

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Kongressbericht ICS 2002

Heidelberg

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2002; 9 (3) (Ausgabe
für Schweiz)*

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



TOLTERODIN SR – NEUE RETARD-FORMULIERUNG BEWÄHRT SICH IM KLINISCHEN ALLTAG

In zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit spasmolytisch wirkender Anticholinergika bei Patienten mit hyperaktiver Blase bereits unter Beweis gestellt. Nebenwirkungen, wie die von den Patienten als besonders unangenehm empfundene Mundtrockenheit, führen allerdings immer wieder zu Therapieabbrüchen. Langfristig beeinflusst also die Verträglichkeit des eingesetzten Wirkstoffs den Behandlungserfolg. Eine erstmals am klinischen Alltag orientierte (real life-) Studie bestätigt eindrücklich die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der neuen Retardformulierung Tolterodin SR (= slow release), wie auf einem Satellitensymposium anlässlich des **32nd Annual Meeting der International Continence Society (ICS) vom 28.–30. August 2002 in Heidelberg** berichtet wurde.

Harnspeicherung und Harnentleerung werden durch das zerebrale Miktionszentrum koordiniert, das die Speicherung und willkürliche Entleerung der Harnblase steuert. Ihm ist das sakrale Miktionszentrum (S_2 – S_4) unterstellt, das den zerebral kontrollierten Befehl zur Blasenkontraktion und Sphinkterrelaxation weiterleitet. Die Innervation des unteren Harntraktes erfolgt über parasympathische, sympathische und somatische Komponenten, erklärte Professor **Christopher R. Chapple** vom Royal Hallamshire Hospital in **Sheffield, UK**. Während der Parasympathikus für die Aktivierung des Blasenmuskels verantwortlich ist, wirkt der Sympathikus hemmend auf den Detrusor. Die somatische Innervation kontrolliert dagegen den externen Blasenschließmuskel sowie die übrige Beckenbodenmuskulatur. Für die normalen Speicher- und Entleerungsfunktionen der Harnblase und der Urethra als Verschluss- und Auslassorgan ist ein koordiniertes Zusammenspiel dieser komplexen nervalen Strukturen erforderlich.

Organ- und Rezeptorselektivität prägen die Eigenschaften der Anticholinergika

Die Aktivierung des Detrusors erfolgt durch Ausschüttung von Acetylcholin aus den parasympathischen Neuronen. Mit der Bindung dieses Neurotransmitters an die spezifischen Muskarinrezeptor-Subtypen M_2 und M_3 , die (in einem Verhältnis von 3:1) in der glatten Muskulatur der menschlichen Harnblase sitzen, kommt es zur Kontraktion der Harnblase. Untersuchungen zufolge lässt sich diese Blasenaktivität vorwiegend durch Hemmung der M_3 -Rezeptoren beeinflussen, während die Blockade der M_2 -Rezeptorbindungsstellen die Entspannung der Blasenmuskulatur verstärkt. Da sich M_3 -Subtypen aber nicht nur in der Harnblase befinden, sondern auch in anderen Geweben und Organen, vor allem aber in den Speicheldrüsen, ist es verständlich, dass Muskarinrezeptorantagonisten mit relativ hoher M_3 -Affinität zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Neben Obstipation und Sehstörungen kommt es vor allem zur Blockade des Speichelflusses und damit zur Mundtrockenheit, die als besonders unangenehm empfunden wird. Eine effiziente und verträgliche Therapie erfordert daher Anticholinergika, die unerwünschte Blasenkontraktionen dämpfen, gleichzeitig aber minimale Wirkungen auf die peripheren M_3 -spezifischen Gewebe und Organe aufweisen.

