

## Therapie bei überaktiver Blase

# Wie würden Sie entscheiden?

**Wie beginnen Sie die Therapie bei einem 60-jährigen Patienten mit einer nicht neurogen bedingten überaktiven Blase und einer Prostatagrösse von 60 ml? Am virtuell durchgeführten Jahreskongress der European Association of Urology (EAU) schlugen dazu Experten verschiedene Behandlungsmöglichkeiten vor.**

Für den Einsatz von Anticholinergika plädierte Prof. Cosimo de Nunzio, Urologie, Ospedale Sant'Andrea Università, Rom (I). Ein systematischer Review mit Netzwerkanalyse zeigte für Solifenacin 5 mg/Tag eine ähnliche Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Anticholinergika über das ganze Spektrum der überaktiven Blase (overactive bladder, OAB). In der Reduktion von Inkontinenz- und Drangepisoden ist Solifenacin 5 mg/Tag jedoch effizienter als Tolterodin 4 mg/Tag. Das Risiko für Mundtrockenheit ist unter Solifenacin 5 mg/Tag kleiner als bei den anderen verglichenen Anticholinergika, für Verstopfung jedoch höher als bei Fesoterodin 4 mg/Tag und Tolterodin 4 mg/Tag (1). Zu bedenken sei jedoch das Alter des Patienten: Patienten unter 65 Jahren vertragen Anticholinergika signifikant besser als ältere Patienten, bei denen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Kopfschmerzen, Schwindel und akute Harnretention häufiger auftreten. Bei Fesoterodin sei dieser Unterschied in Bezug auf Schwindel, Verstopfung und akute Harnretention sehr deutlich (2). Insgesamt ist aber das Risiko einer akuten Harnretention bei Anticholinergika tief (< 1 bis 2%) (3). Ein wichti-

ger Aspekt ist die Adhärenz: Diese wurde in einer britischen Real-World-Studie bei 2167 im Median 66-jährigen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und OAB und Anticholinergikatherapie untersucht. Nach 2 Jahren Follow-up zeigte Solifenacin von den 3 meistverschriebenen Anticholinergika die tiefste Abbruchrate (43%), die tiefste Wechselrate auf ein anderes Anticholinergikum (15%) und die längste Anwendungsdauer (90 Tage) (4). Eine aktuelle Nutzen-Risiko-Analyse bei Anticholinergika attestiert jedoch Fesoterodin 4 und 8 mg in flexibler Dosierung das beste Verhältnis (5). Deshalb beginnt de Nunzio die Therapie bei diesem Patienten mit Fesoterodin 4 mg, um sie nach 4 Wochen auf 8 mg zu erhöhen. Bei störender Nykturie kommt Solifenacin 5 mg zum Einsatz.

### Die Option Beta-3-Agonisten

Beta-3-Agonisten wie Mirabegron, Solabegron und Vibegron wirken relaxierend auf die Blasenwand. Derzeit ist Mirabegron verfügbar. Mittlerweise gebe es für diesen Beta-3-Agonisten gute Evidenz, die eine Verbesserung aller OAB-Sym-



Abbildung: (v. l. n. r.) Prof. Christian Gratzke, Prof. Jean-Nicolas Cornu, Prof. Lysanne Campeau, Prof. Stephan Madersbacher, Prof. Cosimo de Nunzio, Prof. Salvador Arlandis

Tabelle:

**Pharmakotherapie bei überaktiver Blase (Auswahl)**

Substanzklasse	Handelsname	Tagesdosierung
<b>Anticholinergika</b>		
Darifenacin	Emselex®	7,5-15 mg/Tag
Desfesoterodin	Desfesoterodin-Mepha®	3,5-7 mg/Tag
Fesoterodin	Toviaz®	4-8 mg/Tag
Oxybutynin	Ditropan®, Kentera® (Pflaster)	15-20 mg bzw. 3,9 mg/24h
Solifenacin	Vesicare®	5-10 mg/Tag
Tolterodin	Detrusitol®, Tolterodin-Mepha®	4 mg/Tag
Tropiumchlorid	Spasmex®, Spasmo-Urgenin®	40 mg
<b>Alphablocker</b>		
Alfuzosin	Xatral®, div. Generika	7,5 mg/Tag
Doxazosin	Cardura®, div. Generika	4-8 mg/Tag
Silodosin	Urorec®	8 mg/Tag
Tamsulosin	Omix Ocas®, Pradif®, div. Generika	400 µg/Tag
Terazosin	Hytrin®	5-10 mg/Tag, max. 20 mg/Tag
<b>Beta-3-Agonisten</b>		
Mirabegron	Betmiga®	25-50 mg/Tag

