

Geriatrie

Geriatric Praxis Österreich

expertise

Tolterodin zur Behandlung der überaktiven Blase

Einleitung

Tolterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muskarinrezeptorantagonist und in Österreich seit knapp einem Jahrzehnt zur Behandlung der überaktiven Blase zugelassen. Als eines der am besten dokumentierten Anticholinergika hat es sich in dieser Indikation zur Reduktion der Inkontinenzepisoden und der Miktionsfrequenz sowie für die Zunahme der Blasenkapazität bewährt. Seit 1. Oktober 2007 ist Tolterodin 1 und 2mg in der grünen Box und damit zur Behandlung der überaktiven Blase frei verschreibbar¹.

Überaktive Blase (ÜAB)

Laut Definition der ICS (2002) ist die ÜAB durch folgende Symptome charakterisiert: Imperativer Drang mit oder ohne Inkontinenz, häufig kombiniert mit gehäufter Miktion tagsüber und/oder nachts, ohne dass ein Harnwegsinfekt oder eine andere offensichtliche Pathologie (z.B. ein Blasen-tumor) besteht. Die Miktionsfrequenz hängt von der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge ab und liegt normalerweise zwischen vier bis acht Miktionen am Tag. Die ÜAB ist meist durch eine Pol-

lakisurie gekennzeichnet, ein häufiges Harnlassen, das acht Miktionen pro Tag übersteigt. Dazu kommt ein imperativer Harndrang, ein plötzlich auftretender und kaum beherrschbarer Drang zum Harnlassen und Nykturie, bei der die Betroffenen zumindest zweimal, meistens öfter während der Nacht zur Blasenentleerung aufstehen müssen. Beim Auftreten dieser Symptome spricht man von einer trockenen Form der ÜAB. Die nasse Form wird von einer Dranginkontinenz – einem unwillkürlichen Harnverlust mit unmittelbarem oder kurz vorhergehendem Harndrang – begleitet.

Andere Bezeichnungen für „überaktive Blase“

- Overactive bladder (OAB)
- Hyperaktive Blase
- Reizblase
- Dranginkontinenz
- Urge Syndrome

Das Symptom der ÜAB ist weit verbreitet. Bevölkerungs-basierte Umfragen ergeben eine Prävalenz von 14 bis 16% bei den über 40-Jährigen^{2,3,4}. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter bei Frauen wie Männern gleichermaßen zu (siehe Abbildung 1 auf Seite 2).



Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer
Sozialmedizinisches Zentrum, Sophien-Spital, Wien



Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal
Klin. Abt. für Gyn., Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien



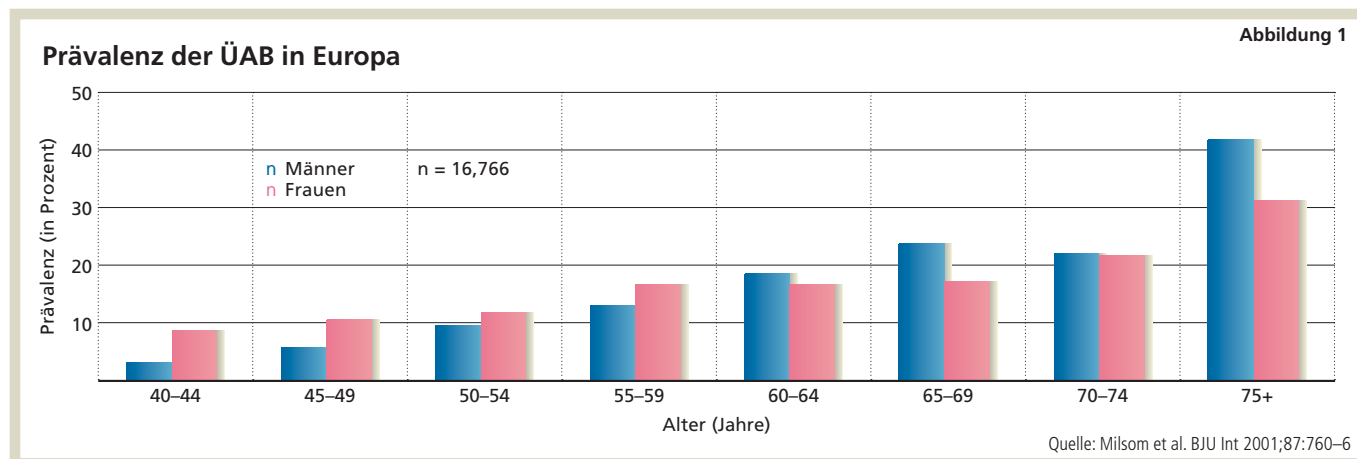
Prim. Univ.-Doz. Dr. Helmut Heidler
Urologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz



Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher
Urologische Abteilung, Donauespital im SMZ Ost, Wien

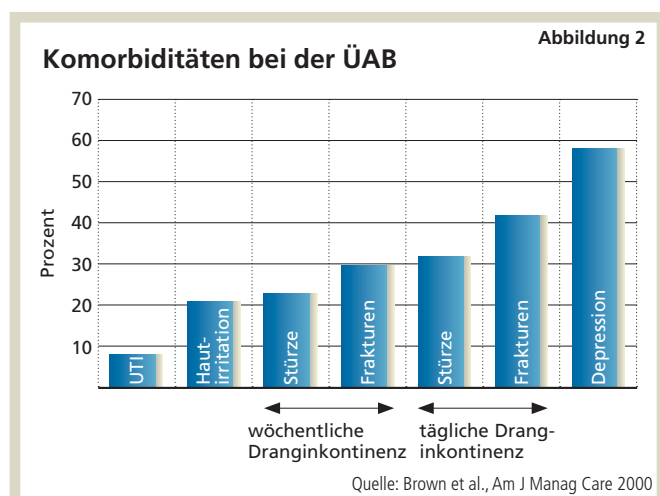
Editorial Board:

HR Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher
Neurourologische Ambulanz, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck



Die ÜAB kann u.a. durch psychogene Faktoren, Polyurie, Medikamenteninteraktion, Hirnleistungsstörungen oder verstärkte Afferenzierung ausgelöst werden. Der überwiegende Teil ist jedoch idiopathisch.

Die ÜAB ist für den Betroffenen ein sehr belastender Symptomenkomplex, der weitgreifende Folgen mit sich führen kann. Sie steht mit vielen Komorbiditäten in Zusammenhang (siehe Abbildung 2).



Häufig fühlen sich die Betroffenen durch die Symptome der ÜAB in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Der Leidensdruck wird am häufigsten bei Nykturie angegeben (63%), Dranginkontinenz und Pollakisurie belasten ungefähr die Hälfte (56 und 50%) und der imperative Harndrang immerhin noch knapp mehr als ein Drittel (37%) der Betroffenen⁵. Am stärksten leidet das physische, emotionale und soziale Funktionieren bei Menschen mit einer ÜAB, wobei das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität durchaus mit dem von Diabetikern vergleichbar ist.

Diagnose der ÜAB

Viele Patienten suchen keine medizinische Hilfe, wenn sie an Harninkontinenz leiden. Gründe dafür sind einerseits Scham, andererseits Unwissenheit, dass die Symptome behandelbar sind. Häufig halten Betroffene diese für eine natürliche Folge des Älterwerdens; Frauen erachten es als Folgeerscheinung nach Geburten. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung bildet die Abklärung möglicher Krankheitsursachen die Grundlage der Diagnostik. Dazu gehört eine sorgfältige Medikamentenanamnese, da viele Substanzen die Problematik verstärken