Die derzeit zur Behandlung der hyperaktiven Blase zugelassenen Anticholinergika Oxybutynin, Tolterodin und Trosipiumchlorid unterscheiden sich in ihrer M_3 -Selektivität. Im Vergleich zu dem bisherigen Goldstandard Oxybutynin zeigt Tolterodin bei vergleichbar guten blasenentspannenden Eigenschaften allerdings eine signifikant bessere Verträglichkeit: die unangenehme Mundtrockenheit, die bei Oxybutynin besonders häufig beobachtet wird, ist unter Tolterodin deutlich geringfügiger. Chapple führt dies darauf zurück,

dass Tolterodin im Vergleich zu anderen Substanzen eine selektivere Wirkung auf die glatte Muskulatur der Harnblase aufweist, was bereits in früheren tierexperimentellen Studien nachgewiesen wurde. Dies gilt auch für die neue Retardformulierung Tolterodin SR, wie eine von Chapple und Mitarbeitern durchgeführte vergleichende Untersuchung zur dosisabhängigen Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate von Oxybutynin ER (ER = extended release) und Tolterodin SR an gesunden Probanden bestätigte. Es zeigte sich, dass für eine Erhöhung der Blasenkapazität um etwa 20 % eine fünftägige Einnahme von 20 mg Oxybutynin ER, aber von nur 6 mg Tolterodin SR erforderlich war. Die durch Tolterodin SR 6 mg ausgelöste Mundtrockenheit entsprach jedoch einer im Verhältnis deutlich geringeren Oxybutynin-Dosis (10 mg). Hohe Effizienz muss demnach nicht immer durch höhere Nebenwirkungsraten erkauft werden.

Warum Outcome-Studien (patient outcome studies) immer wichtiger werden

Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien gelten als wichtige, unerlässliche Prüfung für die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit arzneilicher Wirkstoffe. Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen dienen Ärzten und Klinikern als Grundlage für eine mögliche Therapiewahl. Obwohl unverzichtbar, sei die Bedeutung dieser Studien für die klinische Praxis doch begrenzt, meinte der Urologe Professor **Alan J. Wein**, University of Pennsylvania School of Medicine, **Pennsylvania, USA**, da kaum Patienten mit Begleiterkrankungen und entsprechender Polymedikation in solche Studien aufgenommen würden. Damit entspricht das klassische Patientenkollektiv klinischer Studien häufig nicht der Situation im klinischen Alltag. Auch die definierten klinischen Endpunkte entsprechen nicht immer den im wirklichen Le-

ben erforderlichen Erwartungen an eine wirksame Pharmakotherapie. Darüber hinaus geben kontrollierte klinische Studien weder Auskunft über die Langzeitverträglichkeit medikamentöser Therapien, da sie zeitlich begrenzt sind, noch lassen sie Schlussfolgerungen auf die Therapie-treue eines durchschnittlichen Patienten zu.

Outcome-orientierte Patientenstudien als Mass der klinischen Wirksamkeit eines Arzneimittels werden immer populärer, so Wein, da diese Untersuchungen den klinischen Alltag und die individuellen Patientenbedürfnisse besser reflektieren als die eher wissenschaftlich orientierten, „puristischen“ kontrollierten Studien. Der Nachteil der Outcome-Studien liegt allerdings in der fehlenden doppelblinden Studienführung sowie in der nicht randomisierten Zuteilung der Patienten, was beides leicht zu einer Verzerrung der Studiendaten (Bias) führen kann.

Die ACET-Studie – Tolterodin SR bewährt sich im klinischen Alltag

Tolterodin und Oxybutynin sind die für die Indikation der hyperaktiven Blase am häufigsten eingesetzten und klinisch am besten untersuchten Substanzen. In zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien erwiesen sich beide Wirkstoffe in der ursprünglichen nicht-retardierten Formulierung (IR = immediate release) gleichermassen effizient: Sowohl die Miktionshäufigkeit als auch die Dranginkontinenz-Episoden reduzierten sich in vergleichbarem Rahmen. Tolterodin erwies sich dabei jedoch durchgehend als der besser verträgliche Wirkstoff, was sich in deutlich weniger Therapieabbrüchen manifestierte. Vergleichende Studien mit den neu verfügbaren Retardformulierungen Tolterodin SR und Oxybutynin ER fehlten bisher allerdings. Diese Lücke wurde jetzt durch die kürzlich publizierte Outcome-Studie „Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trial“ (ACET) geschlossen.



