

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)



Urologische Spasmolytika Anticholinergika

Zu den Reizsymptomen des unteren Harntrakts („Überaktive Blase“) gehören: Blasenhypersensitivität („sensorische Urge“), Detrusorüberaktivität („motorische Urge“) und hyperbare Blase („low compliance bladder“). Die Behandlung der idiopathischen Formen folgt den Regeln einer Stufentherapie.

Nach frustraner Verhaltenstherapie und Biofeedback-Methoden können neurotrope und myotrope Spasmolytika eingesetzt werden.

In der Regel gilt für diese Medikamente eine enge Wirkung-Nebenwirkung-Korrelation. Hinsichtlich der Symptomverbesserung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen. Daher können und sollen primär die älteren, kostengünstigen Wirkstoffe eingesetzt werden. Da die Wirkung der zur Verfügung stehenden Anticholinergika gegenüber Placebo relativ gering ist, sollte eine Therapie über längere Zeit nur bei eindeutig positiver Wirkung erfolgen, um Patienten/innen nicht unnötigen Nebenwirkungen auszusetzen. Bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit) können als therapeutischer Versuch andere Vertreter der Wirkstoffgruppe eingesetzt werden. Belege für eine systematische Überlegenheit der neueren Wirkstoffe fehlen jedoch.

Indikation

Syndrom der überaktiven Blase

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–6)

- Bei den Symptomen einer überaktiven Blase (OAB) geht die Diagnostik in der allgemeinärztlichen Praxis jeder Therapie und Entscheidung zu speziellen, invasiven oder kostspieligen Untersuchungen voran. Abhängig vom Ergebnis der hausärztlichen Untersuchung sollte eine fachärztliche Vorstellung folgen (Urologe, Gynäkologe). Das Ziel der fachärztlichen Untersuchung ist die Unterscheidung der idiopathischen Form der OAB von symptomatischen (sekundären) Reizzuständen der Blase. Ätiologisch relevante Faktoren für Reizsymptome sind Harnwegsinfekte, anatomische Anomalien, Fremdkörper, Tumoren, eine infravesikale Obstruktion und neurologische Krankheitsbilder. Die Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt durch eine Blasendruckmessung, wobei zu beachten ist, dass > 30 % aller Patienten/innen Mischformen der Inkontinenz aufweisen.
- Erst wenn konservative Behandlungsmaßnahmen wie Wahrnehmungsschulung, Training des Trinkverhaltens, Miktions- und Beckenbodentraining bei der überaktiven Blase keinen Behandlungserfolg zeigen oder aufgrund der Patient compliance nicht erfolversprechend erscheinen, sollte eine spezifische Pharmakotherapie erfolgen.
- In erster Linie sollten Anticholinergika bei der symptomatischen medikamentösen Therapie der überaktiven Blase eingesetzt werden. Dies gilt auch dann, wenn urodynamisch das OAB-Syndrom mit anderen Harninkontinenzformen kombiniert auftritt.
- Es liegt keine hinreichende Evidenz dafür vor, dass bestimmte Anticholinergika den anderen hinsichtlich der Verbesserung der OAB überlegen sind. Gleiches gilt für die Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität. Mittel der ersten Wahl sind die älteren, kostengünstigen Anticholinergika. Andere Anticholinergika gelten als Mittel der zweiten Wahl (Reserve) und sollten nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.
- Eine langfristige Behandlung (> 3 Monate) der OAB mit Anticholinergika sollte nur bei eindeutiger Verbesserung der klinischen Symptomatik erfolgen, um Patienten nicht unnötigerweise unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auszusetzen.
- Die für die Anticholinergika typischen UAW wie Mundtrockenheit, Obstipation und Tachykardie sowie Harnverhalt und Verschlechterung eines Glaukoms treten bei allen Wirkstoffen auf. Darreichungen in re-

tardierter Form oder als einmal tägliche Gabe zeigen geringere Raten an Mundtrockenheit, die Therapieab-

bruchraten unterscheiden sich aber nicht.

