

Solifenacin (Vesikur®)

Ein neuer selektiver Muskarin (M₃)-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung der überaktiven Blase

ABSTRACT: In July 2004, the oral muscarinic receptor antagonist solifenacin has been approved for the symptomatic treatment of urge incontinence and/or increased urinary frequency and urgency that often occurs in patients with overactive bladder (OAB) syndrome. Compared to other anticholinergic agents, the substance was shown to have a stronger affinity for the muscarinic (M₃)-receptor prompting the manufacturer to ensure a comparable efficacy but a proposed lower side effect profile. While the majority of efficacy variables was found to be even superior compared to standard anticholinergic therapy with tolterodine, current published study data unfortunately reveal little convincing evidence that solifenacin offers any advantage in tolerability. Furthermore, an increased risk of drug interactions due to CYP_{3A4} metabolism has to be taken into account. However, in consideration of its slightly modified efficacy together with a compliance friendly once-daily application, solifenacin might represent a therapeutic concept in particular for selected OAB patients with insufficient response to tolterodine.

Der orale Muskarinrezeptor-Antagonist Solifenacin hat im Juli 2004 die Zulassung zur symptomatischen Therapie der Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (OAB) auftreten können, erhalten. Verglichen mit anderen anticholinergen Wirkstoffen zeigt die Substanz eine erhöhte Affinität zum muskarinischen M₃-Rezeptor, was den Hersteller dazu veranlasste, ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit anzupreisen. Während sich die Mehrzahl der untersuchten Wirksamkeitsparameter gegenüber der anticholinergen Standardtherapie mit Tolterodin sogar besser darstellen ließ, gibt die aktuelle Studienlage für eine verbesserte Verträglichkeit leider keine überzeugende Evidenz. Darüber hinaus resultiert aus der Metabolisierung der Substanz über das CYP_{3A4}-System ein erhöhtes Interaktionsrisiko. Dennoch könnte Solifenacin, in Anbetracht seines leicht verbesserten Wirkprofils und der Compliancefreundlichen Einmal-Täglich-Gabe, ein geeignetes Therapiekonzept für ausgewählte OAB-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Tolterodin darstellen.

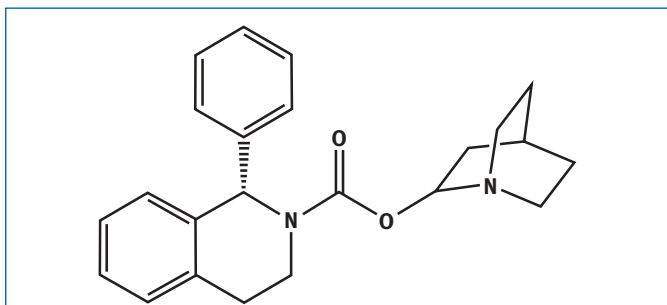


Abbildung 1: Strukturformel von Solifenacin.

Die Internationale Kontinenzgesellschaft definiert als Harninkontinenz allgemein und unspezifisch den unwillkürlichen, d.h. nicht kontrollierbaren Abgang von Urin [1]. Bei **Stressinkontinenz** kommt es in Folge einer Druckerhöhung in der Harnblase zum belastungssynchronen Urinverlust ohne Harndrang (z.B. bei Husten, Niesen, körperlicher Aktivität). Bei **Dranginkontinenz** wird vom Patienten dagegen ein starker, nicht unterdrückbarer Harndrang verspürt, wobei kurze Zeit später ein unwillkürlicher Urinverlust erfolgt. Patienten mit einer **überaktiven Blase** (Synonyme: Urgency-Frequency-Syndrom, overactive bladder (OAB)-Syndrom, instabile Blase, Reizblase) klagen ebenfalls über imperativen Harndrang schon bei geringer Blasenfüllung, ohne dass es jedoch zum unwillkürlichen Urinverlust kommt. Betroffen ist etwa jeder fünfte Erwachsene, vorwiegend im höheren Lebensalter. Die Symptomatik tritt etwa doppelt so häufig auf wie eine motorische Dranginkontinenz [2], allerdings sind die Übergänge fließend. Weitere Leitsymptome sind erhöhte Miktionsfrequenz mit kleinen Urinvolumina, ungewolltes Einnässen und eine Nykturie-bedingte Störung der Nachtruhe. Ursache ist in den meisten Fällen ein **instabiler Blasenwandmuskel** (Musculus detrusor).

