

# Behandlung der hyperaktiven Blase in der Praxis

## Ergebnisse einer Erhebung in 116 Arztpraxen

**JAKOB EBERHARD UND  
GABRIEL SCHNETZLER**

Im Rahmen einer nationalen Erhebung in 116 Arztpraxen in der Schweiz wurden die Erfahrungen bei der Behandlung der hyperaktiven Blase mit Tolterodin dokumentiert. Die Auswertung von 428 Patienten bestätigte die gute Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit des Muskarinrezeptor-Antagonisten.

### Einleitung

Die hyperaktive Blase (overactive bladder, OAB) mit den Symptomen imperativer Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz, Pollakisurie (> 8/Tag) und Nykturie (> 2/Nacht) ist ein häufiges Leiden. Rund 17 Prozent der über Vierzigjährigen oder rund 560 000 Personen in der Schweiz sind betroffen (1). Etwa ein Drittel davon sind inkontinent (urge urinary incontinence «OAB wet») (2).

Davon abzugrenzen ist die Belastungsinkontinenz (stress urinary incontinence) mit Urinverlust bei körperlicher Belastung wie Husten, Niessen, Lachen. Deren Ursache

liegt in einer Muskel- und Bindegewebschwäche mit insuffizientem Harnröhrenverschluss während des intraabdominalen Druckanstieges.

Bei Urinverlust mit Zeichen der Belastungsinkontinenz und gleichzeitiger Drangkomponente liegt eine gemischte Inkontinenz vor (mixed urinary incontinence) (2).

Es zeigte sich, dass besonders die Drangkomponente und die Dranginkontinenz mit meist grossen Mengen von Urinverlust die Lebensqualität der Patienten stark einschränken (3). Daher ist diesem Teil der Beschwerden besondere Beachtung zu schenken.

Nach einer gezielten Basisdiagnostik, die praxisnah in den Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Urologie/Gynäkologie (IAUG) sowohl für die Frau wie auch für den Mann zusammengestellt sind, ist daher rasch eine effektive Behandlung einzuleiten (4).

Anticholinergika gelten als therapeutische Mittel der Wahl bei hyperaktiver Blase und Urgeinkontinenz. Sie hemmen die Muskarinrezeptoren und damit die unwillkürlichen Detrusorkontraktionen. Tolterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist mit selektivem Effekt am Detrusormuskel im Vergleich zur schwachen Wirkung an den Speicheldrüsen (Mundtrockenheit). Seit gut drei Jahren steht eine Extended-release-Formulierung von Tolterodin (Detrusitol® SR 4 mg) zur Verfügung, welche sich aufgrund der flacheren Plasmaspiegelschwankungen durch bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit auszeichnet (5).

Ziel dieser Erhebung in über 100 Arztpraxen der gesamten Schweiz ist, Anhaltspunkte über die Therapie der hyperaktiven Blase sowie den Einsatz, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von

Tolterodin (Detrusitol® SR 4 mg) zu sammeln.

### Methodik:

Die vorliegende Arbeit untersucht in Form eines Praxiserfahrungsberichtes (PEB) die Behandlung der Drangbeschwerden mit Tolterodin. Nach Definition der Heilmittelbehörden sind PEB Erhebungen aus der ärztlichen Praxis, bei denen die durch Dritte unbeeinflussten üblichen Anwendungen von zugelassenen Heilmitteln untersucht werden. Die Behandlungsentcheidung und die Wahl der Therapie wird alleine durch den Arzt bestimmt. Es besteht kein Prüfplan, und die Patientenbetreuung erfolgt einzig im Rahmen der routinemässigen Versorgung (6).

