

Die überaktive Blase – ein Praxiserfahrungsbericht zu Emselex®

Bewährte und neue Methoden haben ihren Stellenwert

Ständiger Harndrang, schlaflose Nächte und Inkontinenz – die Reizblase ist ein quälendes Problem für viele Menschen. Trotz neuer Therapien haben Anticholinergika nach wie vor ihren Stellenwert im Rahmen des Behandlungskonzepts.



V. Viereck, Frauenfeld



J. Müntz, Frauenfeld

Einleitung

16% der Gesamtbevölkerung über 40 Jahre leiden an einer überaktiven Blase (OAB), 60% dieser Personen suchen ärztlichen Rat, aber nur 27% erhalten eine Therapie.¹ Die Lebensqualität wird häufig empfindlich eingeschränkt, sowohl in Bezug auf den Alltag als auch das Sexualleben, das führt zu Angst und Depressionen.² Die überaktive Blase ist definiert als Symptomkomplex aus imperativem Harndrang, der mit Harnverlust (Dranginkontinenz, OAB wet) einhergehen kann (aber nicht muss) und der normalerweise von erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Nykturie begleitet wird. Diese Störung kann nicht durch Stoff-

wechselstörungen oder lokale pathologische Veränderungen erklärt werden.³ Häufig findet man Mischinkontinenzformen, bei denen sowohl eine Drang- als auch eine Belastungskomponente vorliegen. Die Ursachen für eine überaktive Blase sind nicht endgültig geklärt, diskutiert werden degenerative Prozesse in der Muskulatur des Detrusor vesicae, aber auch neuropathologische Prozesse. Eine Reihe von lokalen oder systemischen Erkrankungen kann Symptome der überaktiven Blase verursachen. Dazu gehören vor allem Infekte, die urogenitale Atrophie und ein Descensus genitalis. Aber auch Blasentumoren, Urethraobstruktionen, Strahlenschäden, Fremdkörper sowie neurologische Erkrankungen wie Di-

abetes, multiple Sklerose und Morbus Parkinson spielen eine Rolle. Psychogene Faktoren sind häufig zu finden.

Die Diagnostik muss zunächst mögliche Ursachen der Reizblase aufdecken. Die Anamnese umfasst Fragen nach Miktionsfrequenz, Drangsymptomatik, Inkontinenz bei Drang oder Husten, Trinkmenge, Nykturie, dem persönlichen Leidensdruck, Medikamenten, bisherigen Therapien, Voroperationen oder Bestrahlungen im Becken, Diabetes und neurologischen Erkrankungen. Die anschließenden Untersuchungen beinhalten eine Urinuntersuchung mittels Urin-Stix und ggf. einer Urinkultur aus Mittelstrahlurin. Sonografisch sollte Restharn ausgeschlossen werden. Das Miktionsprotokoll stellt eine sehr gute und wenig invasive Diagnostikmethode dar und bietet auch eine gute Verlaufskontrolle. Darin werden Trink- und Miktionsmengen sowie Drang- und Inkontinenzepisoden erfasst. Wenn die Basisdiagnostik eine Mikro- oder Makrohämaturie, einen pathologischen Sonografiebefund oder eine Restharnbildung von mehr als 100ml ergibt, sollte die Patientin zu einem urogynäkologischen Spezialisten weitervermittelt werden. Dies ist ebenfalls erforderlich, wenn ein konservativer Therapieversuch erfolglos war, wenn eine operative Therapie geplant ist oder bei Verdacht auf neurogene Ursachen. Die erweiterte Diagnostik beim Spezialisten beinhal-

KeyPoints

- Die Therapie der Reizblase muss immer erst die Primärerkrankung behandeln.
- Bausteine der Therapie sind immer zunächst konservative Massnahmen wie z.B. Verhaltenstherapie, Führen eines Miktionskalenders, Intimpflege und Physiotherapie.
- Einen essenziellen Grundbaustein der Therapie stellt auch die Medikation mit Anticholinergika und neuerdings auch mit β_3 -Mimetika dar.
- Eine aktuelle schweizweite Patientenbeobachtung mit dem Anticholinergikum Darifenacin (Emselex®) zeigte an einem typischen Patientenkollektiv eine gute Wirksamkeit auf die OAB-Symptome bei guter Verträglichkeit.
- Im Zeitverlauf der anticholinergen Therapie steigt nicht nur die Verträglichkeit, sondern auch die Wirkung nimmt weiter zu – die Dosis sollte daher nicht schon nach zwei Wochen gesteigert werden.

