

# Medikamentöse Therapie bei überaktiver Blase und Belastungsinkontinenz

Update 2006: Umsetzung im Praxisalltag

Eine neue Ära in der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase und der Belastungsinkontinenz hat begonnen. Die Pharmakonzerne nehmen diese Beschwerden als ein zunehmend wichtiges Thema wahr und erweitern das Angebot mit neuen und verträglicheren Therapeutika. Allerdings wird es für den Praktiker immer zeitaufwändiger, sich eine Übersicht über die verschiedenen Substanzen zu erarbeiten und deren Stellenwert bei den eigenen Patientinnen zu finden. Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht der medikamentösen Therapie bei der überaktiven Blase und der Belastungsinkontinenz vermitteln.

DANIELE PERUCCHINI, DAVID SCHEINER, DANIEL FINK

Aktuell sind in der Schweiz verschiedene neue Präparate zur Behandlung der überaktiven Blase auf dem Markt kassenzulässig. Die überaktive Blase ist ein häufiges Krankheitsbild in der Praxis; zwei grosse epidemiologische Studien in den USA und in Europa zeigen eine Prävalenz von 16 bis 17 Prozent für die überaktive Blase bei erwachsenen Frauen und Männern (1). Mit zunehmendem Alter unserer Bevölkerung nimmt die Häufigkeit zu.

## Bedeutung der neuen Definitionen der überaktiven Blase

Die International Continence Society (ICS) hat die Terminologie der Blasenbeschwerden und der Harninkontinenz 2002 neu definiert (2): Bei der überaktiven Blase (Overactive Bladder, OAB) handelt es sich um eine symptomatisch orientierte Umschreibung eines Zustands, welcher durch imperativen Harndrang, Pollakisurie, Nykturie mit oder ohne Inkontinenz charakterisiert ist. Harndrang ist das Kardinalsymptom der OAB. Bei Harndrang ohne unwillkürlichen Urinabgang spricht man von OAB dry («trockene» überaktive Blase). «Dranginkontinenz» wird durch unwillkürlichen Harnverlust charakterisiert, welcher von imperativem Harndrang begleitet ist oder dem imperativen Harndrang vorausgeht (OAB wet – «nasse» überaktive Blase). Da die Definition der OAB neu nur auf Symptomen basiert, ist sie nicht zwangsläufig mit einer urodynamisch nachweisbaren Detrusorüberaktivität identisch. Sie umfasst vielmehr auch die sensorische Drangsymptomatik nach alter Nomenklatur. Die ICS-Definition wurde in der Absicht geprägt, die Diagnose und Therapie der OAB für den Allgemeinpraktiker zu vereinfachen. Die ICS fordert bei der Diagnose einer OAB, dass stoffwechselbedingte oder lokale pathologische Fakto-

ren (z. B. Diabetes mellitus, Infekte, Genitalatrophie), welche diese Symptome erklären könnten, ausgeschlossen werden. Der Ausschluss «von anderen lokalen pathologischen oder endokrinen Faktoren» ist nicht genau definiert. Sicher gehört eine Urinuntersuchung und (evtl.) eine Blutentnahme (Glukosetest) dazu.

Aus urogynäkologischer Sicht muss in der Postmenopause auch die Genitalatrophie beurteilt werden und ein genitaler Senkungsbefund oder Restharnbildung ausgeschlossen werden. Bei Genitalatrophie ergibt sich der erste medikamentöse Therapieansatz in der lokalen Östrogenisierung. Dabei lassen sich die Nebenwirkungen systemischer Applikationsformen (Wasserretention, Brustspannen, postmenopausale Blutung) weitgehend vermeiden. Die Patientin muss allerdings Geduld aufbringen, denn die Wirkung der Östrogenisierung auf die Drangsymptomatik setzt erst innerhalb eines halben bis ganzen Jahres ein, kann sich dann aber mit einer Besserung des Harndrangs um bis zu 70 Prozent sehr positiv auswirken (3, 4).

## Pathophysiologie der überaktiven Blase

Die Harnblase dient der kontrollierten Speicherung und Entleerung von Urin. Die Speicherung wird durch die Entspannung des Detrusor vesicae und die Unterdrückung einer vorzeitigen Kontraktion erreicht. Eine willkürliche Blasenentleerung findet durch eine koordinierte Kontraktion des Detrusor vesicae bei gleichzeitiger Relaxation der Ausflussregion statt. In den letzten Jahren wurde die Komplexität dieses Mechanismus deutlich (Abbildung 1) (5). Die Kontraktion der glatten Muskelzellen des Detrusors ist an den Neurotransmitter Acetylcholin gebunden, der an den

