

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Kongressbericht: Astellas

OAB-Symposium 2015:

Therapieoptionen bei überaktiver

Blase

Hasenöhr N

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2016; 23 (1)

(Ausgabe für Österreich), 28-30

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



Kongressbericht: Astellas OAB-Symposium 2015 Therapieoptionen bei überaktiver Blase

N. Hasenöhr

1. Allgemeines zur OAB

„Die überaktive Blase ist definiert als zwingender Harndrang, der üblicherweise von häufigem und auch nächtlichem Harnlassen begleitet wird“, erklärte Prof. Dr. Con Kelleher, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an den Guys and St. Thomas' Hospitals, London. Ein Teil der Betroffenen leidet an einer Dranginkontinenz oder einer gemischten Form der Harninkontinenz. Ein beträchtlicher Teil ist jedoch nicht inkontinent. *Per definitionem* sind bei überaktiver Blase („over-active bladder“ [OAB]) kein Harnwegsinfekt und keine andere offensichtliche pathologische Veränderung der ableitenden Harnwege vorhanden.

„Die OAB ist bei beiden Geschlechtern sehr häufig und ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter stark zu“, so Kelleher [1, 2]. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der OAB-Fälle zu rechnen. In einer Wiener Studie zeigte sich eine jährliche Progressionsrate der OAB von 1,2 %, wobei auch Verbesserungen und Vollremissionen möglich sind [3]. „Allerdings ist es nicht so, dass wir nur ältere Patienten behandeln“, betonte Kelleher, „es sind sehr wohl auch junge Menschen davon betroffen.“

„Da es sich bei der Behandlung der OAB in den meisten Fällen um eine Langzeit- bzw. um eine lebenslange Therapie handelt, ist das Verträglichkeitsprofil der verwendeten Medikamente besonders wichtig“, fuhr der Experte fort. Wichtig sei jedoch, dass die Pharmakotherapie nur ein Teil eines umfassenden Behandlungspakets ist, das z. B. auch Blasen-Training, Verhaltensänderungen, Führen eines Miktionstagebuchs und andere Aspekte umfasst.

Quelle: Astellas OAB-Forum 2015, 13./14. November, Bad Erlach, NÖ; Vorsitz und Moderation: Univ.-Prof. Dr. Heinz Kölbl, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, MedUni Wien

Tabelle 1: Nebenwirkungsraten von Solifenacin. Erstellt nach Daten aus [8, 27].

	12 Wochen		52 Wochen	
	Solifenacin 5 mg	Solifenacin 10 mg	Solifenacin 5 mg	Solifenacin 10 mg
Mundtrockenheit	10,9 %	27,7 %	10,2 %	17,4 %
Obstipation	5,4 %	13,4 %	4,9 %	7,9 %
Verschwommenes Sehen	3,8 %	4,8 %	4,1 %	4,4 %

2. Medikamentöse Therapieoptionen

Die Regulation der Blasenfunktion ist ein komplexes System, an dem unter anderem muskarinische M_3 -Rezeptoren sowie adrenerge Beta-3-Rezeptoren beteiligt sind [4]. Dies sind auch die Targets der zurzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen – Antimuskarinika sowie Beta-3-Rezeptoragonisten. Während Antimuskarinika über eine Blockade der M_3 -Rezeptoren die unwillkürliche Kontraktion des Blasen-detrusors hemmen, führt die Stimulation der Beta-3-Rezeptoren zu einer verstärkten Relaxation des Detrusors.

2.1 Antimuskarinika

Eine Reihe von Reviews hat gezeigt, dass Antimuskarinika wirksame Medikamente gegen OAB sind [5, 6]. Allerdings unterscheiden sich die verfügbaren Antimuskarinika erheblich in ihrem Nebenwirkungsprofil. Dieses hängt stark davon ab, wie blasenselektiv, d. h. M_3 -Rezeptor-selektiv, die jeweilige Substanz ist, da die wesentlichen Nebenwirkungen von Antimuskarinika auf ihrer Wirkung in anderen Organen wie z. B. den Speicheldrüsen beruhen. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie und Sehstörungen.