tet zunächst eine gynäkologische Untersuchung. Dabei wird nach Zeichen der urogenitalen Atrophie, nach Hautreizungen, Dermatosen, Senkungen der Beckenorgane und einem eventuell erhöhten Beckenbodentonus gesucht. Des Weiteren muss beurteilt werden, ob zusätzlich eine Belastungsinkontinenz vorliegt. Urethraabstriche auf Chlamydien, Mykoplasmen und Ureaplasmen decken verborgene Infekte auf. Mittels Sonografie des Beckenbodens und Zystoskopie können weitere Pathologien ausgeschlossen werden. Hierzu gehören Malignome, chronische Entzündungen der Blasenwand (Cystitis cystica) und Fremdkörper wie beispielsweise Konkrement oder in die Blase dislozierte TVT-Bänder. Zystoskopisch findet man bei der idiopathischen Reizblase häufig eine vermehrte Trabekulierung der Blasenwand. Eine urodynamische Untersuchung sollte vor geplanter operativer Therapie erfolgen.

Therapie

Die Therapie muss immer erst die Primärerkrankung behandeln. Vaginalinfekte und Infekte in der Blase müssen antibiotisch saniert werden. Bei urogenitaler Atrophie erfolgt eine lokale Östrogenisierung. Blasen Tumoren oder Blasensteine werden entfernt. Restharn kann ein grosses Problem darstellen. Dabei ist die Ursache meist eine Obstruktion, beispielsweise durch eine Zystozele, durch Narbenzüge oder suburethrale Bänder. Hier kommen Pessare, Senkungsoperationen oder operative Narben- bzw. Banddurchtrennungen infrage.

Bausteine der Therapie sind immer zunächst konservative Massnahmen. Verhaltenstherapie ist eine Basismassnahme. Es wird geraten, die meist aus Angst vor Drang viel zu geringe Trinkmenge auf 2–3l täglich zu steigern, um die Kapazität der Blase zu trainieren und die Reizung der Blase durch stark konzentrierten Urin zu vermindern. Gegebenenfalls sollten Noxen gemieden werden, falls hier offensichtlich ein Zusammenhang besteht (Kaffee, Alkohol, Nikotin). Die Miktionsintervalle werden schrittweise verlängert, das Ziel ist mehr als 3dl pro Miktion. Die Patientin lernt durch Beckenbodenkon-

traktion oder Ablenkung den Harn drang zu unterdrücken. Sehr hilfreich sind Miktionskalender zur Selbst- und Therapiekontrolle. Eine regelmässige Intimpflege mit pH-neutralen Waschsubstanzen, Fetten und Phytotherapeutika stabilisiert die Hautbarriere. Entscheidend ist die intensive Motivation zur Mitarbeit. Eine Physiotherapie zur Relaxation des Beckenbodens bringt entscheidende Erfolge. Eventuell kann ergänzend eine psychotherapeutische Begleitung sinnvoll sein, da die „Blase der Spiegel der Seele“ ist und psychische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Die Phytotherapie verwendet Vielstoffgemische, welche aus Pflanzen gewonnen werden. Die Anwendung besteht in Teemischungen, Tinkturen, Tabletten, Suppositorien, in Salben und Cremes, als Öle äusserlich, Medizinale Wein (Lebenselixier), in Wickeln, Bädern, Behandlung mit ätherischen Ölen oder Räuchern. Die medikamentöse Therapie ergänzt die konservativen Massnahmen, sie wird später noch ausführlich dargestellt.

Erst wenn die konservative Therapie nicht zu zufriedenstellenden Resultaten führt, ist eine operative Therapie indiziert. Als Second-Line-Therapie steht die Injektion von Botulinumtoxin in den M. detrusor vesicae zur Verfügung, welche inzwischen eine kassenpflichtige Leistung bei therapierefraktärer OAB darstellt. Alternativ besteht die Möglichkeit der Implantation eines sakralen Neuromodulators. Als Third-Line-Therapie kann in extremen Fäl-

len eine Blasenaugmentation oder eine Zystektomie mit Harnableitung erwogen werden.

