

Verlängerung der Vorwarnzeit und Verbesserung der Symptome der Überaktiven Blase (OAB) unter Solifenacin in den zwei Dosierungen 5 und 10 mg

Einleitung/ Fragestellung der Studie

Die Internationale Kontinenzgesellschaft (ICS) änderte 2002 die Definition der überaktiven Blase und definierte den Drang (Urgency) als primäres Symptom für die Diagnose (anstelle der Dranginkontinenz). Solifenacin hat Wirksamkeit und Verträglichkeit umfassend belegt für die zugelassenen Dosierungen von 5 und 10 mg. Die VENUS-Studie hatte das Ziel, durch Reduktion der Drangepisoden als primären Endpunkt die Wirksamkeit zu bestätigen. Dieses sollte sich auch als Verlängerung der „Vorwarnzeit“ (warning time, definiert als Zeitraum vom Beginn der ersten Harndrangempfindung bis zur Miktion, sekundärer Endpunkt) messen lassen.

Studiendetails

- Primärer Endpunkt: Reduktion der Zahl der Drangepisoden pro 24 Stunden
- Sekundäre Endpunkte: Veränderungen von Miktionszahl, Inkontinenzepisoden, Nykturie und Vorwarnzeit, dokumentiert durch Miktionsstagebuch

Design, Einschlusskriterien/ Patientenpopulation/ Alter

- Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert an 61 US-Studienzentren
- 739 mindestens 18 Jahre alte Patienten (Durchschnittsalter: 57 Jahre; 84,2 % Frauen)
- Einschlusskriterien: ≥ 1 Drangepisode pro 24 Stunden mit oder ohne begleitende Dranginkontinenz; erhöhte Miktionsfrequenz (≥ 8) und/oder Nykturie länger als 3 Monate
- Patienten mit Stress- oder stressdominierter Mischinkontinenz wurden ausgeschlossen.
- Die Aufzeichnung der Symptome erfolgte mit Patienten-Tagebüchern über 3 Tage.

Behandlung und Behandlungsdauer

- Behandlung: Solifenacin oder Placebo
- Behandlungsdauer: 12 Wochen
- Dosierung: Woche 1 – 4: 5 mg Solifenacin; Woche 5 – 8: weiter mit 5 mg Solifenacin oder Steigerung auf 10 mg; Woche 9 – 12: weiter mit der bisherigen Dosis, Senkung auf 5 mg oder Steigerung auf 10 mg Solifenacin möglich, je nach Wunsch der Patienten

Ergebnisse

- Solifenacin senkte die Zahl der Drangepisoden pro 24 Stunden signifikant stärker als Placebo (von 6,15 auf 2,24 bzw. von 6,03 auf 3,30; $p < 0,0001$).
- Eine statistisch signifikant bessere Solifenacin-Wirkung wurde bereits nach 4 Wochen beobachtet (alle Verum-Patienten erhielten bis dahin lediglich 5 mg Solifenacin).
- Solifenacin senkte die Zahl der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden signifikant stärker als Placebo (von 2,82 auf 0,72 bzw. von 2,56 auf 1,32; $p < 0,0001$).
- Solifenacin senkte die Zahl der Miktionen pro 24 Stunden signifikant stärker als Placebo (von 11,65 auf 8,98 bzw. von 11,70 auf 9,76; $p = 0,0014$).
- Am Studienende erhöhte sich der Medianwert für die Vorwarnzeit unter Solifenacin signifikant stärker als unter Placebo (+ 31,5 gegenüber 12,0 Sekunden; $p = 0,008$).
- Typische unerwünschte Ereignisse waren Mundtrockenheit (Solifenacin: 25,3 %; Placebo 9,0 %); Obstipation (14,8 % vs. 9,3 %) und Kopfschmerzen (4,6 % vs. 5,2 %); 6,5 % der Patienten unter Verum bzw. 4,6 % unter Placebo beendeten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse.