Für das Antimuskarinikum Solifenacin wurde *in vitro* an Rattenzellen eine 3,7–6,5× höhere Affinität zur glatten Muskulatur der Blase im Vergleich zu glat-

ten Muskelzellen der Speicheldrüsen festgestellt, während diese Ratio für Oxybutynin bei 2,1 und für Darifenacin bei fast 2 liegt [7].

Die gepoolten Daten aus Phase-III-Studien mit Solifenacin zeigten, dass dieses Medikament in einer Dosis von 5 mg oder 10 mg alle Symptome der OAB reduziert, wobei die Wirkung auf Inkontinenz bei fast allen Studienpatienten und die Wirkung auf den imperativen Harndrang immerhin bei bis zu 70 % der Patienten zu sehen ist, während die Verbesserungsraten auf Nykturie und die Zahl der Miktionen niedriger liegen [8]. Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungsraten von Solifenacin nach 12 und nach 52 Wochen. Im Vergleich mit anderen Antimuskarinika sind die Nebenwirkungsraten unter Solifenacin relativ gering, wobei eine klare Dosisabhängigkeit besteht (zur Frage kognitiver Nebenwirkungen siehe Punkt 3.).

Dennoch stellt die unter Antimuskarinika relativ geringe Persistenz eine Herausforderung dar, wenngleich die Persistenz nach einem Jahr unter Solifenacin höher ist als unter anderen Antimuskarinika – die höchste Persistenzrate fand sich mit 56,6 % bei den 70–79-Jährigen unter Solifenacin 10 mg [9].

In der STAR-Studie erwies sich Solifenacin im Vergleich mit Tolterodin als wirksamer in der Reduktion von Drangepisoden, Dranginkontinenz und Einlagengebrauch [10]. In der VERSUS-

Studie konnte bei Patienten, die unter Tolterodin eine OAB-Restsymptomatik zurückbehalten hatten, diese mittels Solifenacin signifikant gebessert werden [11].

Die SUNRISE-Studie war die erste OAB-Studie, in der Drangepisoden den primären Endpunkt darstellten. Auch hier zeigte sich unter Solifenacin 5 oder 10 mg eine signifikante Besserung [12].

2.2 Mirabegron

Mirabegron ist der erste selektive Beta-3-Adrenozeptor-Agonist und wird zur Therapie der OAB sowohl in europäischen [13] als auch in US-Guidelines [14] empfohlen. Mehrere 12 Wochen dauernde Studien zeigten, dass Mirabegron sowohl Inkontinenz als auch die Häufigkeit von Miktionsepisoden gegenüber Placebo signifikant reduziert [15, 16]. Mirabegron reduziert OAB-Symptome auch bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind [17, 18]. Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass Mirabegron bei Dranginkontinenz aller Schweregrade wirkt und dass der Behandlungseffekt mit steigendem Schweregrad ansteigt [19, 20].

Das Anhalten der Wirkung von Mirabegron auf die Miktionsfrequenz über ein Jahr wurde – mit Tolterodin als aktiver Kontrolle – bestätigt [21].

Die Verträglichkeit von Mirabegron ist gut – die Raten für die meisten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation oder Harnwegsinfekte sind auf Placeboniveau [17, 21, 22].

Da es sich jedoch um ein Betamimetikum handelt, wird in der Fachinformation empfohlen, den Blutdruck des Patienten vor Beginn der Therapie zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren. Für Patienten mit schwerer, unkontrollierter Hypertonie ist Mirabegron kontraindiziert [23].

Die Therapie mit Mirabegron verbessert die Zufriedenheit mit der Behandlung [15], die Lebensqualität [24] und die Persistenzraten unter Mirabegron sind nach einem Jahr höher als jene unter Antimuskarinika – 39 % unter Mirabegron vs. 14–35 % unter Antimuskarinika bei vorbehandelten Patienten sowie 30 % unter Mirabegron vs. 14–21 % bei therapie-naiven Patienten [25].

■ 3. OAB-Therapie und Demenz

„Ein systematischer Review zur Inzidenz von geringen kognitiven Beeinträchtigungen unter Anticholinergika zeigte keine konklusiven Ergebnisse“, so **Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal**, Klinische Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, MedUni Wien [26]. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte allerdings sehr wohl einen Zusammenhang zwischen dem kumulativen Gebrauch von Anticholinergika und dem Demenzrisiko [27]. „Das Risiko hängt allerdings von einigen Faktoren ab, wie dem verwendeten Präparat, der behandelten Population, der Kombination mit anderen Medikamenten und eben der kumulativen Dosis“, schränkte Hanzal ein.