Therapie der überaktiven Blase

Überaktive Blase und Dranginkontinenz sind häufig chronifizierte Erkrankungen, die für die Betroffenen eine massive Einschränkung der

Lebensqualität bedeuten und eine **medikamentöse Langzeitbehandlung** erfordern. **Muskarinrezeptor-Antagonisten** (neurotrope Spasmodolytika) und **neurotrop-muskulotrope Spasmodolytika** haben sich bei der Therapie seit langem als wirksam erwiesen [3]. Ziel ist eine Abschwächung oder Verhinderung unwillkürlicher Detrusorkontraktionen. In Deutschland waren bisher Trosipiumchlorid, Tolterodin, Oxybutynin, Propiverin und Flavoxat zugelassen (Tab. 1). Auch wenn einzelne Vergleichstudien eine bessere Effektivität einzelner Medikamente zeigten, ergibt sich hieraus kein konsistentes Bild, was ein Präparat gegenüber den anderen hinsichtlich der Wirksamkeit vorteilhaft erscheinen lässt [3]. Hinzu kommt, dass die bisher eingesetzten Pharmaka aufgrund der vielfach auftretenden **anticholinergen Nebenwirkungen** (insbesondere Mundtrockenheit, Obstipation und Somnolenz) eine nicht zufrieden stellende Compliance aufweisen. Eine therapeutische Alternative soll nun das neue, orale Anticholinergikum **Solifenacin** (Abb. 1) bieten. Es hat im Juli 2004 die Zulassung zur symptomatischen Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können, erhalten. Fast zeitgleich mit Solifenacin wurde Darifenacin (Emselex®; Bayer/Novartis), ebenfalls ein selektiver Muskarin (M₃)-Rezeptor-Antagonist, für die gleiche Indikation zugelassen (Tab. 1).

Wirkmechanismus und Wirksamkeit

Die Harnblase wird parasymphatisch, d.h. cholinerg, innerviert. Nach Ausschüttung von Acetylcholin kommt es über die Stimulation muskarinischer (M₂- und M₃)-Rezeptoren im M. detrusor zu einem Anstieg der **intrazellulären Calcium-Konzentration**. Die Erhöhung der freien intrazellulären Calcium-Konzentration ist letztendlich das entscheidende Signal für die Kontraktion des M. detrusor. Als **kompetitiver, M₃-selektiver Antagonist** vermindert Solifenacin den glattmuskulären Calcium-Anstieg, womit letztendlich die Kontraktion des Blasenwandmuskels abgeschwächt wird. Solifenacin weist nur eine geringe oder keine Affinität zu anderen Muskarin-Rezeptoren (z.B. M₁ und M₂) und Ionenkanälen auf. Präklinische in vivo- und in vitro-Untersuchungen konnten nachweisen, dass Solifenacin gegenüber anderen Organen, im Gegensatz zu den bisher üblichen Substanzen Tolterodin und Oxybutynin, eine relative **Affinität zur Blase** besitzt [5, 6].