Einen essenziellen Grundbaustein der Therapie stellt die Medikation mit Anticholinergika dar. Diese unterbrechen als Muskarinrezeptorblocker die Übertragung der Impulse des Parasympathikus in der Blase. Hier sind es besonders die M3-Rezeptoren, welche sich ausser im Detrusor vesicae auch in der glatten Muskulatur des Darmes, in den Speicheldrüsen und im Auge finden. Hierdurch erklären sich auch die unerwünschten Wirkungen der Anticholinergika, das heisst Obstipation, Mundtrockenheit und Akkommodationsstörungen. Besonders bei älteren Menschen kann eine Blockade der M1-Rezeptoren die kognitive Leistung beeinträchtigen. Der Metabolismus und die Elimination von Arzneimitteln sind bei älteren Menschen verlangsamt. Die Blut-Hirn-Schranke wird durchlässig und es bestehen altersbedingte Defizite bei den Neurotransmittern. Ausserdem können kumulative Effekte durch Einnahme mehrerer anticholinergischer Substanzen (anticholinerge Vorbelastung) vorliegen. Es besteht auch die Gefahr der Missdeutung medikamentös bedingter Nebenwirkungen als altersbedingte Veränderungen. Seit August 2014 steht in der Schweiz als neue Substanzgruppe das Betamimetikum Mirabegron (Betmiga®) zur Verfügung. Dieses stimuliert den Sympathikus über β_3 -Adrenorezeptoren und führt zu einer

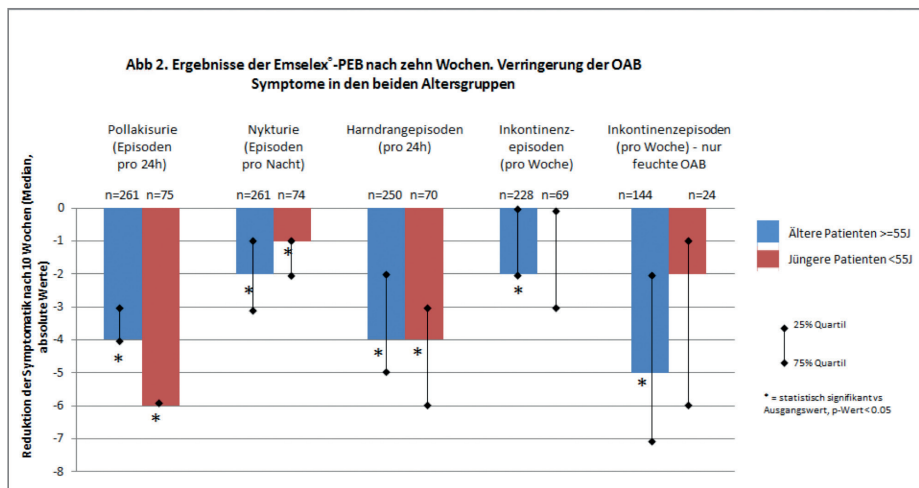


Abb. 1: Ergebnisse der Emselex®-PEB nach 10 Wochen: Verringerung der OAB-Symptome in den beiden Altersgruppen

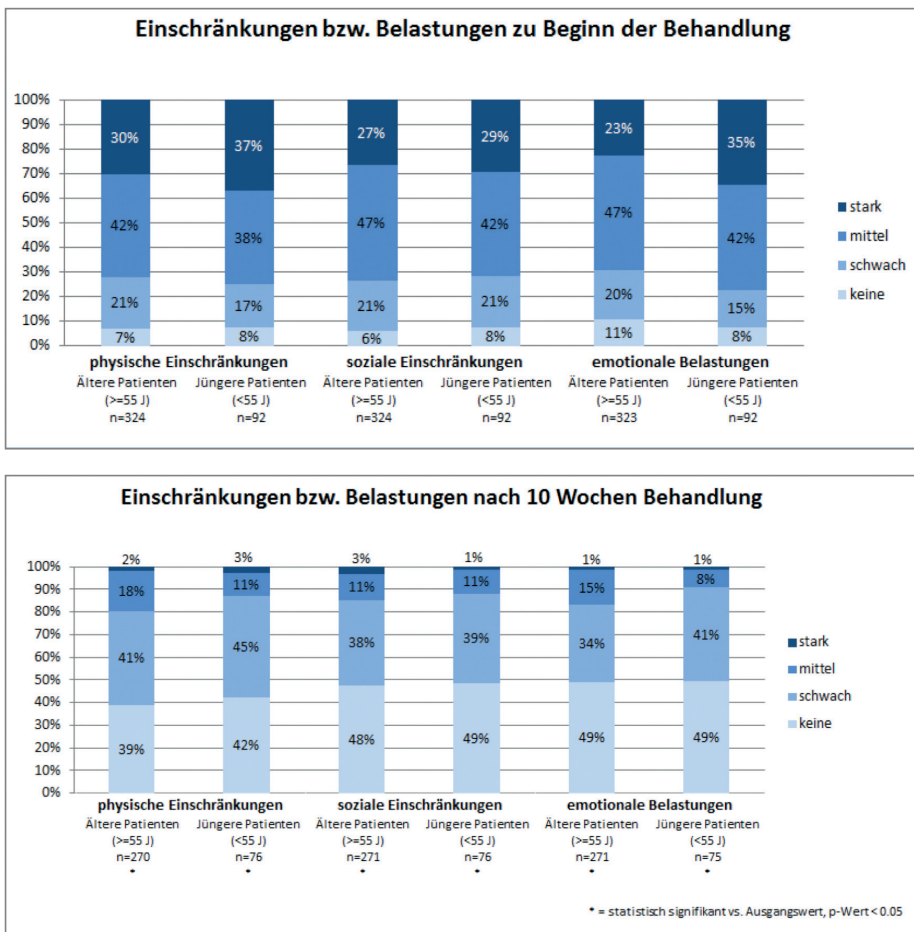


Abb. 2: Verbesserung der Lebensqualität durch Emselex®

aktiven Detrusorrelaxation. Die physiologische Entleerung der Blase wird nicht gehemmt.

Die aktuelle Studienlage zeigt eine gute Wirksamkeit der verfügbaren Präparate, allerdings ergeben die Studiendaten übereinstimmend, dass viele Patienten die Langzeittherapie aufgrund unerwünschter Wirkungen abbrechen. Das neue β3-Mimetikum Betmiga weist eine etwa gleich gute Wirkung bei anderen Nebenwirkungen auf. Angesichts dieser Datenlage erscheint es angebracht, die Studienergebnisse durch die Anwendung im Praxisalltag zu evaluieren.

Darifenacin ist ein Anticholinergikum mit hoher Selektivität gegenüber dem muskarinischen Rezeptor M3 in der Blasenwandmuskulatur, hemmt die Detrusorkontraktion und wirkt damit auf die Kernsymptome der überaktiven Blase. Darifenacin beeinträchtigt selbst bei älteren Patienten über 65 Jahre so-

wie bei Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Problemen nachweislich nicht die Kognition.⁴⁻⁶ Zudem kommt es dank der hohen Selektivität nicht zu unerwünschten kardiovaskulären Arzneimittelwirkungen wie z.B. QT/QTc-Intervall-Verlängerung oder Herzfrequenzerhöhung.⁷⁻⁹ Darifenacin ist unter dem Handelsnamen Emselex® in den Dosisstärken 7,5mg und 15mg erhältlich und kassenzulässig. In der Schweiz wurde kürzlich eine Anwendungsbeobachtung mit Emselex® durchgeführt, deren Resultate wir hier vorstellen.

