

Verbesserte therapeutische Optionen bei Inkontinenz

Neue Studien zu Botulinumtoxin und Mirabegron

26th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU)

Wien, 18. bis 22. März 2011

Der EAU-Jahreskongress zeigte erneut, dass urologische Krankheiten oft mit enormen Problemen behaftet sind, die das gesamte Leben beeinflussen. So ist die Lebensqualität der Frauen mit Inkontinenz häufig stark vermindert. Neue Therapieoptionen wie beispielsweise Mirabegron könnten daran etwas ändern. Auch Botulinumtoxin hat sich zu einer wichtigen therapeutischen Option bei der überaktiven Blase (OAB) entwickelt.

BETTINA REICH

«Die Prävalenz der Inkontinenz in Europa ist sehr hoch. Und die Belastung geht weit über die Blase hinaus.» Zu dieser Einschätzung gelangt Prof. Christopher Chapple, Sheffield/Grossbritannien, bei der Vorstellung der zweiten Analyse der EpiLUTS-Studie (1). Im Rahmen dieser epidemiologischen Untersuchung wurden ausser Männern auch 15 860 Frauen befragt. Von ihnen berichteten 10 717 Betroffene (68%) über eine Inkontinenz. Überraschenderweise suchten mehr Männer als Frauen den Rat eines Arztes bei dieser Erkrankung – unabhängig von der Art der Inkontinenz. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern fanden sich infolge dieser Krankheit klinisch relevant ausgeprägte Anzeichen von Angst und Depression. Chapple gab daher den Rat: «Gerade bei älteren Patienten ab 60 Jahren sollte nach dieser Erkrankung gefragt werden. Dies verlangt zwar viel Einfühlungsvermögen, bei den vorhandenen Therapieoptionen kann den Betroffenen allerdings ein weitaus besseres Leben als bis anhin ermöglicht werden.»

«Richtige» Operation für bessere Sexualität

Dr. John Heesakkers, Nijmegen/Niederlande, zeigte während einer «Highlight-Session» zur Urologie der Frau an Patientenbeispielen auf, dass die chirurgische Behandlung von Beckenorganvorfällen und Belastungsinkontinenz die sexuelle Aktivität im Vergleich zum Zustand vor der Operation steigern kann. In der Praxis sei es allerdings so, dass oft die falschen Operationsmethoden gewählt würden. Daher sei die wichtigste Voraussetzung für einen Behandlungserfolg, ganz genau die Indikation zu stellen und danach eine geeignete Methode auszuwählen.

Wichtige Rolle des Urothels bei überaktiver Blase

Die Blasenschleimhaut und ihre Funktion sind in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Man nahm bereits an, dass das Urothel mehr als eine passive Barriere zwischen Blasenmuskel und -wand ist. Forschungen zeigen, dass das Gewebe auch neurotrophe Faktoren wie den Nerve Growth Factor (NGF) exprimiert. Dieser NGF wird bei Patienten mit überaktiver Blase verstärkt im Urin nachgewiesen. Eine aktuelle Studie belegt, dass die Exkretion des NGF zurückgeht, wenn Patienten auf eine Therapie mit Antimuskarinika ansprechen (2). Allerdings ist noch nicht detailliert geklärt, wie NGF-Konzentrationen gemessen werden können.

Botox bei OAB in Phase-III-Studien

Manchmal helfen bei Patienten mit Reizblase weder Diät oder Verhaltenstherapie noch die Behandlung mit Hormonpräparaten oder Anticholinergika. Auch kommt es immer wieder vor, dass Patienten die medikamentöse Behandlung aufgrund der unerwünschten Wirkungen nicht über längere Zeit tolerieren. Da Botulinumtoxin die Muskeln entspannt, ist es naheliegend, dieses auch zur Behandlung bei spastischer Blase

oder überaktivem Blasenmuskel (OAB) einzusetzen. Bisher war die Substanz für diese Indikation noch nicht zugelassen, die Situation sollte sich aber demnächst ändern, da mehrere grössere Studien auf der EAU-Jahrestagung vorgestellt worden sind.

So verwendete eine portugiesische Arbeitsgruppe Onabotulinumtoxin A bei 275 Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität (3). In dieser Phase-III-Studie erhielten die Patienten entweder Placebo, 200 IE Botox oder 300 IE Botox mit einer feinen Nadel an mehreren Stellen in die Wand der Harnblase injiziert. In beiden Verumgruppen waren 6 Wochen nach der Behandlung 40 Prozent der Patienten, bei denen vorher alle anderen Methoden versagt hatten, kontinent. Auch die Frequenz der Drangepisoden sank signifikant ($p = 0,002$ für beide Gruppen). Zwischen den beiden Dosierungen gab es allerdings kaum Unterschiede, sodass die niedrigere Dosis empfohlen werden kann.

