

Überaktive Blase -

aktuelle Daten zu

Darifenacin (Emselex(R)).

Vortragzusammenfassung

Symposium Dresden

9.-10.11.2007

Klotz T

Blickpunkt der Mann 2008; 6

(Sonderheft 1), 29-30

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Überaktive Blase – aktuelle Daten zu Darifenacin (Emselex®)

Vortragsumfassung Symposium Dresden 9.–10.11.2007

T. Klotz

■ Einleitung, Definition und Epidemiologie

Die überaktive Blase (OAB) stellt ein häufiges Problem in der urologischen Praxis dar. Kennzeichnend sind folgende Symptome: Imperativer Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Auftreten von Inkontinenzsymptomen und verkürzte Miktionswarnzeit. In Deutschland sind mehr als 6.000.000 Menschen betroffen. Aus Scham und Angst vor peinlichen Situationen sind viele Patienten in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt [1]. Die ökonomischen Folgekosten einer OAB liegen im Milliardenbereich und sind mit den Kosten von anderen chronischen Erkrankungen wie Demenz und Diabetes mellitus vergleichbar [2].

Die Gesamtprävalenz des Syndroms der überaktiven Blase ist bei beiden Geschlechtern gleich ausgeprägt und steigt kontinuierlich mit dem Alter an. In der Altersklasse der über 70jährigen Patienten sind ca. 25–30 % aller Menschen betroffen. Unterteilt man die altersabhängigen Prävalenzdaten in Patienten mit Dranginkontinenz und Patienten ohne Dranginkontinenz, ergeben sich geschlechtsspezifische Differenzierungen. So sind hauptsächlich Frauen von dem Syndrom der überaktiven Blase mit Dranginkontinenz betroffen. Es leiden ca. 20 % aller Frauen der Altersklasse der über 70jährigen unter Inkontinenzbeschwerden bei OAB. Dagegen sind bei den über 70jährigen Männern nur 8–10 % betroffen. Bei der geschlechtsspezifischen Prävalenz der OAB ohne Dranginkontinenz sind allerdings die Männer deutlich häufiger betroffen: So sind in der Altersklasse der über 70jährigen ca. 20 % aller Männer und nur ca. 12 % aller Frauen betroffen [3].

■ Blasenkontraktion und Detrusorhyperaktivität

Nach dem gegenwärtigen Konzept wird die normale Blasenkontraktion ausge-

löst durch Freisetzung von Acetylcholin aus cholinergen Nervenendigungen [4–6]. Hierdurch erfolgt die Stimulation der Muskarinrezeptoren des Detrusors. Bezüglich der Muskarinrezeptoren sind M1- bis M5-Rezeptoren bekannt. Für die Miktions sind vor allem M2- und M3-Rezeptoren relevant, wobei die M3-Rezeptoren wahrscheinlich die größte Relevanz für die Detrusorkontraktilität aufweisen. Dies wurde bei sogenannten M3-Knock-out-Mäusen gezeigt. Bei diesen Mäusen ohne M3-Rezeptoren ist die Detrusorkontraktilität nach Stimulation der Muskarinrezeptoren extrem vermindert [6, 7].

■ Verteilung der Muskarinrezeptoren im Körper

M1-Muskarinrezeptoren kommen beim Menschen vor allem im Gehirn (Hirnrinde, Hypothalamus etc.) vor. Kognitive Funktionen und Gedächtnis werden hierdurch beeinflusst. M2-Rezeptoren sind u. a. im Herzen ausgeprägt sowie im Magensphinkter. M3-Rezeptoren kommen in Blasendetrusor, Darmmuskulatur, Speicheldrüse und Tränendrüse vor. M4-Rezeptoren sind u. a. im zentralen Nervensystem zu finden. M5-Rezeptoren treten u. a. im Ziliarmuskel des Auges auf [8, 9].