Die empfohlene Dosierung von Solifenacin beträgt 5 mg einmal täglich, bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 10 mg erhöht werden. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrung erfolgen. Die **Wirksamkeit** von Solifenacin wurde mittlerweile in mehreren klinischen Studien gezeigt [7]. In einer Phase-3-Studie [6] erhielten mehr als 1000 Teilnehmer über zwölf Wochen entweder einmal täglich Placebo, 5 oder 10 mg Solifenacin, oder zweimal täglich 2 mg Tolterodin. Während einige klinische Parameter, wie Häufigkeit täglicher Blasenentleerungen und das mittlere Entleerungsvolumen, sowohl durch Solifenacin als auch Tolterodin beeinflusst werden, **konnte ein signifikanter Rückgang der Drangepisoden und der Inkontinenzfälle nur unter Solifenacin** beobachtet werden, nicht aber unter Tolterodin. In der Regel war die höhere Solifenacin-Dosis effektiver, allerdings erwies sich bereits die tägliche Einnahme von 5 mg gegenüber der Tolterodin-Standarddosis (2x2mg) hinsichtlich der Wirksamkeit als überlegen. In einer von Cardozo und Mitarbeitern beschriebenen Studie zeigte der neue Muskarin-Antagonist seine Wirksamkeit bei OAB-

Substanzgruppe	Medikament	Handelsname	Tägliche Dosierung
Muskarinrezeptor-Antagonisten (Anticholinergika)	Trospiumchlorid	Spasmolyt	3 x 5–15mg
		Spasmex	
		Trospi	
	Tolterodin	Detrusitol	2 x 1–2mg
		Detrusitol retard	1 x 4mg
Neurotrop-Muskulotrope Spasmolytika (Partielle Anticholinergika)	Solifenacin	Vesikur	1 x 5–10mg
	Darifenacin	Emselex	1 x 7,5–15mg
	Oxybutynin	Dridase	2–4 x 5mg
		Dridase retard	1 x 10 mg
	Propiverin	Mictonorm	2–4 x 15mg
Flavoxat	Mictonetten		
		Spasmuret 200	3 x 200mg

Tabelle 1: Pharmaka zur Behandlung der überaktiven Blase (modifiziert nach Höfner [4]).

Patienten aller Altersgruppen [8]. Auch OAB-Patienten, die nach zwölf Wochen von Tolterodin auf Solifenacin umgestellt wurden, profitierten von der anschließenden Therapie mit dem M₃-spezifischen Antimuskarinikum, was sich in einer weiteren Verbesserung aller Symptome der überaktiven Blase zeigte [9].

Therapeutische Risiken

Solifenacin wird zu 90 Prozent resorbiert, Spitzenplasmakonzentrationen werden 3 bis 8 Stunden nach Einnahme erreicht. Die terminale Halbwertszeit ist mit 45 bis 68 Stunden sehr lang. Solifenacin wird in der Leber hauptsächlich über **CYP3A4**-Enzyme metabolisiert. Dies birgt **zahlreiche Interaktionsrisiken**. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir steigert die AUC von Solifenacin erheblich. In diesen Fällen ist die Tagesdosis auf 5 mg begrenzt. Weitere pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substraten von CYP3A4 mit einer höheren Affinität oder mit CYP3A4-Induktoren sind möglich [10]. Hier birgt beispielsweise auch die gleichzeitige Einnahme einiger Cholesterolsynthese-Enzym-Inhibitoren (Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin), wie sie bei dem betroffenen Patientenkollektiv relativ häufig indiziert ist, ein erhöhtes Interaktionsrisiko. Das Auftreten schwer wiegender unerwünschter Wirkungen (z.B. Rhabdomyolyse) ist unter diesen Umständen ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils können unter der Therapie mit Solifenacin darüber hinaus **dosisabhängig anticholinerge Nebenwirkungen** von leichtem bis mittlerem Schweregrad auftreten. Im Vergleich mit Tolterodin (2 x 2 mg) klagten Patienten nach der Gabe von Solifenacin (1 x 5 mg) tendenziell weniger häufig über einen trockenen Mund (19% vs 14%, 5% unter Placebo). Beim Vergleich mit der höheren Solifenacin-Dosis (10 mg) existiert allerdings kein Unterschied mehr hinsichtlich der Inzidenz von **Mundtrockenheit**. Weitere, meist milde Effekte waren Verstopfung und verschwommenes Sehen, die unter Tolterodin jedoch numerisch seltener waren [6]. Insgesamt konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit zwischen beiden Therapien beobachtet werden. Bei der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel mit anticholinergen Nebenwirkungen ist ebenfalls Vorsicht geboten. Die Anwendung von Solifenacin während der Schwangerschaft und Stillzeit ist zu vermeiden.

