

Therapie bei überaktiver Blase

Was lässt sich besser machen?

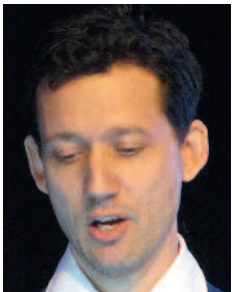
Die Lebensqualität des Patienten mit überaktiver Blase ist beeinträchtigt – trotz des Umstands, dass er in Behandlung ist. Was läuft schief? Worauf geachtet werden kann, damit die Therapie effizienter wird, und welche Therapieoptionen bestehen, war am EAU-Kongress in Barcelona zu erfahren.



Fotos: vh

Prof. Martin Michel

In der Therapie der überaktiven Blase (OAB; overactive bladder) stehen einige Präparate mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie beispielsweise Anticholinergika und Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten zur Verfügung. Eines ist ihnen gemeinsam: Die Adhärenz zur Therapie sei leider denkbar schlecht, zitiert Prof. Martin Michel, Institut für Pharmakologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz (D), die allgemeine Auffassung. Denn die Toleranz für Nebenwirkungen bei nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen ist tief.



Prof. Frank Van der Aa

Anticholinergika wirken in der Regel gut, verursachen aber einen trockenen Mund und beeinträchtigen je nach Präparat auch die Kognition. Die Nebenwirkungen von Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten sind in der Regel fast auf Placeboniveau, selten verursachen sie kardiovaskuläre Effekte wie unter Mirabegron (Hypertonie 5,2%; Tachykardie 1,2%), so Michel. Das zweite Problem ist die Tatsache, dass sehr viele Patienten unter Therapie nicht symptom-

frei werden und deshalb mit der Zeit die Therapie abbrechen. In einer Untersuchung mit einem in Deutschland erhältlichen Anticholinergikum (Proverin) bei 1070 weiblichen und männlichen Patienten mit OAB zeigte sich, dass nach 12 Wo-

chen Therapie nur gerade bei etwa 17 Prozent der Patientinnen und Patienten die Drangsymptomatik verschwand, die Frequenz sank bei 43 Prozent, die Inkontinenz verschwand bei 38 Prozent, die Nykturie jedoch nur bei 8 Prozent. Die Chance auf Symptombefreiung war demnach am grössten bei der Miktionshäufigkeit und der Inkontinenz, mittelmässig beim Drang und am kleinsten bei der Nykturie. Weniger Symptome als bei der Ausgangslage, jüngeres Alter und weibliches Geschlecht steigerten die Chance auf Therapieerfolg (1), fasste Michel die am EAU-Kongress präsentierte Studie zusammen.

Innerhalb der Substanzklassen sieht Michel wenig Möglichkeiten zur Verbesserung. Daher sei es enorm wichtig, die Patienten über die Erfolgchancen der Therapie adäquat aufzuklären, damit keine überzogene Erwartungshaltung entstehe. Die Enttäuschung über eine ausbleibende komplette Symptombeseitigung veranlasse viele Patienten, die Langzeittherapie zu stoppen. OAB ist ein Symptomkomplex, der durch unterschiedliche Erkrankungen induziert werden kann. Die fundierte Abklärung der Pathophysiologie und die Messung von Biomarkern mit entsprechender Therapie könnten demnach die Chance auf Erfolg bei der OAB-Therapie erhöhen.

Option Kombinationstherapie

Eine Möglichkeit, den Therapieerfolg zu steigern, besteht in der Kombination verschiedener Substanzklassen. Dadurch liessen sich ein synergistischer oder additiver Effekt herstellen wie auch die Nebenwirkungen verringern, weil tiefere Dosierungen der einzelnen Komponenten möglich seien, erklärte Prof. Frank van der Aa, Urologie, Universitätsspital UZ Leuven (B).