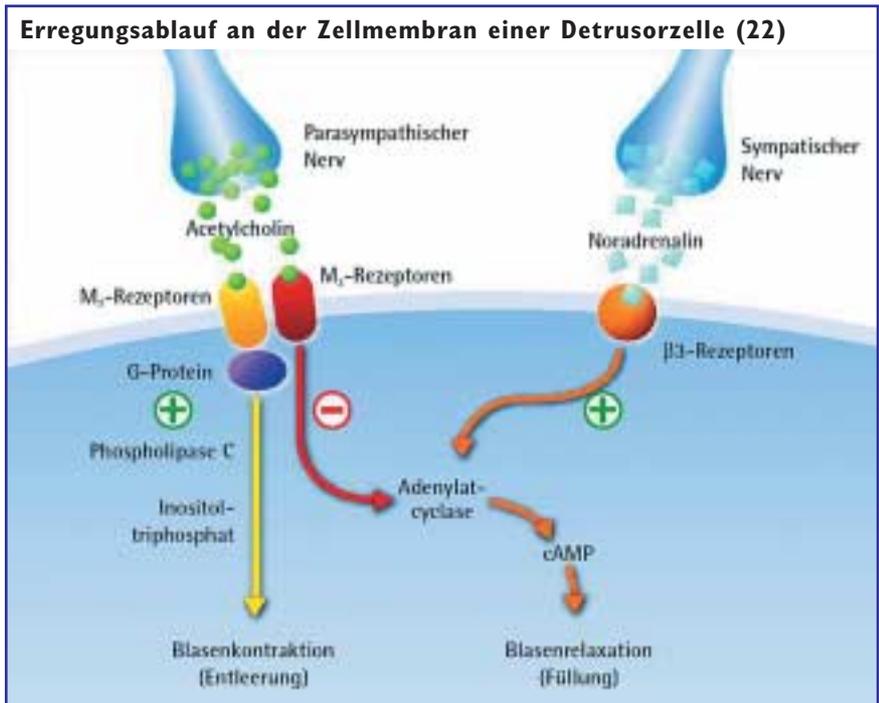


Abbildung 1: Bei normaler Funktion der menschlichen Harnblase ist Acetylcholin der für die Blasenkontraktion hauptverantwortliche Neurotransmitter. Acetylcholin interagiert mit M<sub>3</sub>-Muskarinrezeptoren und aktiviert die Phospholipase C durch deren Bindung mit G-Proteinen. Dadurch entsteht Inositoltriphosphat, das seinerseits die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Reticulum und die Kontraktion der glatten Blasenmuskulatur auslöst. M<sub>2</sub>-Rezeptoren können bei der Blasenkontraktion eine Rolle spielen, indem sie die Adenylatcyclase-Aktivität hemmen und die intrazelluläre Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat (Cyclo-AMP) senken, die eine Vermittlerrolle bei der Blasenrelaxation spielen. Die Plus-Zeichen stehen für die Aktivierung, das Minus-Zeichen für die Inhibition.

Nervenendigungen vegetativer Nerven freigesetzt wird und sich anschliessend an die muskarinergen Rezeptoren M<sub>2</sub> und M<sub>3</sub> der Zellmembran der glatten Muskulatur des Detrusors anlagert. Die Koppelung von Acetylcholin und Muskarinrezeptoren bewirkt eine intrazelluläre Freisetzung von Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Sarkoplasma, was zur Kontraktion der glatten Detrusorzelle führt. Die moder-

nen Anticholinergika blockieren die muskarinergen Rezeptoren M<sub>2</sub> beziehungsweise M<sub>3</sub> und verhindern dadurch eine Ankoppelung des Acetylcholins. Ziel ist die Reduktion der unwillkürlichen Detrusorkontraktionen. Da Muskarinrezeptoren nicht nur in der Harnblase zu finden sind, sind Nebenwirkungen an den Augen (Akkommodationsstörungen), an den Speicheldrüsen (Mundtrockenheit), am Herzen (Tachykardie) und im Gastro-

intestinaltrakt (Obstipation) zu erwarten. Daraus ergeben sich die entsprechenden Kontraindikationen: Harnretention, Magenretention, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megakolon, unbehandeltes Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis und Tachyarrhythmien. Gewisse Anticholinergika (v.a. lipophile, tertiäre Amine) passieren die Blut-Hirn-Schranke und können zu zentralnervösen Nebenwirkungen führen (Delirium).

**Muskarinrezeptoren: Subtypen, Bedeutung der M<sub>3</sub>-Selektivität**

Muskarinrezeptoren können in verschiedenen Organen nachgewiesen werden. Fünf Subtypen sind bekannt (vgl. Tabelle 1).

