

Kombinationstherapie für Männer mit LUTS und hyperaktiver Blase

In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie wurde untersucht, ob die Kombinationsbehandlung mit Tolterodin und Tamsulosin der jeweiligen Monotherapie in der Beeinflussung der Symptome von hyperaktiver Blase und LUTS überlegen ist.

JAMA

Bei Männern in der zweiten Lebenshälfte mit LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) kann eine hyperaktive Blase, eine Vergrößerung der Prostata mit Abflussbehinderung oder eine Kombination der beiden Zustände die Ursache sein. Die Art der beschriebenen Beschwerden lässt nicht ohne Weiteres auf den zugrunde liegenden Mechanismus schliessen, schreiben Steven A. Kaplan und Mitautoren in der Einleitung zu ihrer Behandlungsstudie. Zwar wird man imperativen Harndrang und Dranginkontinenz einer Detrusorhyperaktivität zuschreiben und «Prostatabeschwerden» wie schwachen oder intermittierenden Harnstrahl oder Tröpfeln der Obstruktion des Blasenhalsses, die Abflussbehinderung kann aber über Veränderungen in der hypertrophierenden Blasenmuskulatur auch zu einer sekundären Reizblase führen.

Therapeutisch könnte dies unter Umständen bedeutsam sein, da Alphablocker zwar den Muskeltonus in Prostata und Blasenhalss verringern, aber die Detrusorhyperaktivität unbeeinflusst lassen. Männer mit Drangsymptomatik hingegen könnten von Anticholinergika nicht voll profitieren, solange die Entleerungsbehinderung unverändert bleibt.

Viele Urologen verschrieben aus Furcht vor einer Begünstigung von Harnverhaltungen ein Antimuskarinikum wie Tolterodin lieber erst, wenn eine Detrusorhyperaktivität auch nach einem Prostataeingriff bestehen bleibt, schreiben die Autoren. Gewisse primäre Studien und Post-hoc-Analysen deuteten aber

Merksätze

- Bei Männern in der zweiten Lebenshälfte können Miktionsbeschwerden auf einer hyperaktiven Blase, einer Abflussbehinderung durch eine benigne Prostatahyperplasie oder auf einer Kombination von beidem beruhen.
- In dieser grossen, randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie wurde daher die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Alphablockers Tamsulosin sowie des Anticholinergikums Tolterodin, jeweils als Monotherapie sowie in Kombination, untersucht.
- Die Kombinationsbehandlung Tolterodin plus Tamsulosin war den Monotherapien sowie Placebo hinsichtlich der Drangsymptomatik signifikant überlegen.
- Mundtrockenheit war die häufigste Nebenwirkung, eine Beeinträchtigung des Harnflusses sowie eine Häufung von Harnretentionen waren jedoch trotz des Anticholinergikums kein klinisch bedeutsames Problem.

darauf hin, dass Tolterodin bei Männern mit hyperaktiver Blase nicht gehäuft zur Harnretention führe.

Die vorliegende, recht grosse Studie sollte daher Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit retardiertem Tolterodin (Derusitol® SR) und dem Alpha₁-Rezeptorantagonisten Tamsulosin (Omix Ocas® 0,4 mg, Pradif® T), jeweils in Monotherapie sowie als Kombination, bei Männern untersuchen, deren Symptome den üblichen Forschungskriterien für hyperaktive Blase plus benigne Prostatahyperplasie entsprachen.

Methodik

Alle Teilnehmer waren über 40 Jahre alt und gaben in einem strukturierten Fragebogen «einige mässige Probleme», «schwere Probleme» oder «viele schwere Probleme» vonseiten der Blase an. Weitere Einschlusskriterien waren ≥ 8 Miktionen

pro 24 Stunden und ≥ 3 Miktionen mit deutlichem Harndrang pro 24 Stunden, jeweils für mindestens drei Monate.

Die Liste der Ausschlusskriterien war lang: klinisch signifikante Abflussbehinderung (Restharnvolumen > 200 ml und max. Harnflussrate < 5 ml/s) oder ein prostataspezifisches Antigen > 10 ng/l, anamnestische Hinweise auf Orthostaseprobleme oder Synkope, deutliche Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie neurologische Erkrankungen.

Die an 95 urologischen Zentren in den USA durchgeführte Studie erstreckte sich über zwölf Wochen. Von 1531 zunächst eingeschlossenen Patienten konnten 879 randomisiert in vier gleich grosse Therapiegruppen eingeteilt werden: Plazebo, 4 mg/Tag Tolterodin SR, 0,4 mg/Tag Tamsulosin sowie 4 mg Tolterodin SR plus 0,4 mg Tamsulosin täglich. Die Teilnehmer erhielten den Rat, die Medikation jeweils ungefähr eine halbe Stunde nach dem Nachtessen einzunehmen.

Studienhypothese war die Vorstellung, dass Männer von der Kombinationstherapie einen grösseren subjektiv wahrgenommenen Therapienutzen haben würden als von Plazebo.

Resultate

In der primären Wirksamkeitsanalyse gaben 172 von 215 (80%) mit Tolterodin plus Tamsulosin behandelten Patienten einen Behandlungsnutzen nach zwölf Wochen an, in der Plazebogruppe waren es 132 von 214 (62%); diese Differenz war mit $p < 0,001$ signifikant. Der Behandlungsnutzen in den Monotherapiegruppen war hingegen gegenüber Plazebo nicht signifikant (65% für Tolterodin SR allein, 71% für Tamsulosin allein).

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung auf die Symptome einer hyperaktiven Blase erfolgte anhand von Miktionstagebüchern und ergab im Vergleich zu Plazebo signifikante Reduktionen für Dranginkontinenzepisoden, Drangbeschwerden, 24-Stunden-Miktions- und Nykturiefrequenz nach zwölfwöchiger Kombinationsbehandlung mit Tolterodin plus Tamsulosin, wobei Drangepisoden und Miktionsfrequenz schon nach einer Woche signifikant ansprachen. Männer mit Tolterodin-Monotherapie profitierten nach zwölf Wochen nur hinsichtlich ihrer Dranginkontinenzepisoden. Unter Tamsulosin-Monotherapie ergaben sich nur passagere Reduktionen bei Miktionsfrequenz und Inkontinenzepisoden.

Alle drei aktiven Interventionen wurden gut vertragen, schreiben die Studienautoren. Häufigste Nebenwirkung war Mundtrockenheit, was bei 2 Patienten unter Tamsulosin und bei 5 Patienten unter Tolterodin SR zum Therapieabbruch führte.

In allen Behandlungsgruppen ergaben sich Veränderungen bei der maximalen Harnflussrate: in den Plazebo-, Tolterodin- und Tamsulosin-Gruppen eine minimale Abnahme, in der Kombinationsgruppe eine minimale Zunahme. Sämtliche Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen waren nicht signifikant. Patienten, die mit Tolterodin allein oder zusammen mit Tamsulosin behandelt wurden, hatten weder klinisch noch statistisch signifikante leichte Erhöhungen des Restharnvolumens. 3 Männer in der Plazebogruppe sowie je 2 in der Tolterodin- und in der Kombinationsgruppe erfuhren eine Harnretention, 1 Mann

in der Plazebo- und 2 Männer in der Tolterodin-Gruppe berichteten von deutlich reduziertem Harnfluss. Katheterisierungen waren nur unter Tolterodin in 2 Einzelfällen notwendig.

Diskussion

In dieser grossen, randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie bei Männern mit LUTS wurde die therapeutische Wirksamkeit auch anhand von Tagebüchern zu Symptomen der hyperaktiven Blase dokumentiert. Dabei zeigte sich, dass die Patienten in der Tolterodin-plus-Tamsulosin-Gruppe zu einem signifikant grösseren Anteil von Behandlungsnutzen berichteten. Die Einschätzung der Patienten ist in der Evaluation von symptomatischen, nicht kurativen Therapien bei chronischen Leiden besonders wichtig, wie die Autoren hervorheben. Ob rapportierte Behandlungseffekte auch klinisch bedeutsam sind, versuchen die Differenzen bei validierten Befragungsinstrumenten abzuschätzen. Eine Reduktion von Dranginkontinenzepisoden gilt als sehr robuster Endpunkt bei Behandlungsstudien. Wenig überraschend hätten sich unter Tolterodin SR allein signifikante Reduktionen der Inkontinenzepisoden ergeben, halten die Autoren fest. Bei den anderen Blasentagebuch-Parametern profitierten aber nur Patienten in der Kombinationsgruppe signifikant. Dass eine signifikante Veränderung beim IPSS unter der Tolterodin-Monotherapie ausblieb, erklären die Autoren damit, dass dieser Score Drangsymptome nicht ausreichend abbildet.

Bemerkenswert war in dieser Studie, dass die Häufigkeit der Mundtrockenheit, einer bekannten unerwünschten Wirkung von Anticholinergika, nur 7 Prozent betrug, verglichen mit immerhin 23 oder sogar 34 Prozent in anderen, früheren Studien zur Therapie der hyperaktiven Blase mit Tolterodin. Die Autoren vermuten, dass die hier erfolgte Behandlungsempfehlung, die Medikation erst am Abend einzunehmen, eine Rolle spielte. Weshalb die Häufigkeit der Mundtrockenheit unter der Tolterodin-Monotherapie tief (7%), unter der Tolterodin-plus-Tamsulosin-Therapie aber viel höher (21%) lag, müsse in weiterer Forschung abgeklärt werden. ■

Quelle:

Steven A. Kaplan (Department of Urology, Weill Cornell Medical College, New York) et al.: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. JAMA 2006; 296: 2319-2328.

Interessenlage: Die Studie wurde von Pfizer Inc, finanziert, und einige der Mitautoren sind Angestellte der Firma. Es erfolgte eine unabhängige, nicht von Pfizer bezahlte statistische Reanalyse der Studienergebnisse, die keine Unstimmigkeiten aufdeckte.

Halid Bas