können. Weiters sollte eine Urinuntersuchung, um einen Harnwegsinfekt auszuschließen, sowie eine sonografische Restharnmessung zum Ausschluss z.B. einer Überlaufblase durchgeführt werden. Endoskopisch wird nach Blasenentzündungen sowie Blasensteinen als Krankheitsursache gesucht. Abzuklären gilt bei Frauen ein möglicher Östrogenmangel, bei den Männern eine infravesikale Obstruktion als Folge einer Prostatavergrößerung, welche auch zur ÜAB führen kann. Bei unklaren Befunden (Restharnbildung, Mikrohämaturie) ist eine weiterführende Abklärung beim Facharzt für Urologie angezeigt. Unverzichtbar ist das Führen eines Miktionstagebuchs an mindestens zwei Tagen. Darin werden die Trinkmenge, die Zahl und Zeitpunkte der Miktionen und die jeweils entleerten Harnmengen festgehalten, weiters ob der Betroffene zum Zeitpunkt der Blasenentleerung noch trocken oder bereits nass war. Hilfreich sind auch Angaben über Episoden eines imperativen Harndrangs.

Basisdiagnostik

- Ausführliche Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Harnbefund
- Restharnbestimmung
- Miktionsprotokoll

Nicht medikamentöse Therapie der ÜAB

Oft hilft es, den Betroffenen eine Veränderung ihrer Lebensgewohnheiten anzuraten, wie z.B. modifizierte Flüssigkeitseinnahme, Blasentraining, Elektrostimulation (periphere Neurostimulation). Sollte sich trotz verhaltenstherapeutischen Maßnahmen kein Erfolg einstellen, ist eine medikamentöse Therapie mit Anticholinergika indiziert. Bei Weiterbestehen des Problems ist eine urodynamische Abklärung der Blasenfunktion durchzuführen. Vor allem ist es wichtig, mit dem Patienten von Anfang an realistische Ziele zu besprechen!

Medikamentöse Therapie der ÜAB

Die Präparate der Wahl zur Therapie der ÜAB sind Muskarinrezeptorantagonisten (Anticholinergika). Sie blockieren die Bindung des Acetylcholins an die cholinergen Rezeptoren M_2 und M_3 , die in den Muskelzellen des Detrusors und in der Blasenwand lokalisiert sind. Die Wirkung der jeweiligen Anticholinergika wurde in zahlreichen Studien evaluiert und als vergleichbar eingeschätzt; die Häufigkeit der Blasenentleerung sowie der Dranginkontinenz werden signifikant reduziert, das Harnvolumen pro Miktion erhöht. In Österreich sind fünf Anticholinergika zur Behandlung der ÜAB zugelassen (siehe Tabelle

1), die sich durch ihr pharmakokinetisches und Nebenwirkungsprofil aufgrund verschiedener Strukturen, der cholinergen Subtypenselektivität und Organselektivität voneinander unterscheiden. Die derzeit in Österreich zugelassenen Anticholinergika werden in die tertiären Amine Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin und das quarternäre Amin Trosipiumchlorid eingeteilt. Tertiäre Amine sind lipophil, werden im Gastrointestinaltrakt leicht absorbiert, verfügen über eine gute orale Bioverfügbarkeit, können allerdings auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden und werden über das CYT-P450-System metabolisiert.

Tabelle 1

In Österreich zugelassene Anticholinergika zur Behandlung der ÜAB

Stoff	Handelsname	Dosierung	Tagestherapiekosten (KKP) in €
Tolterodin IR	Detrusitol®	1mg 2x1,	0,87
		2mg 2x1	0,87
Oxybutynin	Ditropan® Detrusan® Generika	5mg 0,5–0-0,5 bis 1-1-1-1	0,33–1,34 0,3–1,19
		Trosipium	Spasmolyt®
Inkontan®	15mg 2x1–3x1, 30mg 2x1		0,56–0,84 0,92
Oxybutynin transdermal	Kentera®	2x/Woche	1,58
Solifenacin	Vesicare®	5mg,	1,51
		10mg 1x1	1,87
Tolterodin ER	Detrusitol® Retard	4mg 1x1	2,06