Quelle: www.swissmedicinfo.ch

ptome wie Miktionsfrequenz, Drang, Inkontinenz und Nykturie im Vergleich zu Placebo gut belegt. Die Wirksamkeit sei jener von Tolterodin ähnlich (6), berichtete Prof. Jean-Nicolas Cornu, Rouen (F). Nebenwirkungen treten unter Mirabegron weniger häufig auf als unter Anticholinergika. Mundtrockenheit, wie man sie von Anticholinergika kennt, ist unter Mirabegron placeboähnlich (2,7 vs. 2,4%) (7). Bei Männern kommt es im Vergleich zu Anticholinergika zu einer geringeren Obstipationsrate, die Raten von Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie und Harnwegsinfektionen sind vergleichbar (7). Der Einsatz eines Beta-3-Agonisten erlaube es, die anticholinerge Belastung zu reduzieren, die insbesondere bei älteren Personen erheblich sein könne, so Cornu. Das zeige sich vermutlich auch in einer besseren Adhärenz. Diese ist nach über 2 Jahren etwa doppelt so hoch wie bei der Einnahme von Anticholinergika (8). Deshalb würde Cornu als Therapiebeginn Mirabegron 50 mg/Tag wählen, als Alternative zu Anticholinergika oder in Kombination mit diesen. Eine unkontrollierte Hypertonie und schwere Nierenfunktionsstörungen würden gegen einen Beta-3-Agonisten sprechen.

Die EAU-Guidelines empfehlen bei OAB-Symptomen, Drang und Dranginkontinenz Mirabegron. Insbesondere bei Männern, bei denen Speicherprobleme im Vordergrund stünden (9), so Cornu.

**Die Option Alphablocker**

Alphablocker relaxieren die glatte Muskulatur in Blasenhalshals und Prostata. Innerhalb der Substanzklasse sind Unterschiede bezüglich Pharmakokinetik und Verträglichkeit zu finden, doch in der Wirksamkeit sind sie einander ähnlich. Den International Prostate Symptom Score (IPSS) reduzieren sie um 30 bis 40 Prozent, den maximalen Harnfluss erhöhen sie um 20 bis 25 Prozent (9). Zudem verbessern sie gemäss Prof. Salvador Arlandis, Hospital Universitario y Politecnico La Fe, Valencia (E), Speicher- und Entleerungssymptome. Ihre Wirkung bleibe in der Kurzzeitbehandlung unabhängig von der Prostatagrösse, in der Langzeittherapie könnten jedoch mit kleineren Prostatae (< 40 ml) bessere Resultate erzielt werden. Eine Wirkung auf die Prostatagrösse hätten sie jedoch nicht. Alphablocker verbesserten die Obstruktion, insbesondere bei urodynamischer Obstruktion (10), was bei Patienten mit Entleerungsstörungen von Vorteil sei, so Arlandis.

Nächtliches Wasserlassen werde durch die Einnahme von Alphablockern um 0,5 bis 1,1 Entleerungen/Nacht reduziert (11-13), was gemäss Arlandis mehr sei als durch Mirabegron oder Anticholinergika. In einer Studie mit dem Alphablocker Tamsulosin wurde infolge besserer Schlafqualität ein Anstieg der Lebensqualität festgestellt. Die nächtliche Miktionsfrequenz wie auch das Harnvolumen sanken (14).

Die EAU-Guidelines attestieren den Alphablockern eine effiziente Reduktion der LUTS (lower urinary tract symptoms) (IPSS) und eine Erhöhung des maximalen Harnflusses im Vergleich zu Placebo, was zur Empfehlung eines Alphablockers bei Männern mit mittleren bis schweren LUTS führt (9).