■ *Blase*: Muskarinrezeptoren wurden im Detrusor vesicae (M<sub>3</sub> und M<sub>2</sub>), prä-junktional an den Nervenendigungen (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>) und im Urothel auf mRNA-Ebene (M<sub>1</sub>–5) nachgewiesen. Beim Menschen überwiegen in der Blase die Muskarinrezeptoren vom M<sub>2</sub>- (80%) und vom M<sub>3</sub>-Subtyp (20%); die Kontraktion erfolgt hauptsächlich M<sub>3</sub>-gesteuert. Eine mögliche Rolle des M<sub>2</sub>-Rezeptors im Detrusor ist die Hemmung der durch die sympathischen Nerven ausgelösten Entspannung, wodurch die Kontraktion verstärkt und die Effizienz der Blasenentleerung gesteigert wird. Neuere Arbeiten zeigen, dass bei kranker Blase M<sub>2</sub>-Rezeptoren möglicherweise eine grössere Rolle spielen (5). Andersson hat gezeigt, dass diese M<sub>2</sub>-Rezeptoren auch im Urothel gefunden werden und möglicherweise die Blasen-afferenten Reize modulieren. Neben der Hauptrolle des Acetyl-

Tabelle 1:  
**Verteilung und Funktion der Muskarinrezeptoren im Körper**

Muskarinrezeptor-Subtyp	Vorkommen	Funktion	Mögliche Nebenwirkungen
<b>M1</b>	Hirnrinde, Hippocampus, Speicheldrüse, sympathische Ganglien	Gedächtnis und kognitive Funktion, Speichel- und Magensäuresekretion	Kognitive Funktionen ↓ Reaktionsfähigkeit ↓ Erinnerungsvermögen ↓ Stürze, Unfälle ↑ Delirium
<b>M2</b>	glatte Muskulatur, Stammhirn, Herzmuskel	Herzfrequenz, Magensphinktertonus	Tachykardie, Palpitationen, Angst
<b>M3</b>	glatte Muskulatur, Speicheldrüsen, Auge	Blasenkontraktion, Darmmotilität, Speichel- und Tränensekretion, Akkomodation des Auges	Sicht ↓ (verschwommen) Als Folge evtl. Stürze, Unfälle ↑ Mundtrockenheit ↑
<b>M4</b>	basales Vorderhirn, Striatum, Speicheldrüsen	unbekannt	?
<b>M5</b>	Substantia nigra, Auge (Ciliarmuskel)	unbekannt	?

cholin als Effektor der parasymphatisch gesteuerten Detrusorkontraktion könnte eine basale Freisetzung von Acetylcholin in der Speicherungsphase zur Entstehung einer OAB beitragen. Die Bedeutung des Urothels ist von zunehmendem Interesse (5, 6).

Die Blase verfügt möglicherweise auch über eigene autonome rhythmische Aktivitäten während des Füllens und Speicherns, die von interstitiellen Schrittmacherzellen ausgehen. Diese autonomen Kontraktionen, deren Intensität teilweise durch zentral-autonome Stimulationen gesteuert werden kann, sind wahrscheinlich für die sensorische Überwachung des Blasen Volumens erforderlich.

- **Speicheldrüse:** M1- und M3-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Speichelproduktion. Antagonisten mit geringer Affinität zu M1 können das Gefühl der Mundtrockenheit verringern.
- **Magen-Darm-Trakt:** Hier sind alle fünf Subtypen zu finden. Obwohl M2 zahlenmässig überwiegt, ist hauptsächlich M3 an der cholinergen Kontraktion beteiligt. Damit verringert die für die Blase gewünschte M3-Blockade wahrscheinlich die Dickdarmmotilität.
- **Auge:** Im menschlichen Auge finden

sich alle fünf Subtypen (M3: 60 bis 75%).

- **Herz:** Der M2-Rezeptor überwiegt im Herzen funktional. Er steuert die parasymphatisch gesteuerte Bradykardie.
- **Zentrales Nervensystem:** Alle fünf Subtypen kommen hier mit unterschiedlicher Verteilung vor. Die wichtigste Rolle der postsynaptischen M1-Rezeptoren liegt in der Übertragung cholinergere Effekte auf die kognitiven Funktionen, insbesondere auf das Gedächtnis. Bei «M1-knock-out-Mäusen» ist das Arbeitsgedächtnis eingeschränkt.

Der Einsatz eines Muskarin-hemmenden Wirkstoffes mit hoher Affinität zu M3 und geringerer Affinität zu anderen Rezeptortypen könnte theoretisch die Nebenwirkungen reduzieren. Bisher ist die klinische Bedeutung einer M3-Selektivität jedoch noch nicht vollständig belegt.

### Medikamentöse Therapie der überaktiven Blase

Die medikamentöse Therapie wird durch das Führen eines Miktionstagebuches zur Wahrnehmungsschulung, eine Anleitung zur Verhaltensänderung bezüglich Trink- und Miktionsmengen und je nach Beckenbodenbefund und Wunsch der Patientin auch von einem intensiven

Blasentraining mit gezielter Beckenbodenrehabilitation (Physiotherapie) flankiert.