Vom 1. Oktober 2003 bis zum 31. Mai 2004 wurde im Auftrag von Pfizer Schweiz AG eine Datenerhebung zur Häufigkeit und Therapie der hyperaktiven Blase durchgeführt. In dem Fragebogen konnten Angaben zu Geschlecht, Alterskategorie (nach 10-Jahres-Abständen), aktuelle Symptome bezüglich hyperaktiver Blase und Inkontinenz mit der entsprechenden Arbeitsdiagnose sowie zum Grad der Einschränkung aufgrund der Blasenprobleme im Alltag mittels einer 6-Punkte-Skala («gar nicht» bis «sehr schwer wiegend») angegeben werden. Im Rahmen der Routineversorgung wurden bei zwei folgenden Konsultationen die aktuellen Symptome sowie die einhergehende Einschränkung im Alltag erneut festgehalten. Zudem konnten die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der eingesetzten Therapie in einer 4-Punkte-Skala (sehr gut, gut, mässig, schlecht) beurteilt werden. Die Veränderung der Einschränkung im Alltag unter der Therapie wurde mit einem t-Test für gepaarte Gruppen

## Behandlung der hyperaktiven Blase in der Praxis

statistisch ausgewertet (SAS Statistical Software). Angaben zu unerwünschten Wirkungen von Tolterodin im Rahmen dieser Erhebung wurden durch die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Pfizer Schweiz speziell erfasst und ausgewertet.

### Resultate

Aus 116 Arztpraxen aus der Deutschschweiz (82), der Romandie (20) und dem Tessin (14) konnten insgesamt 521 Patienten in diese Analyse einbezogen werden. Drei von vier behandelten Patienten waren Frauen. In der Altersverteilung lag der Anteil der über 70-jährigen Personen bei 50 Prozent (Abbildung 1). Bei 75 Prozent der Patienten wurde entweder eine hyperaktive Blase (42%) oder eine Mischinkontinenz (33%) diagnostiziert. Bei den restlichen Patienten bestand entweder eine Belastungsinkontinenz (13%), oder es wurden keine Angaben gemacht. Bei 428 Patienten lagen Angaben zur Therapie mit Tolterodin extended release (Detrusitol® SR 4 mg) über einen mittleren Zeitraum von 67 Tagen (Standardabweichung +/- 40 Tage) vor. Die weiteren Analysen wurden auf diese Patienten eingeschränkt.

#### Wirksamkeit von Tolterodin auf die vier Kardinalsymptome der hyperaktiven Blase:

Tolterodin zeigte eine ausgeprägte Wirkung auf die Drangkomponente: So reduzierte sich der Anteil der Patienten, die unter einem imperativen Harndrang litten, um die Hälfte, derjenige der Patien-

ten, die dranginkontinent waren, sogar um 52 Prozent, von 263 auf 125 Patienten. Zu Beginn der Erhebung gaben 298 Patienten an, an einer Pollakisurie zu leiden. Dieser Anteil reduzierte sich um 45 Prozent. Ebenso reduzierte sich der Anteil Patienten, die an einer Nykturie litten, um 34 Prozent (Abbildung 2). In einer Subanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen oder altersabhängigen Unterschiede in der Wirksamkeit festgestellt.

#### Wirkung und Verträglichkeit:

87 Prozent der Ärzte gaben an, dass die Patienten unter Tolterodin eine gute bis sehr gute Wirkung erfahren, ebenso viele (86%) erachteten Tolterodin als gut bis sehr gut verträglich. Mehr als 95 Prozent der teilnehmenden Ärzte empfanden die einmal tägliche Dosierung als eine Erleichterung für den Patienten.

Im Rahmen dieser Erhebung wurden in der Pharmakovigilanzabteilung von Pfizer Schweiz 24 Patienten (5,6% der Tolterodin behandelten Patienten) erfasst, bei denen unerwünschte Wirkungen gemeldet wurde. Bei 16 Personen (3,9% der behandelten Patienten) wurde die

Mundtrockenheit, bei 5 gastrointestinale Beschwerden und bei 2 Personen neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Schlafschwierigkeiten) angegeben. Die Behandlung wurde infolge der unerwünschten Wirkungen bei 13 Patienten gestoppt, darunter auch bei einer 1 Person mit einer Harnretention, die sich spontan erholte.

