

New Topics in der Therapie der hyperaktiven Blase

Als Goldstandard in der medikamentösen Therapie der hyperaktiven Blase gelten die Anticholinergika: Sie hemmen die parasympathisch gesteuerte Übererregbarkeit des Blasenmuskels und tragen zur Normalisierung der Blasenkapazität bei. Die charakteristischen Symptome der Blasenschwäche wie Harndrang, Pollakisurie und Dranginkontinenz lassen sich damit am besten beeinflussen. Neue Studienergebnisse zu Tolterodin SR und dem neuen Solifenacin wurden auf dem diesjährigen EUA-Kongress präsentiert und diskutiert.

CLAUDIA REINKE

Als Leitsymptom der hyperaktiven Blase gilt der plötzlich auftretende Harndrang, der von den Patienten oft als weit unangenehmer empfunden wird als die häufigen Toilettengänge oder ein gelegentlicher ungewollter Urinverlust. Bisher ist noch nicht im Detail geklärt, welche pathophysiologischen Mechanismen für die Drangsymptomatik verantwortlich sind. Forschungsarbeiten weisen darauf hin, dass hierfür möglicherweise auch eine vermehrte Expression muskarinergere Rezeptoren in der Blasen Schleimhaut verantwortlich sein könnte, deren Aktivierung sowohl die glatte Muskulatur des Blasenmuskels als auch die Reizleitungsbahnen zum Miktionszentrum übersensibilisiert (1). Die Gabe von Anticholinergika hat sich daher als wirksamste therapeutische Massnahme erwiesen, da diese Wirkstoffe über die Blockade der verantwortlichen Muskarinrezeptor-Subtypen M2 und M3 die sensorischen Funktionen des Urothels (M2) wie auch die Übererregbarkeit des Blasenmuskels (M2 und M3) gleichermaßen beeinflussen können (2).

Linderung des Harndrangs – primäres Zielkriterium

Patienten mit hyperaktiver Blase erwarten von einer medikamentösen Behandlung ihrer Beschwerden in erster Linie die Linderung des imperativen Harndrangs sowie die Beseitigung gelegentlich auftretender Inkontinenzepisoden. Aus medizinischer Sicht muss sich die Wirksamkeit einer anticholinergen Behandlung durch eine objektivierbare Besserung der klinischen Symptome in kontrollier-

ten Studien erweisen. Lange Zeit wurde die Drangsymptomatik als Zielkriterium in klinischen Studien vernachlässigt, da objektive Messmethoden zur Charakterisierung der Drangsymptome fehlten. Vor kurzem wurden verschiedene Parameter definiert, mit denen sich der Einfluss der Pharmakotherapie auf die Drangbeschwerden evaluieren lässt. Als Mass für die Effizienz einer Therapie gilt beispielsweise die Verlängerung der Drangsymptom-freien Zeit, die Verlängerung des Intervalls zwischen Harndrang und Miktion/Urinverlust oder die Fähigkeit, eine bereits begonnene Tätigkeit noch vor dem erforderlichen Toilettengang beenden zu können.

Neue Untersuchungen zu Tolterodin SR

In verschiedenen kontrollierten klinischen Studien gelang inzwischen der Nachweis, dass die Gabe von Tolterodin SR (Detrusitol®) (4 mg/einmal täglich) bei den behandelten Patienten nicht nur zu einer signifikanten Besserung der Drangsymptomatik führt, sondern auch das Drangempfinden selbst so weit zu mildern vermag, dass sich die Zahl der Toilettengänge signifikant verringert. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse einer erst kürzlich abgeschlossenen multizentrischen internationalen Studie (3), dass Tolterodin auch in der Lage ist, die Drangsymptom-freie Zeit zu verlängern. Von knapp 600 anfänglich eingeschlossenen Patienten mit hyperaktiver Blase wurde der Großteil randomisiert: Sie erhielten entweder Tolterodin SR (4 mg/einmal täglich;

n = 264) oder Plazebo (n = 256) über einen Zeitraum von zwölf Wochen. In dieser Zeit führten die Studienteilnehmer ein Tagebuch über das Auftreten der Drangsymptome sowie über die Miktionsfrequenz, wobei die Intervalle zwischen Harndrang und exakt bestimmt werden mussten. Aus den detaillierten Angaben der Patienten wurde die Drangsymptom-freie Zeit ermittelt. Die Auswertung der Daten zeigte in der Tolterodin-Gruppe einen signifikanten Anstieg der Drangsymptom-freien Zeit (um 31,4 Minuten) im Vergleich zu Plazebo (um 19,7 Minuten; p = 0,018). Gleichzeitig liess sich eine signifikante Abnahme der Drangepisoden pro 24 Stunden beobachten (43% versus 34%; p = 0,041). Die Stärke der Drangsymptome wurde zu Beginn und am Ende der Studie mittels einer validierten 3-Punkte-Skala überprüft (Patient Perception of Urgency Scale: 1 = unfähig, Urin zu halten; 2 = kann Urin halten, bis Toilette erreicht ist, wenn dem zwingenden Bedürfnis sofort nachgegeben wird; 3 = kann Beschäftigung vor dem Toilettengang noch beenden). Die Auswertung ergab, dass die mit Tolterodin behandelten Patienten eine deutlichere Besserung ihrer Drangsymptome (um 52%) erfuhren als diejenigen in der Plazebogruppe (um 43%).

Neuer M3-Rezeptorantagonist Solifenacin

Für Patienten mit hyperaktiver Blase wird in Kürze eine weitere Möglichkeit zur Behandlung ihrer Beschwerden auch in der Schweiz verfügbar sein: Mit Solifenacin

drängt ein neues Anticholinergikum auf den Markt. Wie tierexperimentelle Studien zeigten, wirkt der neue Antagonist durch kompetitive Hemmung bevorzugt an dem im Blasenmuskel vorherrschenden Rezeptorsubtyp M3, während die Affinität für die gleichen Rezeptoren in den Speicheldrüsen deutlich schwächer ausgeprägt zu sein scheint. Bei einer ersten Vergleichsstudie mit Tolterodin (zweimal täglich 2 mg) zeigte sich unter Solifenacin (5 oder 10 mg einmal täglich) eine ef-

zebophase) randomisiert entweder Solifenacin (5 mg) oder Tolterodin SR (4 mg) über vier Wochen jeweils einmal täglich. Danach konnte die Dosis bei Bedarf erhöht werden – in der Solifenacin-Gruppe auf 10 mg, in der Tolterodin-Gruppe mangels Zulassung der doppelten Dosierung (2 x 4 mg) allerdings nur durch Placebo. Als primärer Endpunkt galt die Miktionsfrequenz pro 24 Stunden. Wie die Auswertung zeigte, kam es unter Solifenacin zu einer ebenso deutlichen Abnahme

(2,1%) zu den häufigsten Nebenwirkungen, die jeweils leicht bis mässig ausgeprägt waren.

Ein weiteres interessantes Ergebnis liess sich aus der Studie entnehmen: Rund 50 Prozent des gesamten Patientenkollektivs wünschten sich aus Gründen der besseren Therapieeffizienz eine höhere Dosis ihrer Blasenmedikation. Während 48 Prozent der Solifenacin-Patienten bei Studienende die 10-mg-Dosis bevorzugten, mussten die Patienten der Tolterodin-Gruppe (51%) auf eine Dosiserhöhung verzichten. Mit dem Prinzip der flexiblen Dosierung lässt sich offenbar die Therapie besser den individuellen Bedürfnissen anpassen, sodass mehr Patienten von der anticholinergen Behandlung ihrer Blasenfunktionsstörungen profitieren können.

Solifenacin wird unter dem Handelsnamen Vesicare® in der Schweiz verfügbar sein – die Zulassung wird spätestens Anfang 2006 erwartet. ■

Dr. Claudia Reinke
Schützenmattstr. 1
4051 Basel

E-Mail: claudia.reinke@medsciences.ch

Quellen:

«OAB: Exploring the facts of a debilitating condition». Satellitensymposium (Pfizer) anlässlich des XXth Congress of the European Association of Urology; March 14–20, 2005; Istanbul/Türkei.

«Redefining best practice in overactive Bladder». Satellitensymposium (Yamanouchi) anlässlich des XXth Congress of the European Association of Urology; March 14–20, 2005; Istanbul/Türkei.

Referenzliteratur:

1. de Groat, W.C., Yoshimura, N.: Pharmacology of the lower urinary tract. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 691–721.
2. Andersson, K.E.: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 46–53.
3. Khullar, V., Hill, S., Solanki, J., Barr, A.: Tolterodine increases the urgency-free time interval: A sensory or motor effect? Presented at: International Continence Society Annual Meeting; August 25–27, 2004; Paris, France.
4. Chapple, C.R. et al. *Eur Urol*, 2005, in press.



Istanbul, im Schatten der Hagia Sophia, war in diesem Jahr Kongressort der European Association of Urology (EAU).

fiziente Verminderung von Harndrang, Miktionsfrequenz und Inkontinenzepisoden bei gleichzeitigem Anstieg von Blasenkapazität und Miktionsvolumen. Dieser Behandlungsvorteil bestätigte sich auch in der randomisiert und doppelblind geführten STAR-Studie (4), welche im Rahmen des EAU erstmals vorgestellt wurde: Solifenacin wurde hier im direkten Vergleich mit retardiertem Tolterodin SR untersucht. Die mehr als 1100 Patienten mit hyperaktiver Blase erhielten (nach einer 14 Tage dauernden Pla-

der Miktionsfrequenz und der nächtlichen Toilettengänge wie unter der Vergleichsmedikation Tolterodin SR. Dagegen liess sich die Häufigkeit der Dranginkontinenz (-1,42 vs. -0,83; $p = 0,001$) sowie die Zahl der Inkontinenzepisoden (-1,60 vs. -1,11; $p = 0,0059$) durch Solifenacin signifikant stärker reduzieren. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Solifenacin erwies sich als ebenso gut wie die der Vergleichsmedikation. Mit 30 Prozent (24,1%) gehörten die Mundtrockenheit und die Obstipation (6,4% vs.