

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

12. Januar 2006

Jahrgang 27

Nummer 8/2005

Darifenacin (UP. Masche) 29

Ähnlich wie Tolterodin oder Oxybutynin, mit denen Darifenacin bisher nur sehr beschränkt verglichen worden ist, reduziert dieses neue Anticholinergikum die Symptome einer Reizblase gegenüber Placebo signifikant.

Linezolid (P. Ritzmann) 31

Linezolid, ein Oxazolidinon, eignet sich als Reservemittel bei Gram-positiven Problemkeimen, muss aber wegen häufiger Nebenwirkungen mit äusserster Zurückhaltung eingesetzt werden.

Synopsis

Darifenacin

UP. Masche

Darifenacin (Emsalex®) ist ein neues Anticholinergikum, das bei Reizblase empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Anticholinergika hemmen muskarinische Rezeptoren, von denen fünf verschiedene Typen bekannt sind (M1 bis M5), die sich im Gehirn und anderen Organen verteilen. Darifenacin hemmt selektiv den M3-Typ, der reichlich in glatten Muskelzellen und in Speicheldrüsen vorkommt und als wichtigster muskarinischer Rezeptor zur Steuerung der Harnblasenkontraktion dient. Bisher verwendete Anticholinergika sind weniger spezifisch, da sie stärker auch andere muskarinische Rezeptoren beeinflussen.^{1,2}

Mit dem Begriff der *Reizblase* bzw. der hyperaktiven Blase wird ein Syndrom beschrieben, bei dem Dranggefühl (mit oder ohne Inkontinenz), Pollakisurie oder Nykturie vorherrschen und keine erkennbare Ursache wie zum Beispiel ein Infekt vorhanden ist. Häufig liegt eine verstärkte Detrusoraktivität zugrunde, dadurch gekennzeichnet, dass während der Blasenfüllung unwillkürliche Kontraktionen auftreten. Unter Darifenacin lässt sich zystometrisch eine Verminderung der Detrusorkontraktionen und eine Zunahme der Blasenkapazität nachweisen.

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Darifenacin – das nur als *Retardpräparat* angeboten wird – dauert es rund 7 Stunden, bis maximale Plasmaspiegel erreicht sind. Die biologische Verfügbarkeit liegt zwischen 15 und 20%. Darifenacin wird in der Darmwand und in der Leber durch die Zytochrome CYP3A4 und CYP2D6 abgebaut. Die Metaboliten, die nicht nennenswert zur pharmakologischen Aktivität beitragen, werden mit dem Urin und Stuhl ausgeschieden. Eine Erhöhung der Dosis führt zu einem

überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentration (nicht-lineare Kinetik), wahrscheinlich weil die abbauenden Enzyme eine Sättigungsgrenze kennen. Unter chronischer Verabreichung beträgt die Halbwertszeit etwa 13 bis 19 Stunden. Bei einer Leberfunktionsstörung ist je nach Ausmass ein Anstieg der Plasmakonzentration zu erwarten; dasselbe gilt bei verminderter CYP2D6-Aktivität («poor metabolizers»)²

Klinische Studien

Die wichtigsten klinischen Daten stammen von vier grossen, 12 Wochen dauernden Doppelblindstudien, in denen Darifenacin mehrheitlich mit *Placebo* verglichen wurde. Sie befassten sich mit Personen, die seit mindestens 6 Monaten unter einer Reizblase litten; der Altersdurchschnitt lag bei 53 bis 65 Jahren; rund 85% der Behandelten waren Frauen. Ausschlusskriterien waren unter anderem Zeichen einer Stressinkontinenz oder einer obstruktiven Blasenentleerungsstörung mit Restharnbildung. Darifenacin wurde jeweils in retardierter Form einmal pro Tag verabreicht.

Bei einer dieser Studien handelt es sich um eine placebokontrollierte *Dosisfindungsstudie* mit 561 Personen. Alle drei geprüften Darifenacin-Dosen (3,75, 7,5 und 15 mg täglich) halfen gegen Reizblasenbeschwerden besser als Placebo, signifikante Unterschiede ergaben sich aber nur mit den beiden höheren Dosen.³

In einer anderen Studie erhielten 435 Personen Placebo oder eine von drei Darifenacin-Dosen (7,5, 15 oder 30 mg täglich). Als primärer Endpunkt war die Anzahl der Inkontinenzepisoden pro Woche definiert (Medianwerte); sie liess sich unter *Placebo* im Verlauf von 12 Wochen von 16 auf 10 senken, unter der niedrigsten Darifenacin-Dosis von 14 auf 6, unter der mittleren von 17 auf 7 und unter der höchsten von 19 auf 8. Ausgeprägte, einen Einlagen- oder Kleiderwechsel erfordernde Inkontinenzepisoden wurden bei Darifenacin-Behandelten ebenfalls signifikant mehr reduziert als in der Placebogruppe. Es wurden auch mehrere sekundäre Endpunkte bestimmt, darunter die Miktionsfrequenz (Abnahme um 11% unter Placebo, um 17 bis 21% unter Darifenacin), das Auftreten von Dranggefühlen (Abnahme um 15% unter Placebo, um 21 bis 36% unter Darifenacin) sowie nächtliches Aufwachen, das durch die Reizblase bedingt war (Abnahme um 4% unter Placebo, um 15 bis 16% unter Darifenacin).⁴