#### Einschränkung im Alltag (Lebensqualität):

Aufgrund der einfachen Frage «Wie stark ist Ihr Patient durch sein Blasenproblem im Alltag eingeschränkt?», mit Hilfe einer 6-Punkte-Skala «gar nicht» bis «sehr schwer wiegend», wurde die Auswirkung der Blasensymptomatik auf die Patienten quantifiziert. Unter der Therapie mit Tolterodin verbesserte sich die Lebensqualität signifikant um durchschnittlich 1,9 Punkte ( $p < 0,0001$ ). Der Anteil der Patienten, die infolge der Blasenbeschwerden im Alltag nur gering bis gar nicht eingeschränkt sind, erhöhte sich von 6 auf 83 Prozent (Abbildung 3).

#### Diskussion

Doppelblinde, randomisierte, klinische Studien, insbesondere im Zusammenhang mit der anticholinergen Therapie der hyperaktiven Blase oder der Mischinkontinenz, haben in der Regel ein strikt einzu-

### Kasten: Zusammenfassung

Aus einer gesamtschweizerischen Erhebung in 116 Arztpraxen zur Therapie von Blasenbeschwerden im Rahmen der Routineversorgung ging hervor, dass die Hälfte der 521 erfassten Patienten über 70 Jahre alt war und drei Viertel der Betroffenen an einer hyperaktiven Blase oder einer Mischinkontinenz litten. In einer Subanalyse bei 428 Patienten mit Angaben zum Einsatz von Tolterodin extended release (Detrusitol® SR 4mg) konnte die aus kontrollierten Studien bekannte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt werden. Zwischen 30 und 52 Prozent der Patienten wurden bezüglich der kardinal Symptome (imperativer Harndrang, Dranginkontinenz, Pollakisurie und Nykturie) beschwerdefrei. Im Rahmen dieser Erhebung wurden lediglich bei 5,6 Prozent der Patienten unerwünschte Wirkungen gemeldet. Unter der Therapie verbesserte die Lebensqualität signifikant ( $p < 0,0001$ ), in dem sich der Anteil Patienten, die im Alltag «gering» bis «gar nicht» eingeschränkt waren, um das 12-fache auf 83 Prozent erhöhte. Zur erleichterten Erfassung von Blasenbeschwerden wird eine einfache Screeningmethode mittels acht validierter Fragen als diagnostische Hilfe vorgestellt.

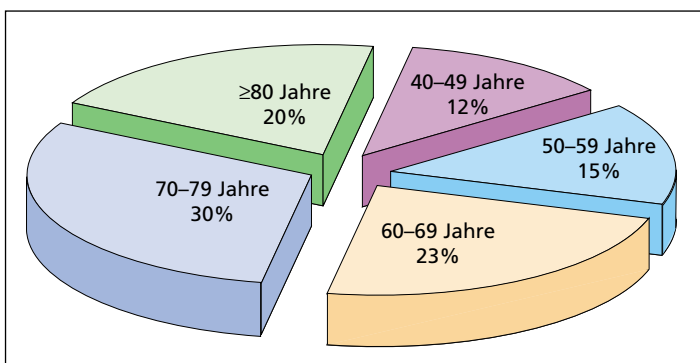


Abbildung 1: Altersverteilung in Prozent (Angaben von 506 Patienten)

## Behandlung der hyperaktiven Blase in der Praxis

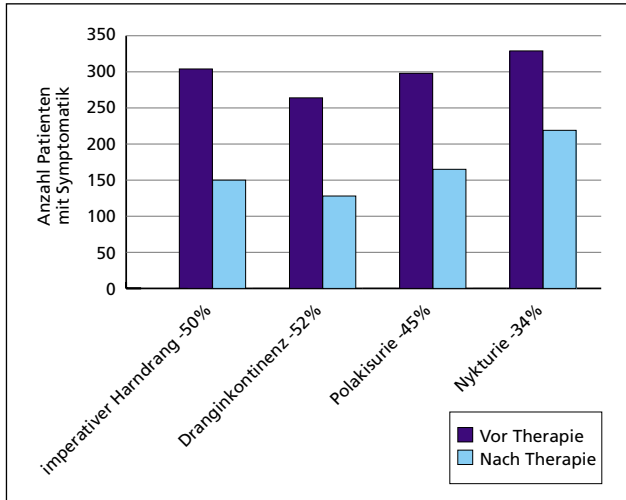


Abbildung 2: Therapieeffekt von Tolterodin: prozentuale Reduktion der Anzahl. Patienten, die keine Symptome mehr beklagen (Kollektiv, n = 428).