Fazit

Solifenacin erweitert das Therapie-Spektrum bei Dranginkontinenz. Als erstes M₃-selektives Anticholinergikum erweist es sich in einer Dosierung von 5 mg und 10 mg als effektive und gut tolerierbare Therapie bei der Symptomatik einer vorliegenden Dranginkontinenz. Solifenacin reduziert die Drangepisoden, erhöht die Blasenkapazität, senkt die Miktionsfrequenz und erhöht das Miktionsvolumen. Für eine gegenüber anderen Anticholinergika verbesserte Verträglichkeit gibt die aktuelle Studienlage allerdings keine überzeugende Evidenz. Ein kleiner Vorteil existiert lediglich in Hinblick auf einige anticholinerge Nebenwirkungen (insbesondere Mundtrockenheit) bei Gabe der niedrigeren Tagesdosis, die allerdings bereits eine vorteilhafte Wirksam-

keit aufweist. Andere unerwünschte Wirkungen wurden unter der Therapie mit dem Vergleichspräparat Tolterodin dagegen sogar weniger häufig beklagt. Wie bei jedem neuen Arzneimittel kann der therapeutische Stellenwert aufgrund fehlender Langzeit-Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen zur Zeit noch nicht abschließend bewertet werden. Die klinische Relevanz der zwar statistisch signifikanten, jedoch geringen Besserungen bei der Dranginkontinenz-Symptomatik durch Solifenacin gegenüber Placebo und anderen Arzneimitteln dieses Indikationsgebietes für die Lebensqualität der Patienten muss noch untermauert werden. Nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse könnte Solifenacin demnach, unter der Berücksichtigung der dargestellten Interaktionsrisiken, durch sein leicht verändertes Wirkungs- / Nebenwirkungsprofil und die Compliance-freundliche Einmal-Tägliche Gabe, ein geeignetes Therapiekonzept für ausgewählte OAB-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Tolterodin darstellen.

Der Autor



Dr. rer. nat. Robert Pape, geboren 1974 in Düsseldorf. Pharmaziestudium 1995–2000 an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Praktisches Jahr in der öffentlichen Apotheke und bei Bayer/Bereich Tiergesundheit in Monheim. 2001 Approbation als Apotheker. 2001–2004 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Karsten Schrör am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie in Düsseldorf. Seit Januar 2005 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation. (Kontakt: paper@uni-duesseldorf.de).

Literaturverzeichnis

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-178.
- Wein AJ, Rovner ES: Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60(5 Suppl 1):7-12.
- Oelke M, de la Rosette JJ, Michel MC, Jonas U: [Medical therapy of urinary incontinence.]. *Internist (Berl)* 2005;46(1):75-82.
- Höfner K: Pathophysiologie der Harninkontinenz; In: Höfner K, Jonas U (eds): *Praxisratgeber Harninkontinenz*. Bremen London Boston, UNI-MED, 2000, pp. 43-63.
- Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, Kobayashi S, Ikeda K, Sato S, Miyata K, Sasamata M: In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004;492(2-3):243-250.
- Chapple CR, Rechberger T, Al Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93(3):303-310.
- Abrams P, Swift S: Solifenacin Is Effective for the Treatment of OAB Dry Patients: A Pooled Analysis. *Eur Urol* 2005;48(3):483-487.
- Cardozo L, Lisek M, Millard R, van Vierssen TO, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM: Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1919-1924.
- Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, Haab F, Ridder AM: Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int* 2005;95(1):81-85.
- Fachinformation Vesikur®. 2004.