Heidelberg, Blick auf das Schloß (Photo: Verkehrsverein Heidelberg)

Die ACET-Studie [1] mit insgesamt 1.289 Patienten mit hyperaktiver Blase und einer Studiendauer von 8 Wochen besteht aus zwei Studienarmen. Um jeglichen Bias zu vermeiden, wurden die beiden Studienarme an verschiedenen, geographisch getrennten Orten völlig unabhängig voneinander durchgeführt, wobei die jeweiligen Studienleiter keine Kenntnis der parallel verlaufenden Vergleichsuntersuchung hatten. Im Tolterodin-Arm wurden die Studienteilnehmer randomisiert entweder mit 2 mg (n = 333) oder 4 mg (n = 336) Tolterodin SR behandelt, im Oxybutynin-Arm dagegen mit 5 mg (n = 313) bzw. 10 mg (n = 307) Oxybutynin ER. Nur Patienten mit reiner Stressinkontinenz, akuten Harnwegsinfektionen und Engwinkelglaukomen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Wirksamkeit der jeweiligen Studienmedikation wurde anhand einer 6 Punkte umfassenden Skala erhoben, mit der die Patienten therapiebedingte Veränderungen ihrer blasenspezifischen Befindlichkeit (= primärer Endpunkt) charakterisieren konnten. Als weitere Endpunkte galten nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche sowie die

Schwere der Mundtrockenheit, die mit Hilfe einer visuellen Analogskala (von 0 bis 100) bewertet wurde.

Zu Beginn der Studie stufte die Mehrzahl der Teilnehmer ihre Blasenprobleme als mittelschwer ein. Nach Ablauf der achtwöchigen Therapie berichteten signifikant mehr Patienten der 4 mg-Tolterodin SR-Gruppe (70 %) über eine spürbare Besserung ihrer Blasenprobleme als solche, die mit 10 mg Oxybutynin ER behandelt worden waren (60 %; $p < 0,01$). Signifikante Therapieerfolge konnten auch bei mittelschweren bis schweren Blasensymptomen mit 4 mg Tolterodin erzielt werden (77 % vs 65 %; $p < 0,01$). Selbst bei Patienten, die bereits Erfahrung mit anticholinergen Therapeutika hatten, zeigte sich eine signifikante Besserung der Blasenproblematik unter Tolterodin 4 mg (75 %), verglichen mit nur 54 % in der Oxybutynin 10 mg-Gruppe. Darüber hinaus erwies sich Tolterodin SR auch als deutlich nebenwirkungsärmer und besser verträglich. Insgesamt kam es in der Oxybutynin 10 mg-Gruppe zu signifikant mehr Therapieabbrüchen (13 %) als unter Tolterodin 4 mg (5,7 %). Wurden die

Daten dem Alter der Patienten entsprechend analysiert, so stieg die Rate der Therapieabbrüche bei den unter 70-jährigen um das Dreifache in der Oxybutynin ER-Gruppe (11,6 %) gegenüber Tolterodin SR (4,2 %); bei den über 70-jährigen brachen 15,0 % (Oxybutynin) bzw. 7,5 % (Tolterodin) die Behandlung ab. Die Schwere der Mundtrockenheit unter Tolterodin SR wurde mit 6,0, unter Oxybutynin ER dagegen mit 11,3 auf der visuellen Analogskala bewertet ($p < 0,01$). Damit belegt die ACET-Studie erstmals die im Vergleich zu Oxybutynin ER deutlich bessere klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolterodin SR.