Im Folgenden soll auf die in der Schweiz am häufigsten angewendeten Substanzen Oxybutynin, Tolterodin und Trosipiumchlorid sowie auf die neuen M3-selektiven Substanzen Darifenacin und Solifenacin eingegangen werden (vgl. Tabelle 2). Hinter der Entwicklung M3-spezifischer Anticholinergika steckt die Überlegung, durch eine selektive Blockade von M3-Rezeptoren Nebenwirkungen, die über andere Rezeptortypen vermittelt werden, zu minimieren. Darifenacin, das M3-selektivste Anticholinergikum, ist seit Oktober 2005 in der Schweiz zugelassen, Solifenacin sowie Oxybutynin in einer neuen Galenik als Retard-Medikation seit Juni 2006.

Bezogen auf die Rezeptorselektivität ergibt sich anhand der klinischen Datensituation kein Wirkvorteil der neuen Substanzen gegenüber den herkömmlichen Anticholinergika. Vergleicht man die Rezeptorbindungsprofile unterschiedlicher Antimuskarinika, so zeigt sich für Trosipiumchlorid und Tolterodin eine ausgewogene Selektivität von M3 gegenüber M2, für Solifenacin und Oxybutin ein primär M3- gegenüber M2-Selektivität und bestenfalls nur für Darifenacin eine

Tabelle 2:

### Übersicht der Medikamente zur Therapie der überaktiven Blase und Belastungsinkontinenz (Schweiz, August 2006)

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Markenname	Dosierung/Tag	Packung à	Tageskosten
Anticholinergika	Tolterodin	Detrusitol SR® 4 mg Kaps.	1 x 4 mg abends	14, 28, <b>56</b>	3.70, 3.10, <b>2.80</b> Fr.
		Detrusitol SR® 2 mg Tbl.	2 x 2 mg	28	* 5.25 Fr.
	Oxybutynin IR	Ditropan® 5 mg Tbl.	3 x 5 mg	60	1.90 Fr.
	Oxybutynin ER	Lyrinel® OROS Tbl.	1 x 5 mg	30/90	2.02, <b>1.56</b> Fr.
			1 x 10 mg	30/90	2.93, <b>2.45</b> Fr.
			1 x 15 mg	30/90	3.87, <b>3.34</b> Fr.
	Trosipiumchlorid	Spasmo Urogenin® Neo 20 mg Drg.	2 x 20 mg	20, <b>60</b>	2.70, <b>1.80</b> Fr.
	Darifenacin	Emselex® 7,5 mg	1 x 7,5 mg	14, <b>56</b>	3.70, <b>2.80</b> Fr.
			Emselex® 15 mg	1 x 15 mg	14, <b>56</b>
	Solifenacin	Vesicare®	1 x 5 mg	30, <b>90</b>	2.90, <b>2.40</b> Fr.
1 x 10 mg			30, <b>90</b>	3.40, <b>2.85</b> Fr.	
Spasmolytikum	Flavoxat	Urispas® 200 mg Drg.	3 x 200 mg	30, 100	2.10, <b>1.65</b> Fr.
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Imipramin	Tofranil® 10/25 mg Drg.	3 x 10–25 mg	60 (10 mg) 50, 100 (25 mg)	0.65 Fr. 1.05, <b>0.70</b> Fr.
Neurotoxin	Botulinumneurotoxin Typ A	Botox® Amp. à 100 Einheiten	100 Einheiten (einmalig)	100 Einheiten	** 429.00 Fr.
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Duloxetin	Yentreve® 20 mg Kps.		28, <b>56</b>	
		Yentreve® 40 mg Kps.	2 x 40 mg	28, 56, <b>98</b>	*** 2.85, 2.50, <b>2.25€</b>

\* nicht kassenzulässig

\*\* Indikation bei der überaktiven Blase nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt

\*\*\* in CH nicht kassenzulässig, über die internationale Apotheke bestellbar

höhere Selektivität gegenüber M3 als gegenüber M2. Der Vorteil der neuen Antimuskarinika ist jedoch in dem deutlich reduzierten Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit und der reduzierten ZNS- respektive Liquorgängigkeit zu sehen. Letzteres ist gerade für die neuen Anticholinergika (ähnlich dem Tolterodin oder Trosipiumchlorid) als ideal für ältere Patienten zu bezeichnen, da kognitive Fähigkeiten nicht oder wenn überhaupt nur gering beeinträchtigt werden. So wurde bei über 75-jährigen Patienten nach zweiwöchiger Behandlung mit Darifenacin kein Effekt auf die kognitiven Funktionen festgestellt (7). Oxybutynin verändert das EEG und die Schlafphysiologie und verschlechtert die Leistungen in neuropsychologischen Tests. Aufmerksamkeit ist dennoch geboten, wenn neuere anticholinerge Substanzen zum Einsatz gelangen, da die Obstipationsrate im klinischen Einsatz sowie in den Studienergebnissen höher einzustufen ist, als es beispielsweise für Tolterodin der Fall ist. Es muss individuell entschieden werden, welche Substanz für die jeweilige Patientin die richtige Wahl ist.

