

Verbesserte therapeutische Optionen bei Inkontinenz

Der EAU-Jahreskongress zeigte erneut, dass urologische Krankheiten oft mit enormen Problemen behaftet sind, die das gesamte Leben beeinflussen. So ist die Lebensqualität der Frauen mit Inkontinenz häufig stark vermindert. Neue Therapieoptionen wie beispielsweise Mirabegron könnten daran etwas ändern. Auch Botulinumtoxin hat sich zu einer wichtigen therapeutischen Option bei der überaktiven Blase (OAB) entwickelt.

«Die Prävalenz der Inkontinenz in Europa ist sehr hoch. Und die Belastung geht weit über die Blase hinaus.»

Harnverlust: Frauen suchen seltener als Männer ärztlichen Rat

Zu dieser Einschätzung gelangt Prof. Christopher Chapple, Sheffield/Grossbritannien, bei der Vorstellung der zweiten Analyse der EpiLUTS-Studie (1). Im Rahmen dieser epidemiologischen Untersuchung wurden ausser Männern auch 15 860 Frauen befragt. Von ihnen berichteten 10 717 Betroffene (68%) über eine Inkontinenz. Überraschenderweise suchten mehr Männer als Frauen den Rat eines Arztes bei dieser Erkrankung – unabhängig von der Art der Inkontinenz. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern fanden sich infolge dieser Krankheit klinisch relevant ausgeprägte Anzeichen von Angst und Depression. Chapple gab daher den Rat: «Gerade bei älteren Patienten ab 60 Jahren sollte nach dieser Erkrankung nachgefragt werden. Dies verlangt zwar viel Einfühlungsvermögen, bei den vorhandenen Therapieoptionen kann den Betroffenen allerdings ein weit aus besseres Leben als bisher ermöglicht werden.»

«Richtige» Operation für bessere Sexualität

Auf dieses Thema ging auch Dr. John Heesakkers, Nijmegen/Niederlande, während einer «Highlight-Session» zur Urologie der Frau ein. Er zeigte an Patientenbeispielen auf, dass die chirurgische Behandlung von Beckenorganvorfällen und Belastungsinkontinenz die sexuelle Akti-

vität im Vergleich zum Zustand vor der Operation steigern kann. In der Praxis sei es allerdings so, dass oft die falschen Operationsmethoden gewählt würden. Daher wäre die wichtigste Voraussetzung für einen Behandlungserfolg, ganz genau die Indikation zu stellen und danach eine geeignete Methode auszuwählen.

OAB: wichtige Rolle des Urothels erkannt

Über die pathophysiologischen Zusammenhänge, die für die Übererregbarkeit des Blasenmuskels und damit für die Drangsymptomatik verantwortlich sind, herrscht zwar noch immer Unklarheit, sie sind jedoch Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Von der Aufklärung dieses Phänomens werden ein detaillierteres Krankheitsverständnis und damit verbesserte Therapien erwartet. Die Blasenschleimhaut und ihre Funktion sind in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Bisher wurde angenommen, dass das Urothel mehr als eine passive Barriere zwischen Blasenmuskel und -wand ist. Forschungen zeigen, dass das Gewebe auch neurotrophe Faktoren wie den Nerve Growth Factor (NGF) exprimiert. Dieser NGF wird bei Patienten mit überaktiver Blase verstärkt im Urin nachgewiesen. Eine aktuelle Studie belegt, dass die Exkretion von NGF zurückgeht, wenn Patienten auf eine Therapie mit Antimuskarinika ansprechen (2). Allerdings ist noch nicht detailliert geklärt, wie NGF-Konzentrationen gemessen werden können.

Botox bei OAB in Phase-III-Studien

Manchmal helfen bei Patienten mit Reizblase weder Diät oder Verhaltenstherapie noch die Behandlung mit Hormonpräparaten oder Anticholinergika. Auch kommt es immer wieder vor, dass Patienten die medikamentöse Behandlung aufgrund der unerwünschten Wirkungen nicht über längere Zeit tolerieren.

Da Botulinumtoxin die Muskeln entspannt, ist es naheliegend, dieses auch zur Behandlung bei spastischer Blase oder überaktivem Blasenmuskel (OAB) einzusetzen. Bisher war die Substanz bei dieser Indikation noch nicht zugelassen, die Situation sollte sich aber demnächst ändern, da mehrere grössere Studien mit dem auch als Botox bekannten Therapeutikum auf der EAU-Jahrestagung vorgestellt worden sind.