Stand Dezember 2007

Naturgemäß ergibt sich aus der freien Verschreibbarkeit (grüne Box) der Anticholinergika ein bevorzugter Einsatz zur medikamentösen Therapie der ÜAB, wobei zur Festlegung einer Therapie der ersten Wahl spezielle Aspekte wie Alter, Geschlecht, ZNS-Sicherheit und Darreichungsform zu berücksichtigen sind. Da die Häufigkeit der ÜAB mit zunehmendem Alter steigt, muss auf die damit verbundenen Risikofaktoren erhöhtes Augenmerk gelegt werden. Unter älteren Patienten nimmt die Multimorbidität und damit verbundene Mehrfachverordnungen zu und folglich auch das Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Über 60-Jährige, das sind 22% der Bevölkerung, erhalten 2,4-mal mehr Medikamente als unter 60-Jährige. Harninkontinenzsymptome stehen auch häufig mit Demenzerkrankungen in Zusammenhang. Hier gilt es, besonderes Augenmerk auf die Arzneimittelinteraktionen zu legen. Die Einnahme von Anticholinergika bei einer bestehenden Demenz birgt einerseits das Risiko für die Entwicklung des gefürchteten anticholinergen Syndroms, das von Mundtrockenheit bis zu paralytischem Ileus führen kann. Andererseits wird das Auftreten von Harninkontinenz durch Cholinesterasehemmer begünstigt. Dies wird gerade bei Demenzpatienten häufig als Progression der Demenz fehlinterpretiert, dabei wäre es sinnvoll, bei einem erstmaligen Auftreten einer Harninkontinenz die Dosis des Cholinesterasehemmers zu reduzieren und die Inkontinenzsymptomatik zu beobachten. Anticholinergika können den Benefit der Cholinesterasehemmer reduzieren oder egalisieren und zentral nervöse Nebenwirkungen, wie z.B. Schwindel, Müdigkeit

oder Schlaflosigkeit hervorrufen. Die Liquorgängigkeit der im klinischen Einsatz stehenden Anticholinergika ist sehr unterschiedlich. Aufgrund der Lipophilie diffundiert Oxybutynin sehr stark in den Liquor; der aktive Metabolit von Tolterodin ist ca. 350-mal weniger lipophil als Oxybutynin. Quarternäre Amine diffundieren praktisch gar nicht in den Liquor. Unter einer Therapie mit liquorgängigen Medikamenten sind zentralnervöse Nebenwirkungen zu erwarten⁶.

Tolterodin zur Behandlung der ÜAB

Tolterodin liegt in zwei verschiedenen Darreichungsformen vor, die schnell wirksame (IR – Immediate Release) und die retardierte Form (ER – Extended Release). Tolterodin IR (1 und 2mg Filmtabletten) wird zweimal täglich dosiert, Tolterodin ER (2 und 4mg retard Kapseln) einmal täglich. Beide Darreichungsformen sind in Bezug auf ihr pharmakologisches Profil bioequivalent⁷. Auch in Bezug auf die Veränderung im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ergab eine Metaanalyse von drei aktiv kontrollierten Studien keinen Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen⁸. Die Wirksamkeit von Tolterodin wurde in zahlreichen Studien belegt, die eine 20-prozentige Reduktion der Häufigkeit von Blasenentleerungen und eine 45-prozentige Reduktion der Dranginkontinenzepisoden aufzeigten⁹. Anticholinergika wurden bei Männern mit ÜAB und Blasenaustrittsobstruktion (bladder outlet obstruction = BOO) nur mit Zurückhaltung eingesetzt, um die äußerst unangenehmen Nebenwirkungen wie Harnverhalt und Zunahme des Restharns zu vermeiden. In vier Studien wurde Tolterodin als Monotherapie bzw. Tolterodin oder Propiverin in Kombination mit einem Alphablocker bei Männern mit ÜAB bei BOO evaluiert^{10,11,12,13}. Die Ergebnisse zeigten eine Harnverhaltrate von nur 0,3% mit einer minimalen Zunahme des Restharns (+11ml). Damit erweist sich Tolterodin als relativ sichere Therapie bei dieser Befundkonstellation, wobei diese Studien nur drei Monate dokumentieren und weitere Langzeitbeobachtungen notwendig sind.