Praxiserfahrungsbericht mit Emselex®

Von November 2013 bis November 2014 wurden prospektiv insgesamt 424 Patienten mit überaktiver Blase – sowohl durch Hausärzte als auch durch Spezialärzte – in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Davon beendeten 354 (84%) die 10-wöchige Studie. Es handelte sich vorwiegend um weibliche Patientinnen (81%) und 78%

der Patienten waren älter als 55 Jahre (Median: 65 Jahre, Min.–Max.: 21–103 Jahre). Das mediane Gewicht der Patientinnen lag bei 74,0kg (Min.–Max.: 44–129kg). Bei 52% der Patientinnen und Patienten wurde zusätzlich zur Reizblase auch eine Dranginkontinenz diagnostiziert. Häufige Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Rheuma und Diabetes. Je älter die Teilnehmer waren, umso stärker die Symptome, umso häufiger eine Inkontinenz und umso mehr Komorbiditäten waren zu beachten. 78% starteten die Behandlung mit 7,5mg Emselex®. Begleitende nicht medikamentöse Massnahmen (wie Physiotherapie, Beckenbodengymnastik und Blasentraining) waren während der Studie erlaubt und wurden von 66% der Patienten angewendet.

Zu Beginn der Studie erfragte der behandelnde Arzt mittels Fragebögen, welche Symptome der überaktiven Blase vorlagen, deren Einfluss auf die Lebensqualität, bisherige Therapien sowie epidemiologische Daten. Nach anschliessendem Beginn einer Medikation mit 7,5 oder 15mg Emselex® fanden nach 2 Wochen und nach 10 Wochen erneut eine Evaluation sowie gegebenenfalls eine Dosisänderung statt. Hierbei wurde, neben der Wirkung auf die Leitsymptome der OAB und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, auch die Veränderung der Lebensqualität des Patienten erfasst.

Es zeigte sich nach 10 Wochen eine signifikante Reduktion im Vergleich zum Ausgangsniveau bezüglich der Miktionsfrequenz (Verringerung um 5 Miktionen pro 24h), der Nykturieepisoden (Verringerung um 2 Nykturieepisoden pro Nacht) und der Drangepisoden (Verringerung um 4 Episoden pro 24h) (Abb. 1). Bei den Patienten mit anfänglicher Dranginkontinenz kam es zu einer signifikanten Reduktion der Inkontinenzepisoden (Verringerung um 4 Inkontinenzepisoden pro Woche). Diese Verringerungen der Symptome der OAB waren unabhängig von der Emselex®-Dosierung. Eine signifikante Besserung fand sich bezüglich starker physischer Einschränkungen durch die OAB (32% vs. 2%), starker sozia-

ler Einschränkung (27% vs. 3%) und emotionaler Belastung (25% vs. 1%) (Abb. 2). Bei 91% der Patienten gaben die Ärzte nach 10 Wochen eine gute oder sehr gute Wirksamkeit von Emsalex[®] an. In Bezug auf die Verträglichkeit gaben die Ärzte bei 95% der Patienten nach 10 Wochen eine gute oder sehr gute Verträglichkeit von Emsalex[®] an. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen 7,5mg und 15mg Emsalex[®]. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehörten Mundtrockenheit und Obstipation. Die unerwünschten Wirkungen wurden von den Patienten meist als leicht eingestuft und liessen im Verlauf bis zur 10. Woche nach. 92% der Patienten waren unter 7,5mg nach zwei Wochen zufrieden oder sehr zufrieden mit der Therapie. Patienten, die initial mit 15mg Emsalex[®] behandelt wurden, waren nach 2 Wochen zu 64% zufrieden oder sehr zufrieden und erreichten nach 10 Wochen 97%. 87% der älteren Patienten ≥ 55 Jahre waren sehr zufrieden oder zufrieden mit dem Ergebnis der medikamentösen Therapie.

Die Wirksamkeit von Emsalex[®] auf die Kernsymptome der überaktiven Blase und die Lebensqualität war auch bei älteren Patienten schon nach zwei Wochen signifikant messbar und stieg bis zu Woche 10 noch weiter an. Die Verträglichkeit der Therapie war gut, eine Dosisescalation verlief unproblematisch.

Kommentare zum Praxiserfahrungsbericht

Die Ergebnisse aus diesem Praxiserfahrungsbericht bestätigen die Ergebnisse klinischer Studien. In randomisierten, placebokontrollierten Studien zu Darifenacin zeigt sich eine etwas schlechtere Wirkung bezüglich der Inkontinenzepisoden (Reduktion 68% bzw 76% unter Darifenacin 7,5mg bzw 15mg) und der Miktionsfrequenz (Reduktion um 16% bzw. 15%).¹⁰⁻¹¹ Bereits in den Placeboarmen reduzierten sich die Dranginkontinenzepisoden immerhin um 53% und die Miktionsfrequenz um 8%. Metanalysen verschiedener Head-to-head-Studien zeigen vergleichbare Wirkungs- und Nebenwirkungsraten verschiedener Anticholinergika.¹²

Kritisch ist anzumerken, dass eine Placebowirkung nicht beurteilt werden konnte, was in der Natur einer Patientenbeobachtung liegt. Die Placebowirkung der Anticholinergika kann je nach Studie sehr unterschiedlich ausfallen und zwischen 30 und 50% betragen. Die Darifenacin-Therapie erfolgte in diesem Praxiserfahrungsbericht als Behandlung im Rahmen unterschiedlicher Gesamtbehandlungskonzepte und begleitende nicht medikamentöse Massnahmen waren während der Studie erlaubt. Frauen und ältere Patienten waren überrepräsentiert, allerdings entspricht aufgrund der demografischen Entwicklung in der Schweiz diese Klientel der Praxisrealität. Im Vergleich mit jüngeren Patienten leiden über 55-Jährige häufiger an einer überaktiven Blase mit Inkontinenz und sturzbegünstigenden Nykturieepisoden. ■

Fazit

Die Behandlung der überaktiven Blase erfolgt im Rahmen eines Gesamtkonzepts, welches nach Behandlung der Primärerkrankung zunächst konservative Therapien ausschöpfen sollte. Dabei stellt die Pharmakotherapie in der Praxis eine einfache Therapieoption dar, die ambulant und mit geringem Risiko versucht werden kann. Anticholinergika wie z.B. Darifenacin können eine Symptomlinderung bewirken, die – auch im Vergleich zu Placebo – eine spürbare Besserung der Lebensqualität der Patienten bewirkt. Entscheidend für die Akzeptanz durch die Patienten ist eine gute Aufklärung über den Wirkungseintritt, die erreichbaren Resultate und mögliche unerwünschte Wirkungen. Förderlich ist der Hinweis, dass im Zeitverlauf nicht nur die Verträglichkeit ansteigt, sondern die Wirkung weiter zunimmt – die Dosis sollte dementsprechend nicht schon nach zwei Wochen gesteigert werden, da das Potenzial von Darifenacin zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz ausgeschöpft ist. Die unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig, es tritt jedoch eine Gewöhnung ein. Patienten sollten entsprechend motiviert werden, nicht vorschnell die Therapie abzubrechen. Führt die Medikation nicht zur Verringerung des Leidensdruckes, sollten weitere Therapieoptionen fachärztlich geprüft werden.

Literatur:

- ¹ Milsom I et al: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-766
- ² Yoo ES et al: The impact of overactive bladder on health-related quality of life, sexual life and psychological health in Korea. *Int Neurourol J* 2011; 15(3): 143-151
- ³ Haylen BT et al: An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1): 4-20
- ⁴ Lipton RB et al: Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173(2): 493-498
- ⁵ Callegari E et al: A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(2): 235-246
- ⁶ Chancellor MB et al: Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs aging* 2012; 29(4): 259-273
- ⁷ Serra DB et al: QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(9): 1038-1047
- ⁸ Olshansky B et al: Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants \geq or = 50 years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13(4): 241-251
- ⁹ Rosa GM et al: Cardiovascular effects of antimuscarinic agents in overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(6): 815-827
- ¹⁰ Haab F et al: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45(4): 420-429; discussion 429
- ¹¹ Chapple C et al: Darifenacin treatment of patients \geq or = 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10): 2347-2358
- ¹² Reynolds WS et al: Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1423-1432

Autoren:

Dr. med. Julia Münst
Prof. Dr. med. Volker Viereck

Korrespondenz:

Prof. Dr. Volker Viereck
Co-Chefarzt Frauenklinik
Chefarzt Urogynäkologie
Leitung Blasen- und Beckenbodenzentrum
Kantonsspital Frauenfeld
E-Mail: info@blasenzentrum-frauenfeld.ch
Web: www.blasenzentrum-frauenfeld.ch

■12