Die Kombination von Anticholinergika und einem Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten mit ihren verschiedenen Wirkansätzen wurde daher verschiedentlich getestet. In der SYNERGY-Studie wurde Solifenacin plus Mirabegron versus Placebo versus Monotherapie bei 3527 OAB-Patienten, davon 77 Prozent weiblich, untersucht (2). Tägliche Inkontinenzepisoden und Miktionshäufigkeit wurden in einem Mik-



EAU-Guidelines Urininkontinenz
<https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>



EAU-Guideline Male LUTS
<https://www.rosenfluh.ch/qr/eau-guideline-male-luts>

tionstagebuch aufgezeichnet. Mit der Kombination Solifenacin 5,5 mg plus Mirabegron 50 mg konnten beide Parameter nach 12 Wochen im Vergleich zu den Monotherapien etwas gesteigert werden (2). Die kürzlich abgeschlossene Studienverlängerung (SYNERGY II) auf 12 Monate zeigte eine anhaltende signifikante Symptomverbesserung unter der Kombination im Vergleich zu den Monotherapien. Inkontinenzfreiheit trat unter der Kombination bei 59 Prozent der Teilnehmer ein (vs. 53% Solifenacin bzw. 48% Mirabegron), eine Normalisierung der Miktionshäufigkeit stellte sich bei 56 Prozent unter der Kombination ein (vs. 46% bzw. 46%) (3). Die Kombination wurde gut vertragen, Infektionen der unteren Harnwege wie auch Somnolenz traten unter der Kombination seltener auf, Mundtrockenheit und Obstipation etwas häufiger (2), so van der Aa. Die EAU-Guidelines 2019 empfehlen bei Patienten, die unter Solifenacin 5 mg keine ausreichende Symptomlinderung erreichen, anstelle einer Dosisescalation die Zugabe von Mirabegron (4). Andere Möglichkeiten, Wirksynergien zu erreichen, bestehen in der Kombination von Pharmakotherapie und Neuromodulation oder Botox, so van der Aa.

Welche Therapiemöglichkeiten sich anbieten

Bei einer 50-jährigen Frau mit gemischter Inkontinenz und vorherrschender OAB bestehen gemäss Experten verschiedene Möglichkeiten. Anticholinergika sind ein Hauptpfeiler in der Behandlung der Dranginkontinenz. Sie werden von den EAU-Guidelines als Retardformulierung empfohlen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Gabe von Mirabegron. Gemäss einer systematischem Review und einer Metaanalyse über 64 Studien (n = 46 666) ist Mirabegron 50 mg gleich effektiv wie eine Therapie mit Anticholinergika, provoziert jedoch weniger störende Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung und Harnretention. Die Kombination mit Solifenacin 5 mg war noch wirksamer als Mirabegron allein, induzierte allerdings auch mehr anticholinerge Nebenwirkungen (5).

Alternativ zur medikamentösen Behandlung kann auch die perkutane tibiale Nervenstimulation (PTNS) versucht werden. Diese zeigte in einer Studie im Vergleich zum Anticholinergikum Tolterodin nach 12 Wochen ein besseres globales Ansprechen. Das heisst, in der PTNS-Gruppe gaben signifikant mehr Patienten eine Besserung oder Abheilung der OAB-Symptome an als unter Tolterodin. Die objektive Wirksamkeit der beiden Therapien war vergleichbar, die Sicherheit der PTNS konnte gezeigt werden (6).

Des Weiteren können Koffeineinschränkung zur Harndrangverminderung beitragen, wie auch ein Gewichtsverlust zur Dranginkontinenzlinderung, so die Experten. Physiotherapeutische Massnahmen wie Blasentraining und Beckenbodenmuskeltraining verbessern ausserdem ebenso die Dranginkontinenz bei Frauen. Vaginal applizierte Östrogene tragen ebenfalls zu Linderung von OAB-Symptomen bei. Einen Versuch wert ist auch Duloxetine, das bei gemischter Inkontinenz (Drang und Stress) im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Verbesserung gezeigt hat (7).

Eine weitere Alternative zur täglichen medikamentösen Therapie ist die Verabreichung von Botulinumtoxin A. Eine Dosis von 100 IE hat gemäss einem Vergleich zu oralen Therapien wie Anticholinergika und Mirabegron in einem syste-

matischen Review und Metaanalyse über 56 randomisierte Studien nach 12 Wochen eine grössere Symptomlinderung gezeigt als die meisten anderen zugelassenen Pharmakotherapien (8). Die sakrale Neuromodulation ist ebenfalls eine Option, die gemäss ROSETTA-Studie gleich effektiv ist wie 200 IE Botox bei der Verbesserung der Harninkontinenz nach 2 Jahren (9).