■ 4. Erfolg mit Solifenacin

„Bei der 83-jährigen Patientin bestand seit 20 Jahren eine ‚Harninkontinenz in allen Lebenslagen‘“, berichtete **OA Dr. Robert Schacherl**, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH Wr. Neustadt. Eine vaginale Hysterektomie und Kolporrhaphia anterior im Jahr 2001 brachte keine Besserung, ebenso wenig wie die jahrelange Einnahme von Trosipiumchlorid. Es bestand massiver Leidensdruck mit deutlicher Einschränkung persönlicher Aktivitäten. Der Harnverlust erfolgte bis zu 10× täglich in großen Mengen, dranginduziert und ohne Vorankündigung. Häufig verlor die Patientin auch Harn im Schlaf. Beim Husten und Niesen bestand kein Harnabgang.

Die Verabreichung von Tolterodin brachte keine Besserung. Es bestand eine persistierende Mikrohämaturie, die erfolglos antibiotisch behandelt wurde (Harnkultur negativ).

Die Patientin wurde dann im Toiletten-training geschult, auf 1× täglich 5 mg Solifenacin eingestellt und weiters mit Estriol-Ovula versorgt. Nach 4 Wochen gibt die Patientin eine Besserung der Inkontinenz um 50 % bei 100%iger Verbesserung der Lebensqualität an. Die Solifenacin-Dosis wird auf 10 mg erhöht und der Schwerpunkt nun von Toiletten- auf Blasenretraining gelegt.

Autor: Dr. med. Norbert Hasenöhr

Literatur:

- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
- Milsom I, Irwin DE. A cross-sectional, population-based, multinational study of the prevalence of overactive bladder and lower urinary tract symptoms: results from the EPIC Study. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 4–9.
- Heidler S, Mert C, Temml C, et al. The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1437–41.
- Kanai A, Wyndaele JJ, Andersson KE, et al. Researching bladder afferents-determining the effects of $\beta(3)$ -adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 684–91.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of anti-muscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–62.
- Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with anti-muscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 740–63.
- Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492: 243–50.
- Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, et al. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 959–66.
- Wagg A, Compion G, Siddiqui E, et al. Persistence patterns with oral antimuscarinics used for the treatment of overactive bladder in UK general practice: a retrospective analysis by age. *ICS/IUGA, Toronto, 2010. Abstract #395.*
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al.; STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464–70.
- Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther* 2008; 30: 1766–81.
- Cardozo L, Hessdörfer E, Milani R, et al.; SUNRISE Study Group. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102: 1120–7.
- Lucas MG, Bedretinova D, Berghmans LC, et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology, 2015.* <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2015.pdf> [gesehen: Jänner 2016].
- Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *American Urological Association, 2014.* <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf> [gesehen: Jänner 2016].
- Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–95.
- Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113: 951–60.
- Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al. The efficacy and tolerability of the $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014; 43: 666–75.
- Chapple C, Khullar V, Nitti VW, et al. Efficacy of the $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur Urol* 2015; 67: 11–4.
- Chapple CR, Khullar V, Nitti VW, et al. Efficacy of mirabegron in overactive bladder patients stratified by severity of baseline incontinence: a post-hoc analysis of pooled data from 3 randomised phase 3 trials. *IUGA, 2013; Abstract #011.*

20. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296–305.

21. Niitti VW, Chapple CR, Walters C, et al. Safety and tolerability of the $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 972–85.

22. Fachinformation Betmiga® September 2015.

23. Castro-Diaz D, Chapple CR, Hakimi Z, et al. The effect of mirabegron on patient-related outcomes in patients with overactive bladder: the results of post hoc correlation and respond-

er analyses using pooled data from three randomized Phase III trials. *Qual Life Res* 2015; 24: 1719–27.

24. Wagg A, Franks B, Ramos B, et al. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 343–50.

25. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al. A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29: 639–58.

26. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 401–7.

27. Haab F, Cardozo L, Chapple C, et al.; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005; 47: 376–84.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Wehling

Medical Manager OAB

E-Mail: julia.wehling@astellas.com

Entgeltliche Einschaltung
BET/2016/0002/AT

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](#)