haltendes Protokoll. In den genau definierten Erhebungsphasen erfassen die Patienten in einem detaillierten Miktionstagebuch verschiedenste Parameter. In diesen Studien wurden jeweils auch beachtliche Effekte in der Placebogruppe gesehen. Es ist bekannt, dass alleine schon ein korrektes Führen eines Miktionstagebuches als «Basistherapie» einen positiven Effekt erzielen kann (4, 5). Trotzdem wird diese Massnahme von den Patienten nicht immer mit aller Konsequenz verfolgt. Deshalb können Erhebungen aus Praxiserfahrungsberichten weiteren Aufschluss zur therapeutischen Anwendung von zugelassenen Medikamenten im Rahmen der ärztlichen Routineversorgung im Alltag geben (6).

In der vorliegenden gesamtschweizerischen Erhebung wurde eine praxisnahe Variante zur Erfassung von wenigen, aber dennoch sowohl für die betreuenden Ärzte wie auch für die Patienten relevanten Parametern gewählt. Entsprechend dem ärztlichen Gespräch wurden die beklagten blasenspezifischen Symptome erfragt sowie mit einer einfachen globalen Einschätzung die Einschränkung im Alltag als Indikator für die Lebensqualität beurteilt.

Bei Patienten, die eine anticholinerge Therapie mit der Extended-release-Form von Tolterodin (Detrusitol® SR 4 mg) erhielten,

weiblich war, konnten keine altersabhängigen oder geschlechterspezifischen Unterschiede im Therapieeffekt festgestellt werden. Dies ist im Einklang mit der von Zinner durchgeführten Studie, wo sich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolterodin zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Patienten (> 65 Jahre) nicht unterschied (7).

Bei lediglich 5,6 Prozent aller behandelten Patienten wurden unerwünschte Wirkungen gemeldet. Diese tiefe Inzidenz liegt deutlich unter den aus klinischen Studien bekannten Angaben (5, 7). Es kann vermutet werden, dass der vorteilhafte Therapieeffekt die bekannten anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit im Alltag überwiegt (8).

Die hyperaktive Blase und insbesondere die Drangkomponente hat einen schwerwiegenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (3). In einer placebokontrollierten Studie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Therapie mit Tolterodin festgestellt, wobei der positive Effekt auch nach längerer Therapie anhält (9). In unserem Kollektiv reduzierte

zeigte sich, dass der Anteil der Patienten, die unter mindestens einem der vier Kardinalsymptome der hyperaktiven Blase litten, deutlich reduziert werden konnte. So wurden zwischen 33 bis 52 Prozent der Patienten unter Therapie bezüglich imperativen Harndrangs, Dranginkontinenz, Pollakisurie oder Nykturie beschwerdefrei. Die Resultate widerspiegeln die Erfahrungen aus grossen placebokontrollierten Studien zur guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolterodin (5). Obwohl bei dieser Erhebung die Hälfte der Patienten über 70-jährig und mehrheitlich

sich die durch Blasenbeschwerden verursachte Einschränkung im Alltag durch die Therapie signifikant. So erhöhte sich der Anteil der Patienten, die sich «gering bis gar nicht» eingeschränkt fühlten um mehr als das 12-fache von 6 auf 83 Prozent.