Optionen beim Mann

Im Fall eines 50-jährigen Mannes mit OAB nach chirurgischem Eingriff aufgrund benigner prostaticer Obstruktion besteht eine Möglichkeit in der Gabe von Anticholinergika, die nach Einschätzung von Michel in diversen Studien ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt haben. Doch die Adhärenz sei bekanntermassen schlecht, bei Männern etwas weniger schlecht als bei Frauen. Einen Versuch wert sei Oxybutynin als transdermales Pflaster, das weniger Mundtrockenheit verursache, riet Dr. Michel Wyndaele, University Medical Center Utrecht (NL). Das Risiko für eine Harnretention unter Anticholinergika liegt bei < 3 Prozent (10). Die EAU-Guidelines empfehlen die Gabe von Anticholinergika bei Männern mit milden bis moderaten Symptomen der unteren Harnwege, deren Symptome hauptsächlich Blasenspeicherproblemen zuzuschreiben sind (11).

Eine weitere Möglichkeit ist die Verabreichung von Mirabegron, das signifikante Verbesserungen im IPSS-Fragebogen zum Wasserlassen (international prostate symptoms score) nach 4 und nach 8 Wochen bringt (12). Es wird von den Guidelines ebenfalls empfohlen. Patienten mit einer Mirabegrontherapie erhielten diese länger aufrecht als mit Anticholinergika (11). Die Anwendung von PTNS wird von den Guidelines nur bei Frauen empfohlen. Vor dem Hintergrund, dass PTNS keine Nebenwirkungen verursacht, könnte diese Massnahme auch beim Mann versucht werden, so die Expertenmeinung.

Bei neurologischen Erkrankungen

Patienten mit OAB, die zusätzlich an einem Morbus Parkinson leiden, sollen keine Anticholinergika erhalten. Denn viele Antiparkinsonika wie Levodopa, Amantadin oder Pramipexol haben bereits selbst anticholinerge Wirkungen. Bei einer anticholinergen Kumulation können Stürze, Frakturen, Delir wie auch kognitive Störungen (13) die Folge sein. Bei diesen Patienten entscheiden sich die Experten für Mirabegron, das in einer retrospektiven Untersuchung bei 50 Parkinson-Patienten bei 61 Prozent zu einer Besserung der OAB-Symptome führte. In zwei Fällen kam es zu einer Nebenwirkung (Schwindel, Schweissausbruch), die zum Therapieabbruch führte (14). Eine mögliche weitere Option könnte die Neuromodulation mittels PTNS darstellen. Bei 36 OAB-Patienten mit einem implantierbaren System brachte dieses den Patienten objektive und subjektive Verbesserungen ihrer OAB-Symptome. Mit Ausnahme von Nebenwirkungen an der Implantationsstelle war das PTNS-System sicher (15). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Medical Management of OAB», 34. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 16. bis 19. März 2019 in Barcelona.

Referenzen:

1. Michel M et al.: Chance of OAB patients to become symptom-free upon anti-muscarinic treatment depends on age and gender. Presented at 34. EAU 2019, Barcelona. Poster PT 237.
2. Herschorn S et al.: Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int* 2017; 120(4): 562–575.
3. Gratzke C et al.: Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol* 2018; 74: 501–509.
4. Burkhard et al.: EAU Guidelines on urinary incontinence 2019. <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>. Letzter Zugriff: 27.3.2019
5. Kelleher C et al.: Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74: 324–333.
6. Peters KM et al.: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009; 182: 1055–1061.
7. Bent A et al.: Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 212–221.
8. Drake M et al.: Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int* 2017; 120: 611–622.
9. Amundsen C et al.: Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. *BJU* 2018; 74: 66–73.
10. 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.
11. Gravas S et al.: EAU Guidelines on management of non-neurogenic male LUTS. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>. Letzter Zugriff: 27.3.2019
12. Maeda T et al.: Solifenacin or mirabegron could improve persistent overactive bladder symptoms after dutasteride treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2015; 85: 1151–1155.
13. Crispo J et al.: Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0150621.
14. Peyronnet B et al.: Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 57: 22–26.
15. Heesakkers JPF et al.: A novel leadless, miniature implantable Tibial Nerve Neuromodulation System for the management of overactive bladder complaints. *Neurourology Urodynamics* 2017; 37: 1060–1067.