Nebenwirkungen der anticholinergen Therapie

Da die Therapie der ÜAB medikamentös systemisch stattfindet, können aufgrund der möglichen Reaktionen anderer Organsysteme mit M₁- bis M₅-Rezeptoren unerwünschte Wirkungen resultieren. Diese nicht unbeträchtliche Rate von unerwünschten Wirkungen wird noch durch zusätzliche Faktoren erschwert:

- Wenn bei Normaldosierung keine zufriedenstellende Wirkung erreicht wird, lautet die Empfehlung, die Dosis so lange zu steigern, bis nicht tolerable Nebenwirkungen auftreten.
- Mit zunehmendem Alter steigt die Anfälligkeit anderer Organsysteme für unerwünschte Wirkungen.
- Bei Demenzerkrankungen, die auf eine cholinerge Therapie ansprechen, kann die Wirkung durch die Gabe von Anticholinergika verringert bzw. egalisiert werden.

Muskarinerge Rezeptoren (M₁ bis M₅) sind in unterschiedlichen Organsystemen lokalisiert und können daher auf die anticholinerge Therapie mit nicht selektiven Anticholinergika wie Oxybutynin, Tolterodin und Trosipiumchlorid entsprechend reagieren.

Folgende Gruppen können unterschieden werden: Antimuskarinische Wirkung, Harntraktsymptome, Gastrointestinale Nebenwirkungen und ZNS-Nebenwirkungen.

Der antimuskarinische Effekt wird durch die Mundtrockenheit und die Sehverschlechterung dominiert, wobei hier Oxybutynin per os die höchste Nebenwirkungsrate aufweist.

Bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen findet man Obstipation und Dyspepsie unter den selektiven M₃-Anticholinergika häufiger. Gerade ältere Patienten, die ja einen Großteil der ÜAB-Population ausmachen, haben ein höheres Risiko für medikamentenabhängige Obstipation.

In Bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen gilt für Trosipiumchlorid aufgrund der Nicht-Liquorgängigkeit generell eine hohe Sicherheit. Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Bewusstseinsstrübung kommen bei Oxybutynin, Tolterodin und Plazebo etwa gleich häufig vor. Wichtig ist in Bezug auf neurologische Nebenwirkungen zu bedenken, dass vielen der Patienten nicht ein anticholinerg wirksames Medikament allein verschrieben wurde und damit additive Effekte auftreten können. Regelmäßige Kontrollen der Gesamttherapie eines jeweiligen Patienten können vor schwerwiegenden Nebenwirkungen schützen.

Die Ergebnisse einer Studie, die Oxybutynin mit Tolterodin und Trosipiumchlorid anhand zentralnervöser Effekte mittels quantitativem EEG verglich, ergaben deutliche EEG-Veränderungen unter Oxybutynin und mit Plazebo vergleichbare minimale Wirkungen von Tolterodin und Trosipiumchlorid⁶. Vergleichbar waren auch die zentralnervösen Nebenwirkungen zwischen Tolterodin und Plazebo¹⁴. Tolterodin wirkt selektiver und damit ausgeprägter und länger auf die Blase als auf die Speicheldrüse. Unter Oxybutynin kommt es häufiger zu unangenehmen Nebenwirkungen, die zu Behandlungsabbrüchen oder Dosisreduktion führen können, auch bei älteren Patienten¹⁵. Der logische Schluss, dass unter Tolterodin die Compliance höher ist als unter Oxybutynin, wurde durch eine Analyse von Lawrence et al. bestätigt. Oxybutynin wurde im Vergleich zu Tolterodin signifikant früher abgesetzt (im Durchschnitt zwei Wochen früher) und die Therapie signifikant häufiger gewechselt (19 bzw. 14%)¹⁶.