Gemäss Untersuchungen erwähnen nur 6 von 10 Patienten ihre Beschwerden dem Arzt gegenüber, und bloss jeder Vierte davon erhielt letztlich eine Therapie (1). Weshalb eine solch grosse Anzahl an Patienten undiagnostiziert und unbehandelt bleibt, obwohl effektive Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist nicht geklärt (10).

Für viele Patienten mag die Hemmschwelle, den lästigen Harndrang gegenüber dem Arzt zu erwähnen, zu gross sein, oder die Blasenprobleme werden als Teil des Alterns wahrgenommen. Andererseits könnte es auch eine mangelnde Aufmerksamkeit der Ärzte gegenüber dem Leidensdruck dieser Patienten sein. Zudem mag eine Verunsicherung betreffend Pathophysiologie, Diagnostik und konservative Therapie der Blasenbeschwerden bestehen (10). Auch in unserem Kollektiv gaben 13 Prozent die Diagnose einer Belastungsinkontinenz sowie weitere 12 Prozent keine oder eine unklare Diagnose an. Zwar konnte Khullar in seiner Untersuchung bei Patienten mit Mischinkontinenz zeigen,

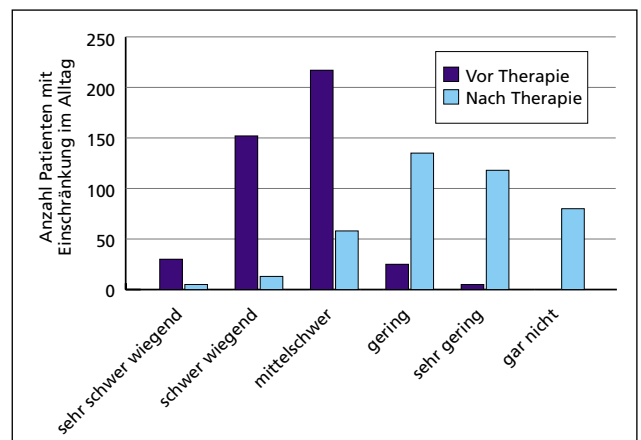


Abbildung 3: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch geringere Einschränkung im Alltag (p < 0,0001, Kollektiv n = 428). Vor Therapie geben 6 Prozent der Patienten an, durch die Blasenprobleme im Alltag «gering bis gar nicht» eingeschränkt zu sein, nach Therapie erhöht sich der Anteil um mehr als das 12-fache auf 83 Prozent.

## Behandlung der hyperaktiven Blase in der Praxis

Tabelle: **Wie sehr machte Ihnen in den letzten 4 Wochen Folgendes zu schaffen?**

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mässig	Ziemlich	Stark	Sehr stark
1. Häufiges Wasserlassen tagsüber	0	1	2	3	4	5
2. Unangenehmer Drang, Wasser zu lassen	0	1	2	3	4	5
3. Plötzlicher Drang, Wasser zu lassen, ohne oder mit wenig Vorwarnung	0	1	2	3	4	5
4. Versehentlicher Abgang kleiner Urinmengen	0	1	2	3	4	5
5. Aufstehen in der Nacht, um Wasser zu lassen	0	1	2	3	4	5
6. Aufwachen in der Nacht, weil Sie Wasser lassen mussten	0	1	2	3	4	5
7. Unkontrollierbarer Harndrang	0	1	2	3	4	5
8. Unfreiwilliger Harnverlust verbunden mit einem starken Harndrang	0	1	2	3	4	5

Sind Sie männlich? Wenn ja,  zählen Sie bitte 2 Punkte zu Ihrem Gesamtwert hinzu.

«OAB-Screener»: 8 Fragen an den Patienten zu den Blasenbeschwerden: Ein Resultat von 8 Punkten und mehr unterstützt die Diagnose einer hyperaktiven Blase mit einer Sensitivität von 98 Prozent und einer Spezifität von 83 Prozent [15].

dass die Mischinkontinenz aufgrund der Drangkomponente mittels Tolterodin gegenüber Placebo signifikant reduziert wird, nicht jedoch die reine Belastungsinkontinenz (11). Deshalb basieren die therapeutischen Optionen bei dieser Inkontinenzform zurzeit neben der Östrogenisierung noch immer auf physikalischen oder operativen Methoden (12, 13). Ein neuer Ansatz stellt die Tonisierung des Urethrasphinkters durch die zentralnervöse Wirkung des dualen Serotonin- und Noradrenalin-Reuptakehemmers Duloxetine (Yentreve®) dar (14). Der Stellenwert im klinischen Alltag dieses in der Schweiz zurzeit noch nicht erhältlichen Medikamentes wird sich weisen.