Zwei Studien mit signifikanten Resultaten

So verwendete eine portugiesische Arbeitsgruppe *Onabotulinumtoxin A* bei 275 Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität (3). In dieser Phase-III-Studie erhielten die Patienten entweder Placebo oder 200 IU Botox oder 300 IU Botox mit einer feinen Nadel an mehreren Stellen in die Wand der Harnblase injiziert. In beiden Verumgruppen waren 6 Wochen nach der Behandlung 40% der Patienten, bei denen vorher alle anderen Methoden versagt hatten, kontinent. Auch die Frequenz der Drangepisoden sank signifikant ($p = 0,002$ für beide Gruppen). Zwischen den beiden Wirkstoffgruppen gab es allerdings kaum Unterschiede, sodass die niedrigere Dosis empfohlen werden kann.

Eine zweite grosse Studie dürfte der Zulassung dieser Substanz weiteren Vorschub leisten: In dieser Phase-III-Studie wurde *Botulinumtoxin* (BoNT-A) bei 240 Frauen mit therapierefraktärer überaktiver Blase und ausgeprägter Symptomatik eingesetzt (4). Die Patientinnen erhielten entweder 200 IU (20 x 10 IU) Botox oder Placebo (Vehikel). Messparameter

wurden nach 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten evaluiert. Der primäre Endpunkt war die Miktionsfrequenz nach 6 Monaten. Die Auswertung zeigte eine signifikante Reduktion von Miktionsfrequenz, Drangepisoden und Inkontinenz sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei den Frauen, die BoNT-A erhielten. Am Ende der Studie waren 30% der Patientinnen aus der Botox- und 12% aus der Placebogruppe kontinent. «Die Überaktivität der Blase und die Harninkontinenz sind bei vielen Patienten sofort und ohne unerwünschte Wirkungen behoben», kommentierte Prof. Doug Tincello, Dublin/Irland (Ergebnisse der Phase-III-Untersuchung mit Botox).

Neuer Ansatz: Agonist am Beta-3-Adrenozeptor

Medikamente zur Behandlung der OAB wirken meist cholinerg. Nun wurden zwei Studien vorgestellt, die eine Substanz benutzen, welche am Beta-3-Adrenozeptor agonisiert (5, 6). *Mirabegron* ist der erste Vertreter dieser neuen Agonisten. In beiden Phase-III-Studien wurde das neue Medikament in einer Dosierung von 50 mg sowie 100 mg eingesetzt und gegen Placebo getestet. Die Studie von Nitti et al. erfolgte in den Vereinigten Staaten sowie in Kanada (n = 1329), wohingegen die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Khullar sich auf Europa und Australien konzentrierten (n = 1987). Alle Patienten wiesen seit mindestens

Tabelle:

Ergebnisse der Studie von Khullar et al. (5) mit Mirabegron bei überaktiver Blase

Endpunkte	Placebo	Mirabegron 50 mg	Mirabegron 100 mg
Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h	-1,17 (0,113)	-1,57* (0,113)	-1,46* (0,115)
Anzahl der Blasenentleerungen/24 h	-1,34 (0,110)	-1,93* (0,111)	-1,77* (0,110)
Blasenvolumen zur finalen Visite (ml)	12,3 (1,99)	24,2* (2,01)	25,6* (2,00)
Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h in Woche 4	-0,65 (0,118)	-1,04* (0,118)	-1,03* (0,120)
Anzahl der Blasenentleerungen/24 h in Woche 4	-0,77 (0,096)	-1,16* (0,097)	-1,29* (0,096)

* p < 0,05 vs. Placebo

3 Monaten Symptome einer OAB auf und hatten mindestens 3 Drangepisoden innerhalb von 3 Tagen. Patienten mit einer Stressinkontinenz waren ausgeschlossen. Zur Dokumentation des Behandlungserfolges wurden Patiententagebücher geführt, alle Medikamente wurden über 12 Wochen gegeben.

Hinsichtlich der beiden primären Endpunkte – die Anzahl der Inkontinenzepisoden sowie die Miktionsfrequenz – erwies sich der neue Beta-3-Adrenozeptor-Agonist als signifikant überlegen. So sanken die Inkontinenzepisoden in der amerikanischen Studie um 1,57 und in der europäischen Studie um 1,46 im Gegensatz zu 1,17 unter Placebo. Das Blasenvolumen konnte durch die aktive Medikation verdoppelt werden (s. Tabelle).

Die Autoren erläuterten weiterhin, dass die unerwünschten Wirkungen auf Placeboniveau lagen. Eine erhöhte Mundtrockenheit – wie sie beispielsweise unter Tolterodin beobachtet wird – konnte nicht nachgewiesen werden. ■

Bettina Reich

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Chapple C, EAU 2011, Abstract 54.
2. Cruz C et al., EAU 2011, Abstract 826.
3. Cruz FR et al., EAU 2011, Abstract 579.
4. Tincello D et al., EAU 2011, Abstract 581.
5. Khullar V et al., EAU 2011, Abstract 886.
6. Nitti V et al., EAU 2011, Abstract 885.