Zusammenfassung

Der Einsatz von Anticholinergika ist ein etablierter Therapieansatz bei der Behandlung der ÜAB. Aufgrund der Kasuistiken mit zentralnervösen, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Oxybutynin per os sollte diese Substanz bei älteren Patienten eher nicht eingesetzt werden, die neue transdermale Applikationsform senkt möglicherweise das Risiko.

Die ÜAB ist weitverbreitet und kann mittels einer Basisdiagnostik abgeklärt und wirkungsvoll sowohl mit nicht medikamentösen als auch medikamentösen Therapien behandelt werden. Anticholinergika sind Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Symptome der ÜAB. Die Nebenwirkungsprofile sind unterschiedlich, daher sollte die Behandlung der ÜAB so individuell wie möglich gestaltet und mit dem Patienten

gemeinsam die wirkungsvollste und nebenwirkungsärmste Therapie ermittelt werden. Studiendaten belegen die gute Wirksamkeit für Tolterodin mit einem Sicherheitsprofil, das Oxybutynin überlegen ist.

Die nun wieder freie Verschreibbarkeit von Tolterodin IR ist eine Bereicherung des leicht verfügbaren medikamentösen Angebots und behandelt wirkungsvoll und sicher die Symptome der überaktiven Blase, sofern eine nicht medikamentöse Therapie das gewünschte Ziel nicht erreicht.

n

Literatur

- ¹Indikation von Tolterodin: Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase.
 - ²Milson et al. BJU Int 2001;87:760–6; Irwin DE et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and their lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Urology 2006; 67: 731–736. / Prevalence,
 - ³Symptom bother, and healthcare seeking among individuals with overactive bladder: results from the EPIC study. Abstract No. 2216; ICS 2006, New Zealand.
 - ⁴Temml, Madersbacher, Eur Urol 2005; 48:622–627
 - ⁵Swithinkbank & Abrams BJU Int.(2000), 85 (Suppl 2), 19-24 BJU Int. (2001), 88 (Suppl. 2), 18–24
 - ⁶Todorova A, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41:636–644
 - ⁷Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. Clin Pharmacokinet 2001; 40 (3): 227–35
 - ⁸Khullar V, Chapple C, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinics on quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Urology 2006; 68 (suppl. 2A): 38–48
 - ⁹Appell R, Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. Urology 1997; 50 (Suppl 6A): 90–96
 - ¹⁰Abrams et al. Tolterodine treatment is safe in men with bladder outlet obstruction (BOO) and symptomatic detrusor overactivity (DO). J NeuroUrol & Urodynamics 2001; 20: 547–8.
 - ¹¹Athanasopoulos et al. Combination treatment with an alpha-Blocker plus an anticholinergic improves quality of life in patients with bladder outlet obstruction. A prospective, randomized, controlled study. J NeuroUrol & Urodyn 2002; 21: 308–9.
 - ¹²Abrams et al., 2006
 - ¹³Abrams et al., 2005
 - ¹⁴Van Kerrebroeck P et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. Urology. 2001;57(3):414–21
 - ¹⁵Malone-Lee J. et al. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder, J Urol 2001;165:1452–6
 - ¹⁶Lawrence M et al.: Immediate-release oxybutynin versus toterodin in detrusor overactivity: A population analysis, Pharmacotherapy 2000; 20(4): 470–475
- COCHRANE REVIEWS
- Bladder training for urinary incontinence in adults. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M
 - Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J
 - Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Roxburgh C, Cook J, Dublin N
 - Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L
 - Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A
 - Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D

n Impressum Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher Für den Inhalt verantwortlich: Lecture Board: Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer, Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal, Prim. Univ.-Doz. Dr. Helmut Heidler, Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher Editorial Board: HR Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher Projektverantwortung: Mag. Andrea Budin, Claudia Lorbeer Lektorat: Karl Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Litho: Bernhard Computertext Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 10.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

P11445