Kosten

| Anticholinergika | | | | |
|-------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Wirkstoff | Präparat | DDD-Angaben (mg) ¹ | Dosis (mg/Tag) ² | Kosten für 1 Monat [€] ³ |
| Darifenacin | Emselex® 7,5 mg, 15 mg Retardtabletten | 7,5 | 7,5 – 15 | 43,19 – 47,40 |
| Fesoterodinfumarat | Toviaz® 4 mg, 8 mg Retardtabletten | 4 | 4 – 8 | 35,19 – 38,58 |
| Oxybutyninhydrochlorid | Dridase® 5 mg Tabletten | 15 | 7,5 – 20 | 12,07 – 32,18 |
| Oxybutyninhydrochlorid | Generikum, 5 mg Tabletten | 15 | 7,5 – 20 | 10,11 – 23,07 |
| Propiverinhydrochlorid | Mictonorm Uno® 30 mg, 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 | 30 – 45 | 35,48 – 49,93 |
| Propiverinhydrochlorid | Mictonorm® 15 mg überzogene Tabletten | 30 | 30 – 45 | 33,48 – 50,22 |
| Propiverinhydrochlorid | Generikum, 15 mg Filmtabletten | 30 | 30 – 45 | 28,94 – 43,41 |
| Solifenacinsuccinat | Vesicare® 5 mg, 10 mg Filmtabletten ⁴ | 5 | 5 – 10 | 29,35 – 46,65 |
| Trospiumchlorid | Spasmex® 30 mg TC Filmtabletten; | 40 | 30 – 45 | 17,44 – 26,16 |
| | Spasmolyt® 30 mg teilbare Filmtabletten | | | 14,06 – 21,09 |
| Trospiumchlorid | Generikum, 30 mg Tabletten | 40 | 30 – 45 | 16,28 – 24,41 |
| Trospiumchlorid | Urivesc® 60 mg Retardkapseln | 40 | 60 | 19,09 |
| Tolterodin(R,R)-tartrat | Detrusitol® 1 mg, 2 mg Filmtabletten | 4 | 2 – 4 | 38,60 – 41,11 |
| Tolterodin(R,R)-tartrat | Generikum, 1 mg, 2 mg Filmtabletten | 4 | 2 – 4 | 29,33 – 30,47 |
| Tolterodin(R,R)-tartrat | Tolterodin Pfizer retard® 2 mg, 4 mg Hartkapseln | 4 | 2 – 4 | 29,12 – 34,73 |
| Tolterodin(R,R)-tartrat | Generikum, 4 mg Hartkapseln retardiert | 4 | 4 | 34,73 |

Stand Lauertaxe: 15.07.2013;

¹nach (7) für orale Darreichungsformen; ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; die Kostenangaben beziehen sich auf die niedrigste und höchste angegebene Dosierung und bezeichnen keine Kostenspanne; ⁴kostengünstiger Import des Originalpräparates Vesikur®.

Wirkungsweise (8–16)

Zahlreiche Anticholinergika sind für die Behandlung der OAB zugelassen. Sie hemmen Muskarin-Rezeptoren, von denen fünf verschiedene Typen bekannt sind (M1 bis M5). Anticholinergika reduzieren die Überaktivität des Detrusors. Alle Wirkstoffe weisen die typischen anticholinergen Nebenwirkungen auf. Die Hemmung muskarinischer Rezeptoren in anderen Organen verursacht die bekannten Effekte wie z. B. Mundtrockenheit, Trockenheit der Augen, Obstipation, Schläfrigkeit oder Verwirrungszustände, Visusstörungen sowie eine Zunahme der Herzfrequenz. Rezeptorantagonisten mit höherer Selektivität für M3-Rezeptoren wurden mit dem Ziel einer günstigeren Wirkung-Nebenwirkung-Relation entwickelt. Allerdings finden sich M3-Rezeptoren auch in den Speicheldrüsen und im Darm. Somit unterscheiden sich die Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Rezeptor-Selektivität. Hinsichtlich ihrer klinischen Effektivität sind sie jedoch vergleichbar.

Darifenacin

Darifenacin ist ein Muskarin-M3-Rezeptor-Antagonist, der die Muskarinrezeptoren am Detrusor blockiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 15–19 %. Darifenacin wird in der Darmwand und in der Leber über CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt 13–19 Stunden. Die Metaboliten von Darifenacin werden im Verhältnis 60:40 über Urin und Fäzes ausgeschieden.

Fesoterodin

Fesoterodin ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist, der durch Plasmaesterasen zu seinem primär aktiven Metaboliten, 5-Hydroxymethyltolterodin (5-HMT), hydrolysiert wird. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten beträgt 52 %. Die HWZ des aktiven Metaboliten liegt bei ca. 7–9 Stunden. Fesoterodin wird zu 16 % als 5-HMT über die Nieren ausgeschieden, der größere Teil von 5-HMT wird über die Leber metabolisiert.