### Oxybutynin

Oxybutynin, ein tertiäres Amin, ist das «klassische» Anticholinergikum mit antimuskarinisher, direkt muskelrelaxierender und lokalanästhetischer Wirkung. Bei der neuen Extended-Release-Form (Oxybutynin-ER) wird der Wirkstoff über die gesamte Magen-Darm-Passage freigegeben, sodass ein relativ gleichmässiger Wirkspiegel entsteht. Gleichzeitig steigt die 24-Stunden-Bioverfügbarkeit gegenüber der Immediate-Release-Form (Oxybutynin-IR) um 53 Prozent, während die Konzentration des Metaboliten N-Desethyloxybutynin, der auch für Nebenwirkungen verantwortlich sein soll, um 31 Prozent abnimmt (8). Bei Patienten mit besonders schneller Magen-Darm-Passage kann die Wirkstoffkonzentration schon nach 18 Stunden abfallen, sodass diese Patienten möglicherweise eine zweite Dosierung erhalten müssen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Oxybutynin-ER zur Reduktion von Dranginkontinenzepisoden mindestens genauso wirksam ist wie Oxybutynin-IR. In höheren Dosen ist Oxybutynin-ER Tolterodin-ER

überlegen; allerdings gaben auch mehr Patienten mit Oxybutynin-ER Nebenwirkungen an (trockener Mund) (9,10). In Deutschland ist Oxybutynin auch als transdermales System (Pflaster) eingeführt.

### Tolterodin

Tolterodin, ebenfalls ein tertiäres Amin, ist die am besten untersuchte Substanz zur Behandlung der OAB. Dieser kompetitive Muskarin-Rezeptorantagonist ohne Selektivität für die muskarinergen Rezeptor-Subtypen wirkt im Tierversuch deutlich stärker an der Blase als an der Speicheldrüse. Tolterodin SR 4 mg («Slow Release») ist seit vielen Jahren in der Schweiz zugelassen und das am häufigsten verschriebene Medikament bei OAB.

### Trosipiumchlorid

Hier handelt es sich um ein quartäres Amin mit antimuskarinerger Wirkung. Für die drei Substanzen Oxybutynin, Tolterodin und Trosipiumchlorid zeigen doppelblinde, plazebokontrollierte Studien eine signifikant bessere Wirkung gegenüber Plazebo. Unter Anticholinergika erhöht sich die Blasenkapazität bei gleichzeitiger Reduktion der Miktionshäufigkeit und Inkontinenzepisoden. Trosipiumchlorid und Tolterodin zeigten in randomisierten doppelblinden Studien im Vergleich zu Oxybutynin IR ähnliche Wirksamkeit bei weniger Nebenwirkungen.

### Flavoxat

Flavoxat ist ein tertiäres Amin. Es ist durch seine kalziumantagonistische Wirkung muskelrelaxierend und besitzt lokalanästhetische Eigenschaften. Ein anticholinergischer Effekt konnte nicht bewiesen werden.

### Darifenacin

Darifenacin, ebenfalls ein tertiäres Amin, ist ein neuer, stark selektiver Muskarin-M3-Rezeptorantagonist. Dessen klinische Wirkung wurde in drei grossen randomisierten und plazebokontrollierten Studien untersucht (11–13). Bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf die 7,5-mg-Grunddosierung kann die Dosis individuell nach zwei Wochen auf 15 mg erhöht werden. Mittlerweile finden sich Zwei-Jahres-Resultate (14): Nach 24 Monaten nahmen noch 66,3 Prozent der

Studienteilnehmer teil, wobei 9,5 Prozent der Patienten die Therapie wegen ungenügender Wirkung und 8,9 Prozent wegen Nebenwirkungen abbrachen. Es fand sich nach 24 Monaten eine mediane Reduktion der wöchentlichen Inkontinenzepisoden um 80 bis 86 Prozent ( $p < 0,001$ ). Darifenacin wurde bisher in Studien nicht direkt mit Tolterodin SR 4 mg verglichen. Die Abkehr von der unspezifischen hin zur spezifischen M3-Rezeptorblockade führt zu weniger ZNS-Nebenwirkungen. Darifenacin ist das bislang einzige Antimuskarinikum, für das in entsprechenden Studien und mit gezielten kognitiven Testverfahren belegt werden konnte, dass kaum ZNS-Nebenwirkungen auftreten. Diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung, vor allem in der Behandlung älterer Patienten, bei denen Gedächtnisprobleme und allgemein kognitive Störungen eine besondere Relevanz besitzen.

