

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Für Sie gelesen

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (3)

(Ausgabe für Österreich), 17-19

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



EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM TREATMENT WITH THE DUAL 5 ALPHA-REDUCTASE INHIBITOR DUTASTERIDE IN MEN WITH SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. *Eur Urol* 2004; 46: 488–95.

Hintergrund: Rund 70 % aller Männer im Alter über 60 Jahre weisen eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) auf. Da die BPH bei vielen Patienten progredient verläuft, setzen die Therapeuten während einer medikamentösen Behandlung auf die Klasse der 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARI), die nicht nur symptomatisch wirken, sondern die vergrößerte Drüse dauerhaft schrumpfen lassen. Gemäß EAU Guidelines 2004 [1] ist für alle Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen und einem Prostatavolumen über 30 ml die Behandlung mit 5-ARI indiziert. 5-ARIs sollen diesen Patienten gegeben werden, um Komplikationen während der Progression zu verhindern [1]. Die 5-Alpha-Reduktase ist jenes Enzym, das für die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) in der Prostata verantwortlich ist. DHT wurde mittlerweile als maßgeblicher Wachstumsfaktor der Prostata identifiziert.

Dutasterid (Avodart®) hemmt als einziger 5-ARI beide Isoformen und führt zu einer schnellen und dauerhaften DHT-Reduktion. Die gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dutasterid konnte in drei internationalen klinischen Phase-III-Studien (ARIA2001 und 3002 sowie ARIB3003) mit 4325 Männern unter Beweis gestellt werden. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen im Symptom-Index der

American Urological Association (AUA-SI) sowie die Inzidenz des akuten Harnverhalts. Sekundäre Zielparameter waren der maximale Harnfluß (Qmax), die Veränderung des Prostatavolumens, PSA-, Testosteron- und DHT-Spiegels sowie die Häufigkeit eines operativen Eingriffs aufgrund einer BPH. Da alle drei Studien dasselbe Studiendesign und dieselben Zielkriterien aufwiesen, wurden die Daten zur Auswertung zusammengefaßt. Während einer Zeit von 24 Monaten besserten sich die Symptome in der Verumgruppe signifikant. Der Beschwerdescore AUA-SI nahm unter dem 5-ARI um 4,5 Punkte ab (vs. Placebogruppe 2,5). Die Größe der Prostata verringerte sich um durchschnittliche 25,7 % (vs. Placebo 1,4 % Anstieg), während der maximale Harnfluß um 2,2 ml/s stieg (vs. Placebo 0,6 %). Die Behandlung senkte das Risiko für einen akuten Harnverhalt um 57 % und das Risiko eines chirurgischen Eingriffs konnte beinahe um die Hälfte reduziert werden (48 %). Der PSA-Serumspiegel nahm bereits im ersten Behandlungsjahr um etwa 50 % ab.

Methoden: In der vorliegenden Studienverlängerung um 2 Jahre wurden nun auch jene Patienten der oben beschriebenen drei Zweijahrestudien, die bislang nur Placebo erhalten hatten, auf Dutasterid umgestellt (n = 1152 von anfänglich 2158): P/D-Gruppe. Die ursprüngliche Dutasteridgruppe erhielt zwei weitere Jahre das Verum (n = 1188 von 2167): D/D-Gruppe. Das Ziel der Studienverlängerung war die Bemessung der Wirksamkeit und Verträglichkeit über einen langen Zeitraum.

Ergebnisse: Eine signifikante Verbesserung des AUA-SI-Scores und Qmax zeigte sich in der Zeitspanne von Monat 24 bis 48 sowohl in der D/D-Gruppe als auch im P/D-Kollektiv. Allerdings hatten die Probanden der D/D-Gruppe bedeutend bessere Werte als Patienten mit einem späteren Behandlungsstart. Der Harnfluß verstärkte sich nach zwei Jahren um

durchschnittlich 2,2 ml/s und nach vier Jahren sogar um 2,7 ml/s. Ein ähnliches Bild zeigen die Vergleiche des Prostatavolumens: Im 24. Monat hatten die Patienten, die von Placebo auf das Verum gewechselt waren (P/D-Gruppe) eine signifikante Reduktion des TPV um 21,7 %. In der D/D-Vergleichsgruppe konnte das TPV ebenfalls weiter reduziert werden, wenngleich nicht mehr statistisch signifikant (p = 0,07). Insgesamt konnte das Prostatavolumen innerhalb von 48 Monaten um 27,3 % gesenkt werden (p < 0,001). Ein akuter Harnverhalt wurde innerhalb des Vierjahreszeitraums bei insgesamt 5,1 % der P/D-Patienten beobachtet. Im D/D-Kollektiv waren es klar weniger: 2,4 %. In beiden Gruppen konnte eine kontinuierliche Senkung hinsichtlich des akuten Harnverhalts mit fortdauernder Behandlung erreicht werden. In den ersten 24 Monaten wurde in der D/D-Gruppe das Serum-DHT um durchschnittliche 93,7 % gesenkt, was sich bis zum 48. Monat auf 95,3 % steigern ließ. P/D-Patienten konnten am Ende der ersten Studien nur 5,9 %-Senkung erreichen, was sich aber nach der Gabe von Dutasterid in den darauf folgenden zwei Jahren auf 95,4 % erhöhte.