**Welche Kombinationstherapie?**

Es gibt viele Möglichkeiten für Kombinationen bei LUTS/BPH, die häufigsten sind Alphablocker/5-Alpha-Reduktase-Hemmer (5-ARI) und Alphablocker/Anticholinergika. Die EAU-Guidelines empfehlen Alphablocker/5-ARI zur Behandlung von Männern mit mittleren bis schweren LUTS und einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression, zum Beispiel bei einem Prostatavolumen von > 40 ml (9). Der besagte Patient mit IPSS 18 und einem Prostatavolumen von 60 ml komme demnach für diese Kombinationsbehandlung in Betracht, erklärte Prof. Stephan Madersbacher, Urologie und Andrologie, Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien (A). Der Patient könne damit eine substantielle Verbesserung der Speicher- und Entleerungssymptome erreichen, wie eine Subanalyse der ComBAT-Studie mit Dutasterid/Tamsulosin nach 4 Jahren gezeigt habe (15). Diese Kombination habe einen positiven Einfluss auf das Operationsrisiko, so Madersbacher. Die zweite Option, die Kombination Alphablocker/Anticholinergika, wird von den EAU-Guidelines ebenfalls bei mittleren bis schweren LUTS empfohlen, sofern die Speichersymptome unter den jeweiligen Monotherapien nicht ausreichend verbessert werden konnten (9). Bei einem Restharnvolumen von > 150 ml nach Entleerung soll diese Kombination nicht eingesetzt werden (9). Einen Einfluss auf das Operationsrisiko hat diese Kombination nicht.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verabreichung der Kombination 5-ARI/Phosphodiesterase-(PDE-)5-Hemmer. Eine solche Kombination wurde getestet. Finasterid/Tadalafil 5mg/Tag zeigte gegenüber Finasterid/Plazebo eine grössere Reduktion im IPSS sowohl bei Speicher- als auch bei Entleerungsstörungen (16). Der Effekt sei ähnlich gross wie jener der Alphablocker/5-ARI-Kombination, jedoch mit zusätzlicher Wirkung auf die Sexualfunktion und positivem Effekt auf das Risiko für einen operativen Eingriff, so Madersbacher. Der Referent empfahl somit folgendes Vorgehen: Die Therapie soll mit einer Alphablocker/5-ARI-Kombination gestartet werden, was eine Verbesserung der Speichersymptome und einen positiven Einfluss auf die Krankheitsentwicklung erwarten lässt. Bringt diese Kombination keine zufriedenstellende Kontrolle der Speichersymptome, wird der Alphablocker durch ein Anticholinergikum ausgetauscht. Entsteht dadurch eine Restharnproblematik nach Entleerung, fällt die Wahl auf Mirabegron als Kombinationspartner des 5-ARI. Bei Nebenwirkungen auf die Sexualfunktion kann der Alphablocker durch Tadalafil ersetzt werden.

Wegen des Progressionsrisikos bei diesem Patienten (Prostata-volumen 60 ml) sollte der 5-ARI nicht gestoppt werden, riet der Experte abschliessend. ▲

#### Valérie Herzog

Quelle: «Plenary Session 4: Bladder dysfunction, storage symptoms and benign prostate disease». Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 17. bis 19. Juli, virtuell.

#### Referenzen:

1. Nazir J et al.: Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: a systematic literature review and network meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 986–996.
2. Usmani SA et al.: Relative risk of adverse events and treatment discontinuations between older and non-older adults treated with antimuscarinics for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36: 639–645.
3. Kaplan SA et al.: Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487–507.
4. Hakimi Z et al.: Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health improvement network UK primary care data. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 43–50.
5. Chapple CR et al.: Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex. *Eur Urol Focus* 2020; 6: 522–530.
6. Sebastianelli A et al.: Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25: 196–205.
7. Chapple CR et al.: Safety and efficacy of mirabegron: analysis of a large integrated clinical trial database of patients with overactive bladder receiving mirabegron, antimuscarinics, or placebo. *Eur Urol* 2020; 77: 119–128.
8. Chapple CR et al.: Persistence and adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice. *Eur Urol* 2017; 72: 389–399.
9. Gravas S et al.: EAU Guideline 2020: Management of non-neurogenic male LUTS. <https://uroweb.org/guidelines>. Letzter Zugriff: 24. 7.20.
10. Fusco F et al.: 1-Blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Eur Urol* 2016; 69: 1091–1101.
11. Cho KJ et al.: Evaluating the efficacy and safety of silodosin on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, prospective, open-label, single-arm, phase IV trial. *Urology* 2018; 121: 153–157.
12. Eisenhardt A et al.: Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014; 32: 1119–1125.
13. Johnson TM 2<sup>nd</sup> et al.: The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 178: 2045–2051.
14. Yoshida M et al.: Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1276–1281.
15. Montorsi F et al.: The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int* 2011; 107: 1426–1431.
16. Casabé A et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191: 727–733.