Weitere Nebenwirkungen wie eine gegebenenfalls auftretende Obstipation lassen sich durch die M3-Selektivität nicht reduzieren, da die verantwortlichen M3-Rezeptoren auch im Bereich des Darmes lokalisiert sind. Wahrscheinlich wird das Problem der Obstipation unter Antimuskarinika in aller Regel überschätzt. Unter Darifenacin steigt die Rate der Studienteilnehmer, die ein Laxans einnehmen, von 7 auf 11 Prozent. Weniger als 3 Prozent brachen aber die Studie wegen einer Obstipation ab.

### Solifenacin

Solifenacin, ein tertiäres Amin, zählt ebenfalls zu den M3-selektiven Anticholinergika. Der Vorteil dieser Substanz liegt in der individuellen Dosistitration mit der 5- und 10-mg-Formulierung, die jeweils als Einmalgabe vorgesehen ist. Ein Vergleich mit den herkömmlichen Anticholinergika zeigt eine hohe Effektivität bei relativ geringer Nebenwirkungsrate, die vergleichbar ist mit Tolterodin als Einmalgabe. Die erste Head-to-Head-Studie (STAR Study) zeigt in direktem Vergleich mit Tolterodin eine vergleichbare Effektivität in der 5-mg-Formulierung Solifenacin gegenüber 4 mg Tolterodin retard. Durch die Möglichkeit der Dosisescalation auf 10 mg konnte in der Solifenacin-Gruppe ein zusätzlicher Therapiegewinn gegenüber Tolterodin

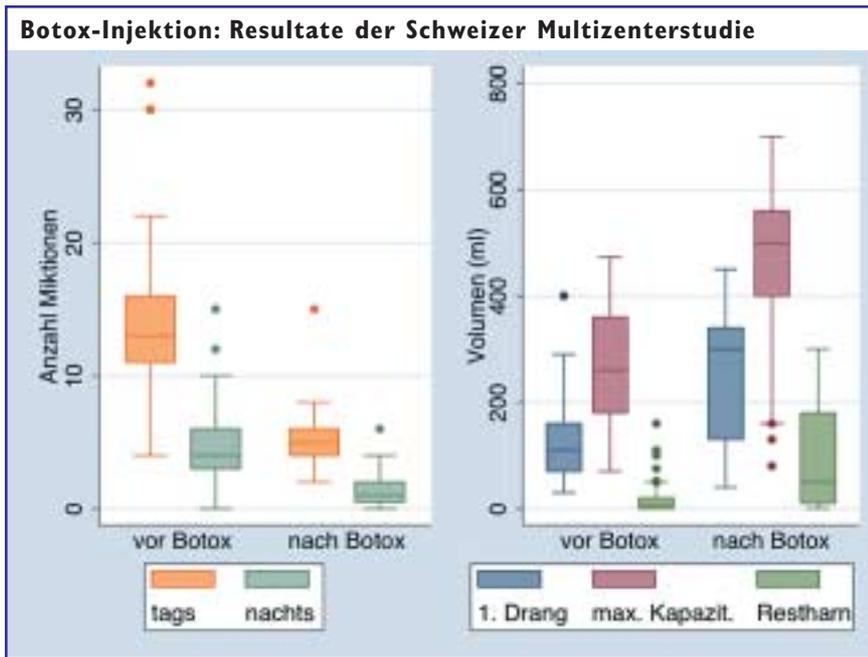


Abbildung 2: Resultate der Schweizer Multizenterstudie, Zürcher Zahlen 2003–2005 bei 43 Patientinnen, Alter zwischen 24 und 89 Jahren (23): Signifikante Verbesserung der urodynamischen Parameter drei Monate nach Botox-Injektion. Die Miktionsfrequenz tagsüber normalisierte sich von durchschnittlich 15 auf 7 und nachts (Nykturie) von 5 auf 2. Der erste Harndrang erhöhte sich von 127 auf 249 ml und die maximale Blasenkapazität von 269 auf 430 ml. Die Restharmenge nahm von 21 auf 85 ml zu.

erreicht werden. Gerade der Vorteil der Dosistitration erlaubt ein sehr individuelles Therapieregime. Allerdings zeigte sich im direkten Vergleich mit Tolterodin auch, dass die Rate der Mundtrockenheit vergleichbar hoch ist und insbesondere in der 10-mg-Dosierung höher liegt. Als zusätzliche vermehrte Nebenwirkung trat beim Gebrauch von Solifenacin Obstipation (wie bei Darifenacin) häufiger in der Behandlungsgruppe auf (15).