Oxybutynin

Oxybutyninhydrochlorid hat eine direkte anticholinerge und spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Harnblase. Die Bioverfügbarkeit ist aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus gering und liegt bei

2–11 %. Die HWZ beträgt sowohl für den Wirkstoff als auch für den aktiven Metaboliten 2–3 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend nach Verstoffwechslung in der Leber. Die entstandenen Metaboliten werden mit dem Urin eliminiert.

Propiverinhydrochlorid

Propiverinhydrochlorid führt zur muskulotropen Spasmodolyse durch Hemmung des Kalzium-Einstroms und Modulation des intrazellulären Kalziums in der glatten Muskulatur der Harnblase. Die Bioverfügbarkeit beträgt 40,5 %. Der Abbau von Propiverinhydrochlorid erfolgt über intestinale und hepatische Enzyme, die Ausscheidung zu 60 % über den Urin und zu 21 % über die Fäzes. Die HWZ liegt bei 4 Stunden.

Solifenacin

Solifenacin ist ein kompetitiver muskarinerges Rezeptorantagonist mit geringer M3-Rezeptor-Selektivität, der die Kontraktion des Detrusormuskels abschwächt. Die Bioverfügbarkeit beträgt 88 %. Die HWZ beträgt 50–55 Stunden, die Metabolisierung erfolgt vorwiegend über die Leber. Solifenacin und seine Metaboliten werden zu 70 % renal eliminiert, 23 % der Dosis werden fäkal ausgeschieden.

Tolterodin

Tolterodin ist ein spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist, der die Detrusorkontraktionen hemmt. Der 5-Hydroxymethyl-Metabolit von Tolterodin gleicht in seiner pharmakologischen Wirkung der Ausgangssubstanz. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 17 % und 65 %. Die HWZ beträgt 2–10 Stunden. Es wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Die Elimination erfolgt zu 77 % renal und zu 17 % über die Fäzes.

Tropiumchlorid

Tropiumchlorid besitzt eine Affinität zu den M1-, M2- und M3-Rezeptoren. Tropiumchlorid vermindert den Tonus der glatten Muskeln im Bereich des Magen-Darm- und des Urogenitaltraktes. Die HWZ beträgt bei oraler Verabreichung durchschnittlich 5–18 Stunden. Tropiumchlorid wird vorwiegend unverändert renal ausgeschieden.

Wirksamkeit (8–15)

Darifenacin

In einer Studie mit 561 Patienten mit seit mindestens sechs Monaten bekannten Symptomen einer OAB erhielten die Patienten entweder 3,75 mg, 7,5 mg oder 15 mg Darifenacin oder Placebo über zwölf Wochen. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Inkontinenzepisoden pro Woche (Medianwerte). Diese wurden 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. Die mediane Differenz der Inkontinenzepisoden zu Placebo war nur unter 7,5 mg und 15 mg statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Fesoterodin

In einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie wurde Fesoterodin 4 mg und 8 mg täglich im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen an 836 Patienten (76 %) untersucht. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Miktionen/24 h (Ausgangswert 12,4). In der Placebogruppe lag die Abnahme bei durchschnittlich 1,08, unter 4 mg Fesoterodin bei 1,61 ($p = 0,032$) bzw. 8 mg Fesoterodin bei 2,09 ($p < 0,001$).

Oxybutynin

In einer randomisierten und kontrollierten, multizentrischen, doppelblind durchgeführten Studie mit 154 Patienten

wurde Oxybutynin gegen eine Referenzsubstanz (Propanthelin) und Placebo geprüft. Nach vier Wochen hatte sich das mittlere Blasen­volumen bei der ersten unwillkürlichen Detrusorkon­traktion unter Oxybutynin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht (+51,07 ml vs. -9,7 ml, $p = 0,026$).

Propiverinhydrochlorid

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 366 Patienten mit Urge-Inkontinenz Propiverinhydrochlorid 15 mg dreimal täglich, Oxybutynin zweimal 5 mg pro Tag oder Placebo über vier Wochen. Bei der Zystometrie zeigte sich unter den Verums­substanzen eine vergleichbare Zunahme der maximalen Blasenkapazität ohne vermehrte Restharnbildung. Unter Propiverinhydrochlorid besserte sich der Gaudenz-Urge-Score und die Beschwerden nahmen – ähnlich wie in der Oxybutynin-Gruppe – signifikant ab.