In einer zweiten grossen Phase-III-Studie wurde Botulinumtoxin (BoNT-A) bei 240 Frauen mit therapierefraktärer überaktiver Blase und ausgeprägter Symptomatik eingesetzt (4). Die Patientinnen erhielten entweder 200 IE (20×10 IE) Botox oder Placebo. Messparameter wurden nach 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten evaluiert. Der primäre Endpunkt war die Miktionsfrequenz nach 6 Monaten. Die Auswertung zeigte eine signifikante Reduktion von Miktionsfrequenz, Drangepisoden und Inkontinenz sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei den Frauen, die BoNT-A erhielten. Am Ende der Studie waren 30 Prozent der Patientinnen aus der Botox- und 12 Prozent aus der Placebogruppe kontinent. «Die Überaktivität der Blase und die Harninkontinenz sind bei vielen Patienten sofort und ohne unerwünschte Wirkungen behoben», kommentierte Prof. Doug Ticinello, Dublin/Irland, die Ergebnisse der Phase-III-Untersuchung mit Botox.

Tabelle:

Ergebnisse der Studie von Khullar et al. (5) mit Mirabegron bei überaktiver Blase

Endpunkte	Plazebo	Mirabegron 50 mg	Mirabegron 100 mg
Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h	-1,17 (0,113)	-1,57* (0,113)	-1,46* (0,115)
Anzahl der Blasenentleerungen/24 h	-1,34 (0,110)	-1,93* (0,111)	-1,77* (0,110)
Blasenvolumen zur finalen Visite (ml)	12,3 (1,99)	24,2* (2,01)	25,6* (2,00)
Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h in Woche 4	-0,65 (0,118)	-1,04* (0,118)	-1,03* (0,120)
Anzahl der Blasenentleerungen/24 h in Woche 4	-0,77 (0,096)	-1,16* (0,097)	-1,29* (0,096)

* p < 0,05 vs. Plazebo

Neuer Ansatz:

Agonist am Beta-3-Adrenozeptor

Medikamente zur Behandlung der OAB wirken meist cholinerg. Nun wurden zwei Studien vorgestellt, die eine Substanz benutzen, welche am Beta-3-Adrenozeptor agonisiert (5, 6). Mirabegron ist der erste Vertreter dieser neuen Agonisten. In beiden Phase-III-Studien wurde das neue Medikament in einer Dosierung von 50 mg sowie 100 mg eingesetzt und gegen Plazebo getestet. Die Studie von Nitti et al. erfolgte in den Vereinigten Staaten sowie

in Kanada (n = 1329), wohingegen die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Khullar sich auf Europa und Australien konzentrierten (n = 1987). Alle Patienten wiesen seit mindestens 3 Monaten Symptome einer OAB auf und hatten mindestens 3 Drangepisoden innerhalb von 3 Tagen. Patienten mit einer Stressinkontinenz waren ausgeschlossen. Zur Dokumentation des Behandlungserfolgs wurden Patiententagebücher geführt, alle Medikamente wurden über 12 Wochen gegeben.

Hinsichtlich der beiden primären Endpunkte – die Anzahl der Inkontinenzepisoden sowie die Miktionsfrequenz – erwies sich der neue Beta-3-Adrenozeptor-Agonist als signifikant überlegen. So sanken die Inkontinenzepisoden in der amerikanischen Studie um 1,57 und in der europäischen Studie um 1,46 im Gegensatz zu 1,17 unter Plazebo. Das Blasenvolumen konnte durch die aktive Medikation verdoppelt werden (Tabelle). Die Autoren erläuterten weiterhin, dass die unerwünschten Wirkungen auf Plazeboniveau lagen. Eine erhöhte Mundtrockenheit – wie sie beispielsweise unter Tolterodin beobachtet wird – konnte nicht nachgewiesen werden. ❖

Bettina Reich

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Chapple C, EAU 2011, Abstract 54.
2. Cruz C et al., EAU 2011, Abstract 826.
3. Cruz FR et al., EAU 2011, Abstract 579.
4. Tincello D et al., EAU 2011, Abstract 581.
5. Khullar V et al., EAU 2011, Abstract 886.
6. Nitti V et al., EAU 2011, Abstract 885.