Management von geriatrischen Patienten mit hyperaktiver Blase

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der hyperaktiven Blase bei Männern und Frauen dramatisch an: Während bei den über 65-jährigen etwa 20 % betroffen sind, leiden bei den über 75-jährigen bereits bis zu 40 % an imperativem Harndrang und häufigem Wasserlassen mit oder ohne Dranginkontinenzepisoden. Die Behandlung geriatrischer Patienten mit hyperaktiver Blase stellt jedoch eine besondere Herausforderung dar, betont Professor **Catherine E. DuBeau** von der Harvard Medical School, **Boston**, Massachusetts, USA, in ihren Ausführungen. Viele dieser Patienten leiden gleichzeitig unter anderen Erkrankungen, die zur Beeinträchtigung der Blasenfunktionen beitragen können. Ausserdem sind blasenschwache ältere Patienten nicht nur von rezidivierenden Harnwegsinfektionen sowie Hautirritationen betroffen, sondern sie erleiden auch leichter Knochenbrüche, da sie bei nächtlichen Toilettengängen öfter stürzen. Zu den häufigsten Alterserscheinungen gehören darüber hinaus kognitive Beeinträchtigungen, Demenz, Depressionen und emotionale Störungen, die durch

die Gabe anticholinergischer Medikamente oftmals eine weitere Verschlechterung erfahren. Zu beachten ist ferner, dass die bei Senioren in der Regel vorherrschende Polymedikation (viele nehmen täglich bis zu fünf verschiedene Medikamente ein) eine sorgfältige Bewertung der Neben- und Wechselwirkungen erfordert. Treten Störungen der Blasenfunktion sowie Symptome der hyperaktiven Blase erstmals auf, sollte zunächst die bestehende Medikation überprüft werden, da gewisse Medikamente, wie Diuretika und Blutdrucksenker, vergleichbare Symptome auslösen können. Ausserdem sollte in Betracht gezogen werden, dass Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika sowie gewisse Schlafmittel ein eigenes anticholinerges Potential aufweisen. Dennoch sind Anticholinergika auch bei geriatrischen Patienten nach wie vor die Mittel der Wahl zur medikamentösen Behandlung der hyperaktiven Blase. Da diese Patientengruppe allerdings besonders empfindlich auf Nebenwirkungen reagiert, kommt der Auswahl des geeigneten Wirkstoffs hier eine besondere Bedeutung zu.

In einer erst kürzlich publizierten Studie [2] wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der neuen retardierten Tolterodin SR-Formulierung bei über 65-jährigen und unter 65-jährigen Patienten vergleichend untersucht. In die doppelblinde und placebokontrollierte klinische Studie wurden 1.015 Patienten (43,1 % über 65 Jahre) mit Dranginkontinenz und Pollakisurie einbezogen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich 4 mg Tolterodin SR ($n = 507$) oder Placebo ($n = 508$). Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit Tolterodin SR behandelten Patienten – unabhängig vom Alter – eine signifikante Besserung der Blasensymptomatik, eine signifikant verminderte Miktionshäufigkeit sowie eine signifi-

kante Abnahme der Dranginkontinenzepisoden. Nach zwölf Behandlungswochen waren in der Verumgruppe – und zwar in beiden Altersklassen – fünfmal mehr Patienten in der Lage, den Harndrang so zu beherrschen, dass beispielsweise angefangene Arbeiten vor dem Toilettengang beendet werden konnten. Unabhängig vom Alter sowie von der Behandlungsart wurde Mundtrockenheit als häufigste Nebenwirkung genannt, wobei in der Tolterodinegruppe etwa 23 %, in der Placebogruppe 7,6 % der Patienten betroffen waren. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche lagen in beiden Altersgruppen mit etwa 5 % im vergleichbaren Rahmen. Kardiale Nebenwirkungen, visuelle Beeinträchtigungen oder zentralnervöse Nebeneffekte wurden nicht beobachtet.

Die Studie belegt, dass Tolterodin SR auch bei geriatrischen Patienten, und zwar unabhängig vom Alter, eine wirksame und gut verträgliche Option zur Behandlung der hyperaktiven Blase darstellt.

Quelle: „Evolving research in overactive bladder management: A global perspective“. Satellitensymposium im Rahmen des 32nd Annual Meeting der International Continence Society (ICS), 28. bis 30. August 2002, Heidelberg.

Literatur:

1. Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 177–84.
2. Zinner NR et al. Efficacy, safety and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 799–807.

Korrespondenzadresse:

MedSciences
Dr. Claudia Reinke
4051 Basel, Schützenmattstr. 1

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)