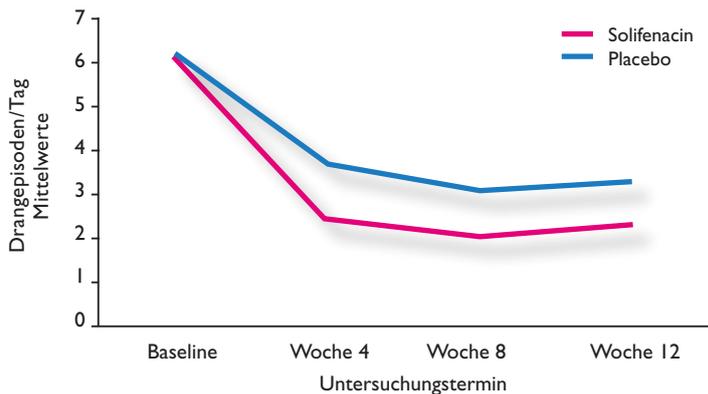


Abbildung 1: Signifikante Reduktion der Drangepisoden durch Solifenacin im Vergleich mit Placebo zu allen untersuchten Zeitpunkten ($p < 0,0001$). Bereits nach 4 Wochen, als alle Verum-Patienten 5 mg erhielten, war Solifenacin signifikant überlegen.

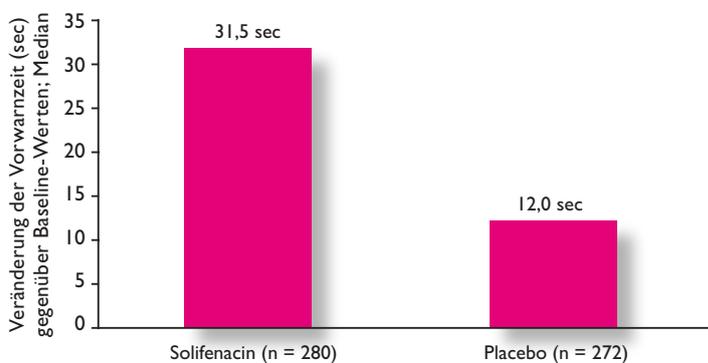


Abbildung 2: Erhöhung der Medianwerte für die Vorwarnzeit unter Solifenacin im Vergleich zu Placebo ($p = 0,008$), ausgehend von 67,8 sec und 65,0 sec als Baseline-Werte.

Zusammenfassung

- Die VENUS-Studie ist die erste OAB-Studie, die als primären Endpunkt „Veränderung der Häufigkeit der Drangepisoden, urgency“ wählte und untersuchte.
- Solifenacin ist das erste Antimuskarinikum, das in einer großen Studie mit OAB Patienten die Vorwarnzeit im Vergleich zu Placebo signifikant verlängerte (sekundärer Endpunkt).
- Solifenacin führte zu signifikanter Reduktion von „urgency, urinary incontinence and frequency“ im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte).

Vesikur® 5 mg Filmtabletten / Vesikur® 10 mg Filmtabletten **Wirkstoffe:** Solifenacinsuccinat **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: arzneilich wirksamer Bestandteil: 5 mg bzw. 10 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 3,8 mg bzw. 7,5 mg Solifenacin. **Sonstige Bestandteile:** Maisstärke, Lactosemonohydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid bzw. Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** 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. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Inhaltsstoffe, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, schwere Magen-Darm-Erkrankung sowie bei Patienten mit einem Risiko für diese Erkrankungen. Keine Anwendung bei Hämodialysepatienten oder Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Keine Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7 bis 9), die gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor (z.B. Ketoconazol, Ritonavir) behandelt werden.

Die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg Solifenacinsuccinat bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, einer mäßig eingeschränkter Leberfunktion oder bei Patienten, die gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor behandelt werden. Keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Bei der Verschreibung für Schwangere ist Vorsicht geboten, die Anwendung in der Stillzeit ist zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Dosisabhängige anticholinerge Nebenwirkungen können auftreten: sehr häufig ($> 10\%$): Mundtrockenheit (11 % bei 5 mg, 22 % bei 10 mg); häufig (1 – 10 %): Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, verschwommenes Sehen; gelegentlich (0,1 – 1 %): Magensaftreflux, trockene Kehle, Harnwegsinfekt, Zystitis, Schläfrigkeit, Geschmacksstörung, Augentrockenheit, Müdigkeit, Ödeme der unteren Gliedmaßen, Trockenheit der Nase, trockene Haut, Schwierigkeiten beim Harnlassen; selten (0,01 – 0,1 %): Kolonobstruktion, Koprostase, Harnverhaltung. Das Auftreten allergischer Reaktionen kann nicht ausgeschlossen werden. Warnhinweis für Patienten mit Zuckerunverträglichkeit: enthält Lactose. Verschreibungspflichtig. **Stand der Information:** September 2006/2008. Astellas Pharma GmbH, Postfach 500166, 80971 München.