■ Verfügbare therapeutische Maßnahmen bei überaktiver Blase

Neben Verhaltenstherapie (Blasentraining, Beckenbodentraining, Bio-Feedback) sind Sicherheitsmaßnahmen und Hilfsmittel (Windeln, Vorlagen) sowie die Pharmakotherapie durch antimuskarinerge Substanzen (z. B. Oxybutynin, Tolterodin, Darifenacin, Solifenacin, Trospium, Propiverin etc.) weit verbreitet. Die anticholinerge Pharmakotherapie stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Invasive Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten, die nicht auf

die Pharmakotherapie ansprechen, sind die Botulinumtoxin-Injektionstherapie sowie die Neuromodulation mit Stimulation des Sakralnervs (meist S3) oder in ausgeprägten Fällen sehr selten die chirurgische Blasenaugmentation. Für die Pharmakotherapie mit anticholinergen Substanzen ist u. a. bisher kennzeichnend, dass eine geringe Patientencompliance besteht. Es kommt zu häufigen Behandlungsabbrüchen, insbesondere wegen anticholinergen Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Gedächtnisleistungen, Schwindel etc.) [4, 8, 10].

■ Rationale für Rezeptorselektivität

Die Rationale für eine selektive M3-Rezeptorblockade ergibt sich somit v. a. aus den systemischen Nebenwirkungen der älteren, relativ unspezifischen Anticholinergika. Eine M3-Rezeptorblockade hätte somit v. a. bezüglich des Nebenwirkungsprofils und der Patientencompliance Vorteile, was das Syndrom der überaktiven Blase angeht. Darifenacin ist gekennzeichnet durch die höchste relative M3-Selektivität aller anticholinergischer Substanzen.

■ Gedächtnisstörungen und Darifenacin

Bekannt ist, dass sowohl Gedächtnisstörungen als auch die Prävalenz der überaktiven Blase im Alter kontinuierlich zunehmen. Insofern sind Patienten mit der Symptomatik der überaktiven Blase häufig älter und weisen Begleitmorbiditäten auf. Die zentral-venöse Beeinflussung von nicht-selektiven anticholinergen Substanzen ist gut belegt. Dies verwundert nicht, da M1-Muskarinrezeptoren in mehreren Bereichen des zentralen Nervensystems vorkommen (u. a. Hippokampus, Hypothalamus, Neokortex etc.). Weiterhin ist für die Behandlung von älteren Patienten be-

deutend, dass die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke im Alter reduziert ist [11, 12]. Dies bedeutet, dass v. a. bei Hochbetagten nicht von einer vergleichbaren Blut-Hirn-Schranke wie bei jüngeren Patienten ausgegangen werden kann [5, 6, 12]. Aus diesem Grund ist wahrscheinlich, dass antimuskarinerge Substanzen mit niedriger Affinität zu M1-Rezeptoren eine geringere kognitive Beeinträchtigung als unspezifische Muskarinrezeptorhemmer verursachen. Weiterhin bedeutend ist, dass bei älteren Menschen aufgrund der Multimorbidität häufig Begleitmedikationen bestehen, wobei eine Reihe von Medikamenten (Antiarrhythmika, Antihistaminika, Ulkusmedikamente, Antidepressiva) ebenfalls anticholinerge Eigenschaften aufweisen und bei zusätzlicher anticholinergener Medikation bezüglich einer überaktiven Blase sich die anticholinergen Effekte auf die Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit potenzieren können. Eine aktuelle Studie hat die Gedächtnisleistung unter Therapie mit anticholinergen Substanzen (Oxybutynin, Darifenacin) im Vergleich zu Placebo untersucht. Hier zeigt sich, dass unter Darifenacin-Behandlung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gedächtnisleistung vs. Placebo auftreten. Bei Oxybutynin war die Genauigkeit der Gedächtnisleistung im Gesichter-, Namen- und Assoziations-test signifikant vermindert [13]. Insofern ist die M3-Selektivität von Darifenacin insbesondere bei älteren Patienten, was die Gedächtnisleistung angeht, zu betonen und stellt einen therapeutischen Vorteil dar [13].

■ Wirksamkeit von Darifenacin beim Syndrom der überaktiven Blase

In kontrollierten Studien zeigt sich gegenüber Placebo eine deutliche Reduktion der Drangepisoden bei dem Syndrom der überaktiven Blase. Neuere Studien gehen von einer Reduktion um ca. 25 % aus (Placebo ca. 10 %). Die Inkontinenzepisoden sind ebenfalls unter anticholinergener Medikation mittels Darifenacin deutlich reduziert. Hier geht die Datenlage von einer 75%igen Reduktion der Inkontinenzepisoden vs. Placebo 45 % aus [14].

■ Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Darifenacin

Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Darifenacin sind bezüglich Mundtrockenheit und Obstipation gut vergleichbar mit einer klassischen anticholinergen Medikation. Verschwommenes Sehen und Schwindel kommen aufgrund der M3-Rezeptorselektivität praktisch nicht vor. In Verträglichkeitsstudien und Nebenwirkungsuntersuchungen zeigt sich als häufigste Nebenwirkung Obstipation in ca. 21 % sowie Mundtrockenheit in ca. 19 %. Die Therapie-Abbruchraten wegen Unverträglichkeit betragen ca. 7 % [3, 13, 14].

■ Metabolismus von Darifenacin

98 % der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. Es besteht im „steady state“ eine absolute Bioverfügbarkeit von 15–19 %. Die kontrollierte Freigabe der verwendeten Formulierungen *in vitro* verläuft über ca. 18 Stunden, die Halbwertszeit beträgt ca. 12,6–18,7 Stunden. Es besteht ein ausgeprägter First-pass-Metabolismus in der Leber, wobei Nahrungsaufnahme im „steady state“ keinen Einfluss aufweist.

■ Stufentherapie – Syndrom der überaktiven Blase

Die anticholinerge Medikation stellt eindeutig bei entsprechender Vordiagnostik (U-Status, RH-Kontrolle, Zystoskopie, eventuell Urodynamik) die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Unverträglichkeit oder bei Therapieversagen ist dann eine Botulinumtoxin-Injektionstherapie und Neuromodulation zu diskutieren. Da es sich aber hier bereits um invasive Behandlungen handelt, ist eine ausgedehnte urologische Abklärung mit urodynamischer Untersuchung indiziert.

■ Fazit

Das Syndrom der überaktiven Blase ist ein häufiges urologisches Krankheitsbild, von dem sehr viele Patienten betroffen sind. Dies gilt für Männer wie für Frauen. Bei Männern ist immer eine relevante subvesikale Obstruktion auszuschließen. Insbesondere ältere Patienten

mit OAB-Syndrom sind in ihren sozialen Aktivitäten deutlich eingeschränkt. Darifenacin ist eine Bereicherung des therapeutischen Armamentariums bei überaktiver Blase. Entscheidender Vorteil ist die M3-Selektivität, wobei das zerebrale und kardiale Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo ist. Entscheidend ist die enge urologische Kontrolle und Therapieüberwachung mit entsprechender Begleitung des Patienten.

Literatur:

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–49.
- Klotz T, Brüggengjürgen B, Burkart M, Resch A. The economic costs of overactive bladder in Germany. *Eur Urol* 2007; 51: 1654–63.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 988–93.
- Napier C, Gupta P. Darifenacin is selective for the human recombinant M3 receptor subtype. *NeuroUrol Urodyn* 2002; 21: A445.
- Pakulski C, Drobnik L, Millo B. Age and sex as factors modifying the function of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Med Sci Monit* 2000; 6: 314–8.
- Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9579–85.
- Andersson KE. Potential benefits of muscarinic M3 receptor selectivity. *Eur Urol Suppl* 2002; 1: 23–8.
- Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43: 1–5.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
- Crook TH, Lebowitz BD, Pirozzolo FJ, Zappala G, Cavarzeran F, Measso G, Massari DC. Recalling names after introduction: changes across the adult life-span in two cultures. *Dev Neuropsychol* 1993; 9: 103–13.
- Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res* 2004; 145: 59–66.
- Kay G, Crook T, Rekeida L, Lima R, Ebinger U, Arquinoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50: 317–26.
- Foote JE. Darifenacin. A highly M3 selective muscarinic receptor antagonist, is effective and well tolerated by elderly patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: S126.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Theodor Klotz, MPH,
Klinik für Urologie und
Kinderurologie, Klinikum Weiden,
D-92637 Weiden, Söllnerstraße 16,
E-Mail: theodor.klotz@kliniken-
nordoberpfalz.g

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](#)