Ein besonderes Hauptaugenmerk in der zweijährigen Verlängerungsstudie wurde auf Verträglichkeit und Sicherheit gelegt. Am häufigsten klagten die Betroffenen über sexuelle Funktionsstörungen (Impotenz, erniedrigte Libido und Störungen bei der Ejakulation) und Gynäkomastie. Die meisten Nebenwirkungen von Dutasterid wurden bereits in den Phase-III-Studien als eher leicht bis moderat beschrieben und gingen mit Fortdauer der Behandlung immer weiter zurück (mit Ausnahme der Inzidenz für Gynäkomastie, die gleich blieb). Neue Nebenwirkungen bei langfristiger Behandlung konnten nicht festgestellt werden.

Schlußfolgerungen: Die Studienautoren beobachteten signifikante

Verbesserungen bei allen Risikofaktoren der Progression der BPH. Auch bei langfristiger Behandlungsdauer (4 Jahre) waren die Parameter noch weiter verbessert bzw. blieben konstant. Die signifikant gesenkten Risiken eines akuten Harnverhalts und eines chirurgischen Eingriffs aufgrund der Erkrankung konnten bei der Verlängerungsstudie weiterhin niedrig gehalten werden. Nach Auswertung der Vier-Jahres-Daten kann Dutasterid auch bei langfristiger Anwendung als sicher und wirksam bezeichnet werden.

Literatur:

1. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547–54.

Zusammengefaßt von R. Mazhar

TROSPIUM CHLORIDE: AN ANTICHOLINERGIC QUATERNARY AMMONIUM COMPOUND FOR THE TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER

Zinner NR. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 1409–20.

Die International Continence Society definiert das Syndrom der überaktiven Blase als Symptomkomplex aus imperativem (nicht zu unterdrückendem) Harndrang, der von Harnverlust (Dranginkontinenz) begleitet werden kann und in der Regel mit einer erhöhten Miktionsfrequenz und Nykturie einhergeht. Hinter dem Leiden steht zumeist eine erhöhte Übererregbarkeit des Blasenwandmuskels (Musculus Detrusor). Normalerweise ist der Muskel in der

Füllungsphase der Harnblase entspannt und kontrahiert sich erst willkürlich bei der Blasenentleerung. Die International Continence Society hat keine bestimmte Ursache in ihre Definition aufgenommen und das aus gutem Grund, denn hier liegt bereits die erste diagnostische Falle, da die Auslöser der Harninkontinenz besonders vielfältig gelagert sind: Vergrößerte Prostata, Hormonmangel, Schwäche der Beckenbodenmuskulatur, Entzündungen des Harntraktes, psychologische Faktoren und viele medikamentöse Therapien können ebenso eine überaktive Blase hervorrufen wie neurologische Erkrankungen – Demenz, Morbus Parkinson, MS, Tumore und Schädel-Hirn-Traumen kommen dafür in Frage. Nicht selten bleibt die tatsächliche Ursache des Leidens für immer im Verborgenen.

Die Gesamtprävalenz der Harninkontinenz beträgt rund 17 %, in der Altersgruppe der über 65jährigen bereits doppelt so viel. Zunächst sind Frauen häufiger betroffen, mit zunehmendem Lebensalter holen die Männer jedoch auf. Patienten klagen in erster Linie über das Stigma der Erkrankung und über ihre Auswirkung auf das soziale Leben. Selbst der Gang um die Ecke erscheint unmöglich, Selbstbildnis und Selbstvertrauen sind angekratzt und gesellschaftliche Kontakte veröden, bis das Tor zur Einsamkeit weit geöffnet ist. Obwohl die Krankheit zur Tortur wird und in fast alle Lebensbereiche hineinspielt, konsultieren nur wenige den Arzt, da die begleitende Inkontinenz weiterhin zu den gesundheitlichen Tabuthemen gehört.

Zusammenfassend handelt es sich also um eine Krankheit, die zwar direkt keine Schmerzen verursacht, jedoch mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist. Eine Möglichkeit, die Beschwerden zu lindern kann ein gut durchgeführtes Kontinenztraining sein. Professionelle Patientenschulungen mit einer flankierenden Anticholinergikatherapie

haben sich als überaus erfolgversprechend entpuppt. Die dabei verwendeten Substanzen sind hauptsächlich als Parasympatholytika wirksam. Dabei verringern sie unwillkürliche Detrusorkontraktionen durch eine Hemmung des vegetativen Nervensystems und bewirken seltenere Entleerungen der Harnblase, größere Urinvolumina und eine erhöhte Blasenkapazität. Unerwünschte Wirkungen der Präparate fußen desgleichen auf ihrem anticholinergen Wirkmechanismus: Mundtrockenheit, Obstipation und Übelkeit. Trosipiumchloridhaltige Präparate haben sich bei der Behandlung von Harninkontinenz, Nykturie, Drangsymptomatik und Pollakisurie etabliert und zeigen sich obendrein beim Syndrom der überaktiven Blase als effektiv.

Von einer oral eingenommenen Dosis werden knapp unter 10 % resorbiert. Den höchsten Plasmaspiegel erreicht Trosipiumchlorid etwa fünf bis sechs Stunden nach der Einnahme. Allerdings wird die Resorption durch fettreiche Mahlzeiten verschlechtert, weshalb das Medikament mindestens eine Stunde vor dem Essen eingenommen werden sollte.

Die Substanz ist ein quarternäres Amin, das Spasmen der Muskulatur in Organen mit parasympathomimetischer Innervation unterdrückt. Trosipiumchlorid besitzt eine hohe Spezifität für muskarinische Rezeptoren, blockiert sie kompetitiv und hemmt so die Detrusorhyperreflexie. Daneben wirkt die Substanz antispastisch auf weitere Organe wie Gallenblase, Intestinaltrakt und Ösophagus und kann über die muskarinischen Rezeptoren selbst im Sinusknoten einen positiv chronotropen Effekt ausüben.

Wie effektiv Trosipiumchlorid im Urogenitaltrakt wirkt, konnten schon mehrere Studien beweisen. Eine multizentrisch angelegte, randomisierte Phase III-Studie aus den USA

[Zinner et al.; Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms; J Urol 2004] verglich bei 523 Patienten mit überaktiver Blase Trosipiumchlorid (Spasmolyt®) (n = 262) mit Placebo (n = 261). Die beobachteten Endpunkte waren eine Veränderung der Miktionshäufigkeit und Urge-Inkontinenz-Episoden innerhalb eines Tages. Nach einer Washout-Periode wurde den Studienteilnehmern über zwölf Wochen entweder Trosipiumchlorid (20 mg) oder Placebo verabreicht. Die von den Patienten täglich geführten Miktions-Tagebücher über Blasenentleerungsfrequenz, Harndrang und Einnässen wurden nach einer, vier und zwölf Wochen kontrolliert. Trosipiumchlorid reduzierte signifikant die tägliche Miktionsfrequenz an diesen zeitlichen Kontrollpunkten um durchschnittlich 2,37 Miktionen pro Tag. Die täglichen Urge-Inkontinenz-Episoden konnten mit Trosipiumchlorid um 59 Prozent verringert werden. Bezüglich des Harnvolumens konnte in der Verumgruppe ebenfalls eine signifikante Verbesserung erreicht werden. Die maximale Blasenfüllung lag zu Studienbeginn bei durchschnittlichen 155 Milliliter

und konnte um 32 Milliliter (Placebo: 8 Milliliter) erhöht werden.

Trosipiumchlorid überwindet als einziges Anticholinergikum nicht die Blut-Hirn-Schranke, weshalb zentralnervöse Neben- und Wechselwirkungen kaum ausgeprägt werden. Auch mit Neuroleptika zeigt Trosipiumchlorid keinerlei Interaktionen. Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Verwirrheitszustände sind auch bei betagten Patienten nicht zu erwarten. Die außerordentlich gute Verträglichkeit der Substanz, die weniger als 1 % Differenz Nebenwirkungsrate zu Placebo zeigt, imponiert. Ausnahmen sind Mundtrockenheit, Obstipation und Kopfschmerzen.

Langzeitstudien bestätigen die gute Verträglichkeit von Trosipiumchlorid (Spasmolyt®): In einer 52wöchigen, doppelblinden Multicenterstudie [Halaska et al.; World J Urol 2003] wurden 358 Patienten, die an Pollakisurie litten, in eine Trosipiumchlorid- (20 mg/d) und eine Oxybutynin-Gruppe (5 mg/d) randomisiert. Die maximale zystometrische Blasenkapazität stieg unter Trosipiumchlorid

(Spasmolyt®) um 115 Milliliter und mit Oxybutynin um 119 Milliliter, bei gleichzeitiger Abnahme um 3,5 bzw. 4,2 Miktionen pro Tag. Die Inkontinenzperioden konnten um rund 80 % verringert werden. Diese hohe Effektivität konnte in beiden Gruppen beobachtet werden, die auch noch über zwölf Monate erhalten blieb. Signifikante Unterschiede ergaben sich allerdings in der Verträglichkeit. Während sich in der Trosipiumchlorid-Gruppe bei 64,8 % unerwünschte Nebenwirkungen einstellten, waren es im Oxybutynin-Kollektiv 76,7 %. In erster Linie wurde Mundtrockenheit beobachtet (33 % bei Trosipiumchlorid und 50 % bei Oxybutynin). In Folge verabschiedeten sich unter Oxybutynin doppelt so viele Teilnehmer von der Studie wie unter Trosipiumchlorid.

Die oben beschriebene Effektivität in Verbindung mit einem guten Sicherheitsprofil bzw. Verträglichkeit machen Trosipiumchlorid zu einem wichtigen Bestandteil in der Therapie der überaktiven Blase.

Zusammengefaßt von R. Mazhar

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](#)