Solifenacin

In einer Phase-III-Studie erhielten 1077 Teilnehmer entweder Placebo, 5 mg oder 10 mg Solifenacin einmal täglich oder zweimal täglich 2 mg Tolterodin über zwölf Wochen. Verglichen mit Placebo (-1,41; -32,7 %) ging die Zahl der

Drangepisoden unter Solifenacin 5 mg (-2,85; -51,9 %) und 10 mg (-3,07; -54,7 %; $p < 0,001$) signifikant zurück, aber nicht unter Tolterodin (-2,05; -37,9 %).

Tolterodin

In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie nahm die Anzahl der Inkontinenzereignisse/Woche (primärer Endpunkt) unter der Behandlung mit 1 x täglich 4 mg Tolterodin ($n = 507$) um 11,8 und unter Placebo um 6,9 Ereignisse ($p < 0,001$) ab.

Trospiumchlorid

In einer Phase-III-Studie mit 564 Patienten (Trospium $n = 280$; Placebo $n = 284$) zeigten die Patienten mit OAB, die Trospiumchlorid erhielten, eine Verbesserung in beiden primären Endpunkten. Die durchschnittlichen täglichen Blasenentleerungen (Ausgangswert 13) wurden nach 12 Wochen unter der Behandlung mit Trospiumchlorid auf 10,3 vs. 11,1 unter Placebo reduziert ($p < 0,001$). Die Zahl der täglichen Episoden der Dranginkontinenz (Ausgangswert 4) nahm nach 12 Wochen Behandlung unter Trospiumchlorid auf 1,7 vs. 2,4 unter Placebo ab ($p < 0,001$).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (8–15)*

Mundtrockenheit, Erhöhung des Augeninnendrucks, Glaukomanfall bei Engwinkelglaukom, Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Lichtscheu, Tachykardie, Hemmung

der Schweißsekretion, Obstipation, Miktionsbeschwerden, Nausea, Dyspnoe, Halluzinationen, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, gastroösophagealer Reflux

Wechselwirkungen

Keine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut. Gleichzeitige Gabe von starken Hem-

mern des CYP3A4 (Ketokonazol oder Makrolidantibiotika) führt zum Anstieg der aktiven Metaboliten.

Kontraindikationen/Anwendungsbeschränkungen

Engwinkelglaukom, subvesikale organische Harnabflussstörungen, Megakolon, mechanische Stenosen im Bereich von Magen und Darm, chronisch-entzündliche Darmer-

krankungen, Leberfunktionsstörungen, Myasthenia gravis, Schwangerschaft und Stillzeit, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Literatur

1. European Association of Urology: Guidelines on Urinary Incontinence: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urinary_Incontinence_LR.pdf. Stand: Februar 2012. Zuletzt geprüft: 15. Juli 2013.
2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Leitlinie Überaktive Blase: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0071_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf. Stand: Juni 2010. Zuletzt geprüft: 15. Juli 2013.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie - Harninkontinenz: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-001_S2_Harninkontinenz_09-2009_09-2014.pdf. Stand: September 2009. Zuletzt geprüft: 15. Juli 2013.
4. 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. Juli 2013.
5. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al.: Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188: 2455-2463.
6. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G et al.: Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005429.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.
8. Fricke U, Klaus W (bis 2010), Fricke U, Beck T (ab 2012) (Hrsg.): Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 1987 bis 2009 zugelassenen Arzneimitteln. Band 1 - 20, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2013.
9. Astellas Pharma: Fachinformation "Vesikur® 5 mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2013.
10. Pfizer: Fachinformation "Toviaz®". Stand: Oktober 2012.
11. Pfleger: Fachinformation "Spasmex® 30 mg TC Filmtabletten". Stand: Oktober 2012.
12. Bayer: Fachinformation "Emselex® 15 mg Retardtabletten". Stand: Januar 2012.
13. Sanofi Aventis: Fachinformation "Dridase® Filmtabletten". Stand: September 2010.
14. Pfizer: Fachinformation "Detrusitol® retard 4 mg Hartkapsel". Stand: September 2012.
15. Apogepha: Fachinformation "Mictonorm Uno® 30 mg". Stand: April 2012.
16. Hedge SS: Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* 2008; 147: S80-S87.

* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

© Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der KBV in Kooperation mit der ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT