

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Hyperaktive Blase: Tolterodin -
hochwirksamer Wirkstoff für
hochrelevante Symptomatik**

Schmidt S

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 27-30

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

Hyperaktive Blase: Tolterodin – hochwirksamer Wirkstoff für hochrelevante Symptomatik

S. Schmidt

■ Einleitung

„Imperativer Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz sowie Pollakisurie und Nykturie“, so lautet die Definition der International Continence Society (ICS) für die hyperaktive Blase (Overactive Bladder, OAB). Diese Beschreibung steht für einen Symptomenkomplex, mit dem Menschen jeder Altersgruppe – Männer wie Frauen – vielfach leben müssen (Abb. 1).

Über den genaueren epidemiologischen Hintergrund der hyperaktiven Blase gibt aktuell eine gross angelegte europäische Querschnittstudie (EPIC) [1] Aufschluss, im Rahmen derer mehr als 19.000 Männer und Frauen in eine telefonische Datenerhebung eingeschlossen wurden. Insgesamt 11,8 % der Befragten, davon 10,8 % Männer und 12,8 % Frauen, litten unter der entsprechenden Symptomatik. Dabei war die Nykturie das von Männern und Frauen gleichermaßen weitaus am häufigsten genannte Symptom (49 % resp. 55 %). Die Ergebnisse unterstreichen nicht nur die insgesamt hohe Prävalenz innerhalb der Bevölkerung, sondern zeigen darüber hinaus, dass ein lange vorwiegend als Frauenleiden angesehenes Problem bei Männern ebenso verbreitet ist. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit bei Männern sogar noch deutlicher zu und steigt bei beiden Geschlechtern bis auf über 20 % (> 70 Jahre).

Die weite Verbreitung der Symptomatik betont die Notwendigkeit einer wirksamen Therapie. Zu den Mitteln der Wahl gehört derzeit der Wirkstoff Tolterodin in retardierter Form (Tolterodin SR). Es handelt sich hierbei um ein speziell für die Behandlung der hyperaktiven Blase entwickeltes Anticholinergikum der neueren Generation.

■ Vorteile der Retardformulierung

Durch die besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften der Retardformulierung von Tolterodin SR („slow release“) wird der Wirkstoff gleichmässig über 24 Stunden freigesetzt

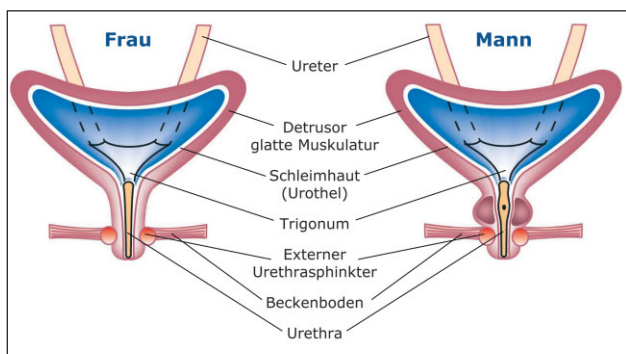


Abbildung 1: Anatomie der Harnblase (Copyright © Pfizer AG).

und sorgt so für eine über den gleichen Zeitraum anhaltende Wirksamkeit bei der Behandlung der hyperaktiven Blase [2]: Eine tägliche, unabhängig von den Mahlzeiten eingenommene Einmal-Dosierung ist ausreichend [3]. Die spezielle Formulierung der Substanz hat ausserdem zur Folge, dass die maximale Wirkstoffkonzentration bereits 4 Stunden nach Gabe zu verzeichnen ist [4]. Bei einer beispielsweise abendlichen Einnahme werden so unerwünschte Wirkungen wie Mundtrockenheit weit weniger spürbar [5]. Dies und die tägliche Einmal-Dosierung bieten gute Voraussetzungen für eine hohe Patienten-Compliance.

Der besondere Vorteil von Tolterodin besteht in der blasen-selektiven Wirksamkeit [6]. Diese spezifische Wirkung ist jedoch nicht auf eine besondere Rezeptor-Selektivität (das Bindungsprofil an den Muskarinrezeptor-Subtypen ist relativ ausgeglichen), sondern vielmehr auf eine Gewebe-Selektivität zurückzuführen [7]. Insgesamt konnten bis heute fünf verschiedene Muskarinrezeptor-Subtypen identifiziert werden, die mit unterschiedlicher Verteilung und Funktion in parasympathisch innervierten Organen vorkommen [8]. Die Tatsache, dass die meisten anticholinerg wirksamen Substanzen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Affinität zu allen Subtypen aufweisen, sorgt vielfach für ein umfangreiches Nebenwirkungsprofil. Dieses ist jedoch bei Tolterodin relativ gering ausgeprägt. So treten kardiale Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Tachykardie, nur selten auf [3]. Auch über Mundtrockenheit, die häufig zu Therapieabbrüchen unter Anticholinergika führt, wird von Tolterodin-therapierten Patienten zum Beispiel im Vergleich zu Oxybutynin [9] weniger häufig berichtet. Weiterhin ist die ZNS-Verträglichkeit von Tolterodin hervorzuheben. Der Wirkstoff gehört zur Gruppe der tertiären Amine, welche die Blut-Hirn-Schranke prinzipiell überwinden können. Gleichwohl weist Tolterodin besondere physikalisch-chemische Eigenschaften auf (z. B. vergleichsweise geringe Lipophilie), die die ZNS-Penetration und damit zentrale Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Schwindel, Konzentrationsschwäche oder Schlafstörungen, unabhängig vom Alter der Patienten auf einem niedrigen Niveau halten [10–12].

Diese Vorteile von Tolterodin konnten unter anderem in einer systematischen Übersichtsarbeit von Chapple et al. [13] eindeutig belegt werden. Im Rahmen einer Meta-Analyse wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit aller derzeit für die Behandlung der hyperaktiven Blase zugelassenen anticholinergen Wirkstoffe und Dosierungen verglichen. Anhand der insgesamt 56 in der Analyse ausgewerteten Studien wurden die primären Outcome-Parameter „Therapieabbrüche“ und „Nebenwirkungen aller Art“ untersucht. Dabei zeigten alle in die Erhebung eingeschlossenen Präparate eine deutlich nachweisbare Wirksamkeit. Hinsichtlich der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile ergaben sich jedoch

zum Teil deutliche Unterschiede. Ein besonderer Vorteil von Tolterodin SR gegenüber anderen getesteten Anticholinergika zeigte sich in Bezug auf die Therapieabbrüche: unter Tolterodin SR als einzigem getesteten Anticholinergikum signifikant weniger als unter Placebo. Zudem traten unter Tolterodin SR mögliche anticholinerge Nebenwirkungen nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo. Tolterodin SR erwies sich also im Vergleich als wirksam und gut verträglich.

Dass Tolterodin nicht nur als Monotherapie überzeugt, sondern bei Männern in bestimmten Fällen auch als Bestandteil einer Kombinationstherapie geeignet ist, zeigt eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie von Kaplan et al. (TIMES) [14]. Die insgesamt 879 eingeschlossenen Patienten aus 95 urologischen Zentren der USA wiesen sowohl Symptome der hyperaktiven Blase als auch diejenigen einer BPH auf. Die Autoren betonten einleitend, dass eine ausschliesslich auf die Besserung der BPH-Symptome ausgerichtete Therapie nicht zu einer erfolgreichen Behandlung der Beschwerden durch die hyperaktive Blase führen müsse. Folglich sah das Studiendesign eine vierarmige Behandlungsstrategie vor, bei der die Betroffenen entweder mit Placebo, Tolterodin SR (4 mg/d), Tamsulosin (0,4 mg/d) oder beiden in Kombination therapiert wurden. Nach Abschluss des 12-wöchigen Behandlungszeitraums berichteten 172 (80 %) der mit Tolterodin und Tamsulosin behandelten Patienten über einen signifikanten Nutzen der Kombinationstherapie, verglichen mit Placebo (132 Patienten bzw. 62 %, $p < 0,001$). Ein vergleichbarer Therapienutzen konnte für die Monotherapie-Gruppen nicht gezeigt werden. Auch im Hinblick auf die Einzelsymptome führte die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Abnahme der Dranginkontinenz ($p = 0,005$), des Harndrangs ($p = 0,03$), der 24-Std.-Miktionsfrequenz ($p < 0,001$) und der Nykturiefrequenz ($p = 0,02$). Eine häufig befürchtete Zunahme der Inzidenz des akuten Harnverhalts blieb weitgehend aus (0,4 % in der Kombinations- und 0,5 % in der Tolterodin-Gruppe). Die ausgewählte Patientengruppe profitierte also deutlich von der Kombinationstherapie aus einem Alpha-Blocker und einem Anticholinergikum.

Der Nutzen einer Therapie mit Tolterodin SR konnte kürzlich ferner unter alltagsnahen Praxisbedingungen gezeigt werden. Die einarmige Open-Label-Studie IMPACT [15, 16] wurde in 82 hausärztlichen und 16 gynäkologischen Praxen durchgeführt und trug der Tatsache Rechnung, dass nicht alle Patienten an allen Symptomen leiden und sich nicht durch alle Symptome gleichermaßen belastet fühlen. So wurde der primäre Endpunkt als prozentuale Veränderung der individuell als am belastendsten empfundenen OAB-Beschwerden unter der Behandlung mit Tolterodin festgelegt. Nach einer 12-wöchigen Therapie zeigten sich signifikante Verbesserungen aller von den Patienten als am belastendsten empfundenen Symptome. Insgesamt gingen die Inkontinenz-Episoden um 80 %, die Drangsymptomatik um 78 %, die Nykturie um 40 % und das häufige Wasserlassen am Tag um 30 % zurück ($p < 0,0001$). 79 % aller Patienten empfanden eine Verbesserung (gering oder stark) ihrer Blasenkrankung. Sogar bei Patienten mit Komorbidität zeigte Tolterodin SR ein gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil. Aus Sicht der behandelnden Ärzte profitierten 68 % der Patienten von der Therapie. Ein wichti-

ger Outcome-Parameter in dieser Studie war ausserdem die Verbesserung der Lebensqualität. Auch sie konnte durch die anticholinerge Therapie mit Tolterodin SR hochsignifikant verbessert werden.

Der Parameter „Lebensqualität“ gewinnt bei der Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten der unterschiedlichen Blasenfunktionsstörungen zunehmend an Bedeutung. Unterstützt wurde diese Entwicklung unter anderem von der ICS, die die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten bei Patienten mit hyperaktiver Blase als bedeutend bewertet und die Einbeziehung des Zielkriteriums „Lebensqualität“ (unter Verwendung validierter Messinstrumente) in jede Studie zu Blasenfunktionsstörungen empfiehlt [17].

Inwieweit solche Daten in bisher publizierten kontrollierten Studien zur Behandlung der hyperaktiven Blase tatsächlich erhoben und ausgewertet wurden, untersuchten Khullar et al. im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit [18]. Eingeschlossen wurden insgesamt 56 placebo- und aktiv kontrollierte Studien, von denen jedoch nur 25 (45 %) valide Aussagen zum Parameter „Lebensqualität“ lieferten. Eine anschließende Meta-Analyse dieser 25 Erhebungen konnte den Nachweis erbringen, dass die Therapie mit Anticholinergika bei Patienten mit hyperaktiver Blase (im Vergleich zu Placebo) jeweils zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führt. Während sich die untersuchten Wirkstoffe in diesem Punkt nicht relevant unterschieden, stuften die Autoren die Aussagekraft einzelner Studien durch zu geringe Patientenzahlen, einen zu geringen Informationsgehalt (zu wenige Lebensqualitätskriterien berücksichtigt) oder Inkonsistenz bei der Wahl der Messinstrumente als eingeschränkt ein. Zu Tolterodin SR hingegen gibt es in Bezug auf dieses Zielkriterium die meisten placebokontrollierten Daten, die durch hohe Patientenzahlen, die Konsequenz in der Wahl des validierten Fragebogens und nicht zuletzt durch die meisten in die Befragung einbezogenen Lebensqualitätskriterien überzeugten. Im Vergleich zu allen getesteten Anticholinergika konnte daher die Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit Tolterodin SR als am weitaus besten dokumentiert herausgestellt werden.