Zur Vereinfachung des Screenings kann ein kürzlich vorgestellter Fragebogen dienen. Im Rahmen der Validierungsuntersuchungen zeigte sich, dass alleine schon acht gezielte Fragen (Tabelle) die Diagnose einer hyperaktiven Blase mit einer Sensitivität von 98 Prozent und eine Spezifität von 83 Prozent unterstützen (15).

**Für die Autoren:**  
**PD Dr. med. Jakob Eberhard**  
**Frauenklinik**  
**Kantonsspital Frauenfeld**  
**8500 Frauenfeld**

Interessenlage:

Der Praxiserfahrungsbericht wurde durch Pfizer finanziert. PD Dr. med. J. Eberhard ist Mitglied im Advisory Board Hyperaktive Blase von Pfizer AG und Mitglied des Stiftungsrates der Stiftung für Biomedizinische Forschung (SBF), welche 2004 von Pfizer AG einen Grant für ein Forschungsprojekt erhalten hat. Dr. med. G. Schnetzler ist in der medizinischen Abteilung von Pfizer angestellt.

Literatur:

- Milsom I, Abrams P, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001 Jun; 87 (9): 760–766
- Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology.* 2003 Nov; 62(5 Suppl 2): 28–37
- Coyne KS, Zhou Z, et al. The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int.* 2003 Nov; 92 (7): 731–5.
- Danuser H, Eberhard J, et al. (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Urologie/Gynäkologie: IAUG) Urininkontinenz und hyperaktive Blase bei der Frau, Empfehlung zur Diagnostik und Therapie für den Arzt. 2001, sowie Danuser H, Eberhard J, et al. (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Urologie/Gynäkologie: IAUG) Urininkontinenz und hyperaktive Blase bei der Frau, Empfehlung zur Diagnostik und Therapie für den Arzt. 2001; zu beziehen bei Frau A. Janett, Pfizer AG, Schärenmoosstr. 99, 8052 Zürich
- Van Kerrebroeck P, Kreder K, et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the

treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001 Mar; 57 (3): 414–21.

6. Reglement über die Heilmittel im klinischen Versuch: ergänzende Erläuterungen: *IKS Monatschrift* 3/2000; Abschnitt B.3, 161.

7. Zinner NR, Mattiasson A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May; 50 (5): 799–807

8. Garely AD, Burrows L. Benefit-risk assessment of Tolterodine. *Drug Safety* 2004; 27 (13): 1043–57.

9. Kelleher CJ, Kreder KJ, et al. Long-term health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2002 Dec; 8 (19 Suppl): 616–30.

10. Goepel M, Hoffmann JA, et al. Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. *Eur Urol.* 2002 Mar; 41 (3): 234–9.

11. Khullar V, Hill S, et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology.* 2004 Aug; 64 (2): 269–274.

12. Geissbühler V, Eberhard J. Konservative Therapie von Harninkontinenz und Blasenbeschwerden der Frau. *Therapeutische Umschau.* 2003; 60 (5): 268–274.

13. Eberhard J, Geissbühler V, et al. Operative Therapie der weiblichen Harninkontinenz. *Therapeutische Umschau.* 2003; 40 (5): 282–288.

14. Millard RJ, Moore K, et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int.* 2004 Feb; 93 (3): 311–8.

15. Coyne K, Margolis M, et al. Validation of an OAB Screener in a Primary Care Patient Population in the US. Abstract 95, ICS, Paris, 2004, www.icsoffice.org.