie lag bei 57,3 Jahren, 85% der Patienten waren Frauen. Die Patienten der 2-Jahres-Studie erhielten in den ersten zwei Wochen einmal täglich 7,5 mg Darifenacin, danach konnte die Dosis bei Bedarf auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. Die Wirksamkeit der Behandlung in der Langzeitstudie wurde auf-

grund der Veränderungen der Ausgangswerte in den Feeder-Studien bestimmt. Die untersuchten Parameter waren unter anderem die Inkontinenzepisoden pro Woche und tägliche Miktionsfrequenz. In der 2-Jahres-Studie blieb die signifikante Verbesserung der untersuchten Parameter ($p < 0,001$), die bereits nach drei Monaten in der Feeder-Studie erreicht worden war, zu allen Zeitpunkten erhalten oder konnte sogar noch gesteigert werden. Darifenacin war in der Langzeitstudie ausserdem gut verträglich. Von den 716 Patienten nahmen 66% bis zum Schluss an der Studie teil. Die meisten Therapieabbrüche traten während der ersten drei Monate der Studie auf. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren die klassischen Nebenwirkungen anticholinerg wirksamer Substanzen – trockener Mund und Verstopfung. In der Langzeitstudie verringerten sich diese aber nach drei Monaten deutlich und führten nur bei 1,3% bzw. 2,4% der Patienten zu einem Abbruch der Therapie.

Bericht und Kommentar: H+O communications ag, Baar

Referenzen:

1. Tune L et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992; 149(10): 1393–1394.
2. Katz I et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(1): 8–13.
3. Mulsant B et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(2): 198–203.
4. 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.
5. 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.
6. Milsom I et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–766.
7. Fetscher C et al. M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 641–644.
8. Jha S et al. Treatment of overactive bladder in the aging population: focus on darifenacin. *Clin Intervent Aging* 2006; 1(4): 309–316.
9. Kay G et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *JAGS* 2005; 53: 2195–2201.
10. 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.

«Bei der Behandlung der hyperaktiven Blase ist die Selektivität wichtig, um eine kognitive Beeinträchtigung zu vermeiden.»

Kommentar von Prof. Bernhard Schüssler, Chefarzt Neue Frauenklinik, Kantonsspital Luzern

Bei älteren Patienten muss beachtet werden, dass Anticholinergika nicht nur die typischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Verstopfung verursachen, sondern durchaus auch auf das zentrale Nervensystem einwirken können. Dieser Effekt kann durch weitere Medikamente mit anticholinergischer Wirkung, welche vielen Medikamentengruppen eigen ist, verstärkt werden. 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 (10). In dieser longitudinalen Kohortenstudie 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».

Fazit aber ist: Wer viele Medikamente einnimmt, wie das häufig bei älteren Patienten der Fall ist, der ist mit den Medikamenten gegen eine hyperaktive Blase zusätzlich gefährdet. M₃-spezifische Medikamente wie Darifenacin zeigen keine Wirkung auf die M₁-Rezeptoren, die überwiegend im Zentralnervensystem sitzen. Ausserdem gilt zu beachten, je älter der Patient, desto grösser wird die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Darifenacin ist 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.

Die Bedeutung des Problems der kognitiven Beeinträchtigung durch anticholinerge Substanzen wird den behandelnden Ärzten immer bewusster. 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.

Kurzfachinformation

EMSELEX® (Darifenacin) Z: Retardtabletten zu 7,5 mg u. 15 mg Darifenacin. **I:** Behandlung der hyperaktiven Blase mit den Symptomen Harndrang, Drang-Inkontinenz und häufige Miktionsfrequenz. **D:** Anfangsdosis 7,5 mg/d. Ist eine stärkere Linderung der Symptome nötig, kann die Dosis nach individuellem Ansprechen auf 15 mg/d erhöht werden. **KI:** Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder Hilfsstoffe. Harnverhalten, Magenentleerungsstörung, nicht eingestelltes Engwinkelglaukom, Myasthenia Gravis, schwere Leberfunktionsstörung, schwere ulzerative Colitis, toxisches Megakolon, gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren und starken P-Glykoproteininhibitoren. **VM:** Vorsicht bei Pat. mit autonomer Neuropathie, Hiatushernie, klinisch relevanter Obstruktion im Blasenbereich, Risiko des Harnverhaltens, hochgradiger Obstipation oder Obstruktion im Gastrointestinaltrakt (z.B. Pylorusstenose), bei Pat., die wegen Engwinkelglaukom behandelt werden. Nicht geeignet bei Laktaseinsuffizienz, Galaktosämie oder mit Glukose-/ Galaktosemalabsorptionssyndrom. Andere Gründe für häufiges Wasserlassen (Herzversagen oder Nierenerkrankung) vor Behandlungsbeginn abklären. Bei bestehender Harnwegsinfektion angemessene antibakterielle Behandlung einleiten. Bei Pat. mit Risiko für reduzierte gastrointestinale Motilität, gastro-ösophagelem Reflux, und/oder bei Patienten, die derzeit Arzneimittel einnehmen, die Ösophagitis verursachen oder verschlimmern können (wie z.B. orale Bisphosphonate) mit Vorsicht anwenden. Die Behandlung kann möglicherweise Symptome im Zusammenhang mit einer Erkrankung der Gallenblase maskieren. **IA:** Wirkung anderer Arzneimittel auf Darifenacin: CYP2D6-Inhibitoren, starke CYP3A4-Inhibitoren und starke P-Glykoprotein-Inhibitoren können die Plasmaspiegel von Darifenacin erhöhen. Bei CYP3A4-Induktoren ist mit erniedrigten Plasmakonzentrationen von Darifenacin zu rechnen. **Wirkung von Darifenacin auf andere Arzneimittel:** Vorsicht bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben. Darifenacin zeigt eine moderate Erhöhung des Wirkstoffspiegels für das CYP3A4-Substrat Midazolam. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit antimuskarinischen Eigenschaften kann zu einer Verstärkung der therapeutischen Effekte und der unerwünschten Wirkungen führen. **UW:** Sehr häufig: Mundtrockenheit, Obstipation. Häufig: Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, trockene Augen.

Gelegentlich: Asthenie, Trauma, Hypertonie, Diarrhö, Flatulenz, Stomatitis ulcerosa, erhöhte SGPT und SGOT, Ödeme, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Denkstörung, Schwindel, Rhinitis, vermehrtes Husten, Dyspnoe, trockene Haut, Rash, Pruritus, Schwitzen, Sehstörung, Geschmacksveränderung, Störungen der Harnwege, Impotenz, Harnwegsinfekt, Vaginitis, Blasen-schmerz. **P:** Retardtabletten zu 7,5 mg und 15 mg: 14* und 56* Tabletten. Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

*kassenzulässig.

Weitere Informationen bei:

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Tel. 044-465 81 11
www.bayerscheringpharma.ch

und

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