#### Wenn Anticholinergika nicht ansprechen: Botulinumneurotoxin Typ A

Bei Patientinnen, die nicht auf orale Anticholinergika ansprechen, steht mit der intravesikalen Injektion von Botulinumneurotoxin Typ A (Botox®) in der Urogynäkologie ein effizientes, nebenwirkungsarmes und gut verträgliches weiteres Medikament zur Verfügung, das durch einen minimalinvasiven Eingriff appliziert werden kann. Das vom Erreger *Clostridium botulinum* gebildete Botulinumneurotoxin ist das potenteste bekannte Gift. Dieses Neurotoxin verhindert die Fusion der Acetylcholin-haltigen Vesikel mit der Nervenzellmembran und somit deren Ausschüttung in den synaptischen Spalt. Die daraus resultierende (reversible) Chemodenervation nach zys-

toskopischer Botulinumneurotoxin-Injektion mit Hilfe einer flexiblen Nadel in den Musculus detrusor vesicae führt zu einer eindrücklichen Reduktion der Beschwerden der OAB (Abbildung 2). Klinische Studien zeigen Erfolgsraten zwischen 60 und 96 Prozent bei der neurogenen und nicht neurogenen OAB.

Mittlerweile wurden die Daten der Schweizer Multizenterstudie veröffentlicht (16). Hierbei handelt es sich um die grösste Studie bei nicht neurogener OAB. In dieser prospektiven, nicht randomisierten «Open Label»-Studie wurden 100 Patienten (23 Männer und 77 Frauen, Durchschnittsalter 63 Jahre, Range 24 bis 89) mit idiopathischer, nicht neurogener OAB und Inkontinenz, die auf Anticholinergika nicht ansprechen, behandelt. Nach Injektion von 100 Einheiten Botox an 30 Stellen unter Aussparung des Trigonus zeigten 88 Prozent der Patienten eine statistisch signifikante Besserung der Blasenfunktion hinsichtlich subjektiver Symptome und urodynamischer Parameter. Die Drangsymptomatik verschwand vollständig bei 82 Prozent und die Inkontinenz bei 86 Prozent der Patienten innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Botox-Injektion. Die Miktionsfrequenz tagsüber reduzierte sich von 14

auf 7 und die Nykturie von 4 auf 1,5. Erster Harndrang, maximale Blasenkapazität und Detrusorcompliance erhöhten sich statistisch signifikant. Die Auswertung der Lebensqualität zeigte eine statistisch signifikante subjektive Verbesserung nach Injektion. In vier Fällen kam es zu einer passageren Harnretention. Die Reinjektionsrate lag bei etwa 10 Prozent. Die Dauer der Wirkung betrug in dieser Studie im Mittel 6 (+/- 2) Monate. Aus eigener Erfahrung sind die meisten Patientinnen auch nach über einem Jahr mit der Behandlung zufrieden und wünschen derzeit keine weitere Botox-Injektion. Botox weist das Potenzial auf, als Standardbehandlung bei der OAB eingesetzt zu werden.

#### Medikamentöse Therapie bei Belastungsinkontinenz

Von Belastungsinkontinenz spricht man, wenn es im Zusammenhang mit körperlichen Aktivitäten, beispielsweise beim Rennen, Husten oder Niesen, zu unwillkürlichem Urinabgang kommt. Medikamentöse Therapien haben sich bisher als wenig effizient erwiesen. Die Anwendung von peroralen und lokalen Östrogenen zeigte in mehreren durchgeführten Studien keine signifikante Besserung von objektiven Parametern der Belastungsinkontinenz. Bis vor Kurzem war in der Schweiz der Wirkstoff Phenylpropanolamin (Kontexin®) zur Behandlung der Stressinkontinenz erhältlich. Dieses Medikament wurde aber kürzlich vom Markt gezogen. Mit Duloxetine steht erstmals ein breit untersuchtes Medikament zur Behandlung der Belastungsinkontinenz zur Verfügung. In der Schweiz ist Duloxetine über die internationale Apotheke erhältlich, es ist aber nicht kassenpflichtig. Die Wirkung von Duloxetine bei belastungsinkontinenten Patientinnen wird mit der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin am präsynaptischen Neuron im Onuf-Nukleus (Kerngebiet der Motoneurone des Nervus pudendus) des sakralen Rückenmarkes in Verbindung gebracht. In verschiedenen Phase-II- und Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit von Duloxetine klar sowohl bei Frauen mit leichter als auch schwerer Belastungsinkontinenz belegt werden (17–21). Die Wirksamkeit von Duloxetine, gemessen