Während die Gesundheit für junge Leute in Bezug auf die Lebensqualität konstitutionsbedingt im Allgemeinen keinen limitierenden Faktor darstellen dürfte, gewinnt sie im Alter wahrscheinlich zunehmend an Bedeutung: Die körperliche Leistungsfähigkeit nimmt ab und die Disposition zu physischen Einschränkungen nimmt zu.

Zur Gruppe der Krankheiten, deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt, zählt zum Beispiel auch die hyperaktive Blase. Wie eingangs bereits anhand der EPIC-Studie aufgezeigt, sind davon Frauen und Männer gleichermaßen betroffen. Im Alter steigt die Häufigkeit bei Männern sogar noch deutlicher an [1]. Stellt man in Rechnung, dass die entsprechende Symptomatik von einigen Patienten fälschlicherweise einer BPH zugeordnet wird und Männer oftmals besonders ungern über körperliche Probleme sprechen bzw. seltener den Arzt kontaktieren, könnte die Zahl der Betroffenen möglicherweise noch deutlich höher liegen. Alternde Männer stellen im Rahmen dieses Krankheitsbildes also durchaus eine wichtige Patien-

tengruppe dar – eine Tatsache, die die Praxisrelevanz dieses Themas unterstreicht.

Geht man davon aus, dass die hyperaktive Blase schon heute ein Gesundheitsproblem mit hoher Prävalenz vor allem in der älteren Bevölkerung darstellt, so lässt die demographische Entwicklung erwarten, dass diese Symptomatik zukünftig in der Praxis noch deutlich an Bedeutung gewinnt. Die steigende Lebenserwartung mit konsekutiver Überalterung der Gesellschaft könnte für eine rasante Zunahme der potenziell Betroffenen sorgen. Somit ist anzunehmen, dass auch die Nachfrage nach einer effizienten Therapie für die hyperaktive Blase stetig steigt und die Forschung in diesem Bereich vorangetrieben wird. Aktuelle Studien aus den USA [19, 20] liefern zum Beispiel sehr interessante Ergebnisse über einen weiterentwickelten Wirkstoff namens Fesoterodin, der voraussichtlich bald auch dem europäischen Markt zur Verfügung steht. Bis dahin jedoch bietet Tolterodin SR eine hochwirksame Behandlungsoption für den Symptomenkomplex der hyperaktiven Blase.

Tolterodin im Überblick

- Hohe Blasenselektivität [6, 7]
- Starke Wirksamkeit [21]
- Günstiges Nebenwirkungsprofil [12, 13]
- Geringe ZNS-Gängigkeit [10–12]
- Umfassende Studienlage
- Signifikante Verbesserung der Lebensqualität [15, 18]

Literatur:

1. 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* 2007; 6 (Suppl): 4–9.
 2. Dmochowski R, Abrams B, Marschall-Kehrel D et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients

with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 51: 1054–64.

3. Fachinformation Detrusitol® SR, Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2008.
 4. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 227–35.

5. Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al. Night-time dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67: 731–6.
 6. Abrams P. Evidence for the efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1685–701.
 7. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG et al. Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195–207.
 8. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46–53.
 9. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 2001; 165: 1452–6.
 10. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636–44.
 11. Diefenbach K, Donath F, Maurer A et al. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 395–404.
 12. Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. 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.
 13. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 5–26.
 14. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and Tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319–28.
 15. Roberts R, Bavendam T, Glasser D. Tolterodine extended release improves patient-reported outcomes in overactive bladder: results from the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 752–8.
 16. Elinoff V, Bavendam T, Glasser D et al. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 745–51.
 17. Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D et al. Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 1998; 17: 249–53.
 18. Khullar V, Chapple C, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Urology* 2006; 68 (Suppl 2A): 38–48.
 19. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007; 178: 2488–94.
 20. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 52: 1204–12.
 21. Landis JR, Kaplan S, Swift S, Versi E. Efficacy of antimuscarinic therapy for overactive bladder with varying degrees of incontinence severity. *J Urol* 2004; 171: 752–6.

Korrespondenzadresse:

Silke Schmidt
 D-38114 Braunschweig
 Pestalozzistrasse 1
 E-Mail: silk.schmidt@arcor.de

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](#)