an der prozentualen Reduktion der Inkontinenzepisodenfrequenz, wurde dabei mit Hilfe von Miktionstagebüchern und anhand von spezifischen Lebensqualität-Fragebögen erfasst. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass die Inkontinenzepisoden durchschnittlich um die Hälfte abnahmen. Etwa 10 Prozent der Patientinnen, welche mit Duloxetin behandelt wurden, berichteten über totale Kontinenz. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Insomnie, Verstopfung, Schwindel und Somnolenz. Übelkeit war die häufigste Nebenwirkung und trat innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die Intensität war meist leicht bis mässig (in über 80 %). Mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Übelkeit berichteten von einem Abklingen der Symptome innerhalb einer Woche, mehr als zwei Drittel der Patientinnen innerhalb eines Monats. Mit einer einschleichenden Dosierung von 2 x 20 mg Duloxetin auf 2 x 40 mg nach zwei Wochen kann die Nebenwirkungsrate gesenkt werden.

### Zusammenfassung

Bei überaktiver Blase sind die Anticholinergika die am häufigsten eingesetzten Medikamente zur «Blasenberuhigung». Sie setzen über die Muskarinrezeptoren am glatten Detrusormuskel an und inhibieren peripher die efferenten, vom zentralen Nervensystem ausgehenden Signale. Muskarinrezeptoren finden sich auch im Urothel. Wahrscheinlich modulieren die Anticholinergika auch blasenafferente Reize. Bisher war die Pharmakotherapie der überaktiven Blase im Wesentlichen auf die «klassischen» Anticholinergika Oxybutynin, Trosipiumchlorid oder Tolterodin beschränkt. Im Praxisalltag ist die Langzeit-Compliance mit diesen Substanzen mässig; einerseits, weil die Patientinnen keine Medikamente einnehmen möchten, andererseits, weil sie die Nebenwirkungen nicht tolerieren oder mit der Wirksamkeit nicht zufrieden sind.

In der Schweiz sind verschiedene neue kassenzulässige Präparate auf dem Markt (August 2006). So ergeben sich heute anhand der breiten Palette verfügbarer antimuskariner Substanzen verschiedene Therapieoptionen, die indivi-

duell auf die Patientin angepasst werden können. Bei der Beurteilung der neuen Medikamente spielen drei Faktoren eine Rolle: Rezeptorselektivität, Pharmakokinetik (Immediate Release vs. Extended Release) und das Nebenwirkungsprofil. Zur Behandlung der Belastungsinkontinenz war bis vor Kurzem in der Schweiz der Wirkstoff Phenylpropanolamin erhältlich, dann aber kürzlich vom Markt genommen. Mit Duloxetin (einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) steht erstmals ein breit untersuchtes Medikament zur Behandlung der Belastungsinkontinenz zur Verfügung; dieses ist aber in der Schweiz nicht kassenzulässig. ■

PD Dr. med. Daniele Perucchini  
(Korrespondenzadresse:  
Gottfried Keller-Str. 7  
8001 Zürich)  
Dr. med. David Scheiner  
Prof. Dr. med. Daniel Fink  
Klinik für Gynäkologie  
Departement Frauenheilkunde  
UniversitätsSpital Zürich  
8091 Zürich  
E-Mail: perucchini@hin.ch

### Literatur:

- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU International* 2001; 87: 760–66.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753–56.
- Cardozo LD, Kelleher CJ. Sex hormones, the menopause and urinary problems. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 75–84.
- Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935–86.
- Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002; 59: 43–50.
- Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173: 493–98.
- Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 289–96.
- Anderson RU, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *OROS Oxybutynin Study Group. J Urol* 1999; 161: 1809–12.

- Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 687–95.
- Chapple C, Steers W, Norton P, et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005; 95: 993–1001.
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45: 420–29; discussion 429.
- Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005; 95: 580–86.
- Steers W, Dwyer P, Gittelman M, Lheritier K, Kawakami F. Long-term tolerability and safety of darifenacin demonstrated in a 2-year extension study in patients with overactive bladder. Presented as a non-discussion poster at the meeting of the International Continence Society, Montreal, Canada. 2005; A141.
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. 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.
- Schmid DM, Sauerermann P, Werner M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006; 176: 177–85.
- Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 40–48.
- Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003; 170: 1259–63.
- Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 511–19.
- Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004; 93: 311–18.
- van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *Bjog* 2004; 111: 249–57.
- Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; 350: 786–99.
- Werner M, Schmid DM, Perucchini D, Hauri D, Fink D. Erfahrungen mit Botulinum-A-Toxin (BTX-A)-Injektionen in den Detrusormuskel in 43 Fällen mit therapieresistenter hyperreaktiver Blase. *Gynäkolog Geburtshilfliche Rundsch* 2005; 45: 167.